



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR
TEPECİK EĞİTİM SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
OKSİDATİF STRES BELİRTECİ İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf ATABAY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR – 2018



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR
TEPECİK EğİTİM SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEşİ HASTALARINDA
OKSİDATİF STRES BELİRTECİ İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf ATABAY

Prof. Dr. Harun Akar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR – 2018

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve iç hastalıkları eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimini benden esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Harun Akar' a,

Tezimin hazırlanması ve yürütülmesinde ilgi ve emeğini benden esirgemeyen, kıymetli tez danışmanım Uzm. Dr. Zeynep Altın' a,

Çalışmam süresince romatoloji bölümünden verdiği destek ve fikirleri için Uzm. Dr. Zevcet Yılmaz'a,

İstatistik ve teknik konularda yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Candan Kendir'e

Sadece tıbbi bilgi ve deneyimleri ile değil, asistanlık eğitimim boyunca hayat tecrübeleri ile bana yol gösterici olan Doç. Dr. Cengiz Ceylan, Doç. Dr. Mehmet Tanrısev ve Uzm. Dr. Sibel Demiral Sezer'e,

Tezimin yapım aşamasında yardımını benden esirgemeyen, çalışmama katkıda bulunan biyokimya bölümünden Doç. Dr. Ayfer Çolak ve tezimde emeği geçen biyokimya asistanlarına,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emeği olan, her zaman yanımda duran çok kıymetli ailem; annem Songül Atabay ve babam Mehmet Atabay'a teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ.....	vi
FİGÜRLER DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi tanımı	2
2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezi	3
2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi laboratuvarı	3
2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi kliniği	4
2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi ve genetik	6
2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi genotip-fenotip ilişkisi	7
2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi epigenetik ve çevre	8
2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı.....	8
2.1.10. Ailevi Akdeniz Ateşi komplikasyonları	9
2.1.11. Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisi	9
2.2. Ankilozan Spondilit.....	12
2.2.1. Ankilozan Spondilit tanımı	12
2.2.2. Ankilozan Spondilit epidemiyolojisi	13
2.2.3. Ankilozan Spondilit patogenezi.....	13
2.2.4. Ankilozan Spondilit laboratuvarı	14
2.2.5. Ankilozan Spondilit kliniği.....	15
2.2.6. Ankilozan Spondilit tanısı.....	15
2.2.7. Ankilozan Spondilit komplikasyonları	18

2.2.8. Ankilozan Spondilit tedavisi.....	18
2.3. İskemi-Modifiye Albümin.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. Araştırma Modeli	22
3.2. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler	22
3.3. İstatiksel Analizler.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR	39
EKLER.....	49
EK 1.Etik Kurul Onay Formu	49
EK 2.Tez Konusu Onay Formu	50
ÖZGEÇMİŞ.....	54

KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
AS	Ankilozan Spondilit
ANA	Anti Nükleer Antikor
CRP	C-Reaktif Protein
DMARDs	Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar
ESR	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FDA	Food and Drug Administration
IFN	İnterferon
IL-1β	İnterlökin-1 β
İMA	İskemi-Modifiye Albümin
MEFV	MEditerrenean FeVer gen
MR	Manyetik Rezonans
NF-κB	Nükleer Faktör- κ B
NSAİİ	Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
RF	Romatoid Faktör
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışma
SAA	Serum Amiloid A
TNF	Tümör Nekroz Faktör
WBC	Beyaz kan hücreleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	AAA tanısında majör ve minör kriterler	9
Tablo 2.	AS hastalığının tanısında kullanılan Modifiye New York kriterleri	17
Tablo 3.	AS hastalığının tanısında MR’da sakroiliak eklemde görülmesi beklenen bulgular	18
Tablo 4.	Çalışma popülasyonunun bazı demografik özelliklere ve laboratuvar değerlerine göre AAA, AS ve Kontrol gruplarında dağılımı.....	26
Tablo 5.	Çalışma popülasyonunun yaş ve laboratuvar değerleri ortalamalarının AAA, AS ve Kontrol gruplarında dağılımı.....	28
Tablo 6.	Bireylerin AAA, AS ve Kontrol gruplarında ortalama İMA değerleri.....	29
Tablo 7.	Yaş ve laboratuvar değerlerinin İMA ile korelasyonu	30
Tablo 8.	AAA hastalarında İMA değerlerinin farklı gen mutasyonlu hastalarda dağılımı	32

FIGÜRLER DİZİNİ

Figür 1.	Kolşisin yanıtı yetersiz AAA hastalarında izlenmesi önerilen basamaklar.....	11
Figür 2.	AS hastalığının tanısında kullanılan Berlin ve ASAS kriterleri.....	16
Figür 3.	AS hastalığının tanısında kullanılan Calin kriterleri.....	16
Figür 4.	ASAS kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçme kriterleri	20
Figür 5.	AAA, AS ve Kontrol gruplarında İMA değerlerinin minimum, maksimum, ortalama ve medyan değerlerinin Box-plot ile karşılaştırılması	29
Figür 6.	AAA hastalarında İMA değerlerinin lojistik regresyon model analizi sonucu rezidüel plotları	31
Figür 7.	AAA hastalarında tanı zamanının ;MA değeri ile korelasyonu	32

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES BELİRTECİ İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkili, tekrarlayan periyodik ateş atakları ve bu ataklar arası dönemde de kronik inflamasyonla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Süregelen kronik inflamasyon; iskemik hadiseler, ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. İskemik olaylar sırasında oluşan oksidatif serbest radikaller, albumin molekülünde kimyasal değişiklikler yapar ve ortaya çıkan yeni molekül iskemik modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılır.

Bu çalışma son yıllarda özellikle bir çok kronik inflamatuvar hastalıklarda üzerine çalışmalar yapılan, iskemi göstermedeki önemi kanıtlanmış İMA düzeylerinin ataksız dönemdeki AAA hastalarında değerlendirilmesi amaçlı yapılmıştır.

Çalışmamıza diyabetes mellitus, hipertansiyon ,böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık gibi ek hastalık öyküsü olmayan ve sigara içmeyen 18 yaş üstü 40 AAA, 40 Ankilozan Spondilit (AS), 39 sağlıklı erişkin kontrol dahil edildi. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi , biyokimyasal tetkikleri, tanı alma süreleri ve varsa genetik mutasyonları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve sağlıklı kontrollerden İMA çalışılması için venöz kan örneği jelli düz biyokimya tüplerine alındı. Ölçümler Biyokimya Laboratuvarı'nda Shimadzu UVmini-1240 spektrofotometre cihazı ile yapıldı.

Gruplar arasında cinsiyet, VKİ, çalışılan laboratuvar değerleri dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. AAA hasta grubu ile sağlıklı kontrol arasında istatistiksel yaş farkı olmasına rağmen, herhangi bir grupta yaş ile İMA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. İMA düzeyleri bakıldığında, AAA hastalarının ortalama değeri $0,569\pm 0,11$, AS hastalarının $0,599\pm 0,15$ olup en yüksek değere sahipti ve kontrol grubunun $0,524\pm 0,06$ olup en düşük ortalamaya sahip olarak bulundu., AS hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiki

anlamlılığa neden olduğu görüldü ($p=0,01$). AAA hastalarında İMA düzeyleri ile ESR arasında pozitif orta şiddette ($r=0,594$; $p<0,001$), İMA ile LDL arasında pozitif zayıf ($r=0,382$; $p=0,015$), İMA ile Total kolesterol arasında pozitif zayıf ($r=0,335$; $p=0,034$), İMA ile Trigliserid arasında pozitif zayıf ($r=0,363$; $p=0,021$), İMA ile CRP arasında pozitif orta şiddette ($r=0,597$; $p<0,001$) ve İMA ile Fibrinojen arasında pozitif yüksek ($r=0,656$; $p<0,001$) istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptandı. AAA hastalarında tanı zamanı ile İMA değeri korelasyonu incelendiğinde; istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,17$).

Sonuç olarak; bu çalışma ile AAA hastalarında İMA sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen, bu durum istatistiksel anlamlı olmadığı. AS hastalarında ise sağlıklı kontrole göre anlamlı yüksek olduğu gösterildi. Çalışmamızda İMA düzeyleri ile CRP, Fibrinojen, ESR ve lipid parametrelerinin pozitif korelasyon içinde olduğunu gösterildi.

ANAHTAR KELİMELER: Ailevi Akdeniz Ateşi, Ankilozan Spondilit, İskemi Modifiye Albumin

ABSTRACT

In Familial Mediterranean Fever (FMF), the inflammation is associated with ischemic episodes, atherosclerosis and increased risk of cardiovascular events. This study was conducted in order to evaluate IMA level which was proven to be significant in ischemia, in the FMF patients who do not have an active attack.

For our study, 40 non-smokers, 18 years old and above patients with known FMF diagnosis but without any comorbidities such as diabetes mellitus, hypertension, renal failure and cerebrovascular diseases, 40 Ankylosing Spondylitis (AS) patients with the same conditions and 39 control health adults were included. The gender, age, weight, height, body-mass index (BMI), biochemical analysis, the date of initial diagnosis and genetic mutations (if applicable) of the patients and the control group were recorded. In order to study IMA level in the patients and control groups, venous blood samples were collected in the gel tubes that are without specific feature. The measurement was performed by Shimadzu UVmini-1240 spectrophotometer in biochemistry laboratories.

Between the groups, there was no statistically significant difference in gender, BMI and laboratory analysis that were studied by the researchers. Even though there was a statistically significant difference between the mean age of the FMF patient group and control group, there was no correlation between age and IMA level in any of the groups. When we check the IMA levels of the groups, the mean level was $0,569 \pm 0,11$, $0,599 \pm 0,15$ and $0,524 \pm 0,06$ respectively for FMF, AS and control groups. The statistically significant difference was created by the difference between AS and control groups. Considering the statistically significant correlation between FMF patients and laboratory results; moderately positive) with ESR ($r=0,594$; $p<0,001$), weak positive with LDL ($r=0,382$; $p=0,015$), weak positive with total cholesterol ($r=0,335$; $p=0,034$), weak positive with triglycerid ($r=0,363$; $p=0,021$), moderately positive with CRP ($r=0,597$; $p<0,001$) and strong positive with fibrinogen ($r=0,656$; $p<0,001$). In FMF patients, there was no statistically significant correlation between IMA level and time of initial diagnosis.

In conclusion, even though the IMA level is higher in FMF patients compared to the control group, the relationship was not statistically significant while

it is statistically significantly higher in AS patients compared to the control group. In our study, it was shown that IMA level is positively correlated with CRP, fibrinogen, ESR and lipid parameters.

Keywords: familial mediterranean fever, ankylosing spondylitis, ischemic modified albumin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı, tekrarlayan, kendiliğinden düzelen ateş ve serozit atakları (peritonit, plörit, artrit) ile seyreden otozomal resesif kalıtım gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ve yaklaşık 6-72 saatte kendini sınırlayan ateş, peritonit, plörit, perikardit, artrit ve bazen erizipel benzeri deri döküntüleri ile karakterizedir (1).

Kardiyovasküler sistem kronik inflamatuvar hastalıklardan etkilenmektedir. Sistemik inflamasyon oksidatif stres meydana getirerek endotel disfonksiyonuna yol açar. AAA hastalarında gelişen kronik inflamasyon; ateroskleroz, koroner ve kronik iskemik olaylardan sorumludur (2). AAA'da ateroskleroz önemli morbidite ve mortalite sebebidir (3).

Vücutta iskemi esnasında oksidatif serbest radikaller oluşur, oluşan radikaller albumin molekülünde bazı kimyasal değişikliklere yol açar. N-terminalinde meydana gelen değişikliklerle albuminin kobalt bağlama kapasitesi düşer. Bu yeni albumin molekülüne 'iskemi modifiye albumin' (İMA) denilmektedir. (4) İMA, iskeminin hassas belirteçlerinden biri olup, kardiyak iskemi, hiperkolesterolemi, serebrovasküler hastalık, karaciğer sirozu, metabolik sendrom ve vücutta yüksek miktarda serbest yağ asitlerinin bulunması durumlarında yükseldiği bilinmektedir (5-11).

Bu çalışmanın amacı kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, diyabetes mellitus gibi kronik hastalık öyküsü olmayan AAA hastalarında atak dışı periyotta İMA düzeylerini değerlendirmek, İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol ile karşılaştırmak, İMA düzeylerini, ön planda daha çok aksiyal tutulumun olduğu diğer romatolojik hastalıklara göre sistemik inflamasyonun kardiyovasküler sisteme etkisinin daha az olarak düşünüldüğü Ankilozan Spondilit hastalarıyla karşılaştırmak, İMA düzeylerinin belirli laboratuvar parametreleriyle, gen mutasyonlarıyla, hastalık süresiyle ilişkisini saptamak ve bu testlerin AAA hastalarında ataksız dönemde ki subklinik inflamasyonun yol açacağı kardiyovasküleri risk ve prognoz tayininde kullanılabilirliğinin alt yapısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanımı

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, MEFV gen mutasyonunun ilişkili olan inflamatuvar bir hastalıktır(12–14). Hastalık tekrarlayan ateş, seröz zarların ağrılı, non-enfeksiyöz inflamasyon atakları ve zaman içinde amiloidoz gelişimi ile karakterizedir(13,14).Sıklıkla Akdeniz çevresinde yaşayan etnik gruplarda rastlanmakta olan hastalığın (Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap) 100 000'den fazla bireyi etkilediği bilinmektedir(15).

2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyolojisi

Hastalık bazı etnik gruplarda özellikle yoğunlaşmış olup, bu gruplar easa itibariyle, Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk toplumlarıdır(14–16).Son yıllarda Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, Amerika ve Japonya gibi ülkelerden de sporadik vakalar bildirilmiştir(17–20). Yine de birçok ülkede, hastalık halen nadir hastalıklar grubunda yer almaktadır(15).

Hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biri olan İsrail'de görülme oranı etnik kökene göre değişiklik göstermekte olup, yaklaşık olarak yaygınlığının 1:1000'den biraz daha sık olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, İsrail'de hasta sayısının 10,000 civarında olduğu tahmin edilmektedir(21). AAA hastalığının sık görüldüğü bir diğer ülke olan Ermenistan'da hastalığın yaygınlığının yaklaşık 1:500 olduğu bilinmekte olup, yaklaşık hasta sayısının 6,000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (22). Lübnan ve Ürdün gibi ülkelerde de sık görüldüğü bilinmekle beraber hastalığın tam yaygınlığı bilinmemektedir(23).

Ülkemizde hastalığın sıklığı bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte, yapılan çalışmalarda her 400-1000 bireyde bir kişi olarak bildirilmiştir(16).Vakaların yalnızca %5-10'unda hastalık 20 yaşından sonra başlamaktadır. Hastaların %50-60'ında semptomlar 10 yaş altında başlayıp, %60-90'u 20 yaşın altındadır. Yılmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, hastalık taşıyıcılık oranınınTürk toplumunda yaklaşık %20 civarında olduğu belirtilmiştir (16,24). Bölgeler arasındaki farklılık gözetildiğinde, sıklığı Anadolu bölgesinde en yüksek oranda görülmektedir.

2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi

Hastalığın patogenezi ana olarak nötrofil, eozinofil ve monositik hücreler ile dendritik hücrelerde ve fibroblastlarda bulunan pyrin proteinine bağlı olarak gelişmektedir. Pyrin proteini sitoplazmada yer almakta olup, ASC ve kaspaz-1 iletişimini inhibe eder ve kaspaz-1'i negatif veya pozitif yönde etkiler. Ana olarak nötrofillerde sentezlenen pyrin proteini, kompleman kaskadından C5a'yı inhibe ederek etki göstermektedir. AAA ataklarında nötrofil kemotaksisinin yeterince kontrol edilememesi de bu durumla ilişkili olup, kontrolsüz İnterlökin-1 β (IL-1 β) yapımına bağlı olarak enflamasyon çıkışı ve yetersiz C5a inhibisyonu ile karakterizedir. Bu durum, seröz sıvılarda enflamasyon oluşması ile birlikte,, karın ağrısı, artralji ve artrit gibi semptomların oluşmasına neden olmaktadır.

IL-1 β , AAA hastalığında atakların oluşmasında ana role sahip olan sitokindir. MEFV mutasyonları, IL-1 β yapımına, pyrin proteinin yeterince işlev göstermemesine bağlı olarak neden olmaktadır. Pyrin proteini IL-1 β aktivasyonunu düzenler ve Nucleer Faktör- κ B (NF- κ B) aktivasyonunu ve apoptozu inhibe eder (25). Pyrin'in AAA ile ilişkili C-terminali B30.2 alanının mutasyonu, IL-1 β ve NF- κ B ile anormal olarak aktive edilmesine yol açarak, AAA'nın inflamatuvar fenotiplerini indüklemektedir (26). Bu domain AAA mutasyonlarının en fazla yer aldığı bölge olarak bilinmektedir. Bu durum, IL-1 β sinyalizasyonu ve NF- κ B aktivasyonu blokajı ile AAA tedavisinde olası hedefleri oluşturmaktadır.

Bazı diğer akut faz reaktanlarının da hastalık patogenezinde etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri, IL-6'dır. Yapılan çalışmalarda IL-6 düzeyinin atak döneminde birden yükseldiği ve ataksız dönemde de yüksek kaldığı tespit edilmiştir (27, 28). Benzer durumun IL-12, IL-17 ve IL-18 düzeyleri için geçerli olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (28, 29). Sonuç olarak, AAA hastalığı akut ataklar dışında da subklinik olarak aktivite göstermeye devam etmektedir ve arka planda inflamasyon mevcuttur.

2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvarı

Esas itibariyle, hastalık tanısı klinik olarak konulmakla birlikte, laboratuvar bulguları da önem arz etmektedir. Kanda fibrinojen, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi akut faz

reaktanlarının varlığı non-spesifik olup, AAA hastalığının ilk tanısında çok yardımcı olmasa da, özellikle hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını değerlendirme açısından önemli bir yere sahiptir(15). Hastalığın atak döneminde, CRP, ESR ve beyaz kan hücreleri (White Blood Cells; WBC) değerlerinin yükseldiği bilinmekle beraber, Serum Amiloid A (SAA), seruloplazmin, haptoglobulin ve bazı diğer sitokinlerin de atak döneminde yükseldiğine dair çalışmalar bulunmaktadır(30).

Hastalıkta inflamatuvar aktiviteyi göstermede en sık kullanılan laboratuvar bulgularından biri ESR'dir ve atak dönemlerinde yükselmektedir. Ancak, bireylerin yaş ve cinsiyeti gibi demografik özelliklerinden etkilendiği bilinmekte olup, birçok kronik hastalık varlığı, onkolojik durumlar ve bazı enfeksiyonlarda da yükselmektedir (30, 31).

AAA hastalarında yükseklik gösteren bir diğer akut faz reaktanı CRP olup, yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm ataklarda yükseklik gösteren reaktanın CRP olduğu gösterilmiştir (15, 31). Fibrinojen, tanıyı desteklemede yardımcı olan ve atak döneminde yükselen bir diğer akut faz reaktanıdır. Hastalığın atakları sırasında bu reaktanın 3-5 gün yüksek seyrettiği gözlenmektedir(30, 31).

SAA, özellikle Kolşisin doz ayarlamasında kullanılan ve tanıya yardımcı olması açısından da anlamlı görülen bir diğer akut faz reaktanıdır. Özellikle, tedavi uyumu yüksek olmayan hastalarda ve proteinüri semptomları gösteren hastalarda yükseklik gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda aile öyküsünde AAA tanısı varlığı, M694V homozigotluğu ve artmış CRP düzeyleri, remisyonda yüksek SAA düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (32).

2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Kliniği

Hastalığın kliniği akut febril ataklar ile karakterize olup, periton, plevra, kas ve eklem iltihapları da eşlik edebilmektedir (33). Tipik bir AAA atağı, yaklaşık olarak 12 -72 saat arasında sürmekte olup, her birkaç hafta- veya birkaç ayda bir tekrarlamaktadır. Hastalar genellikle ataklar arasında semptomatik olup, subklinik enflamasyon da devam edebilmektedir (26).

Hastalığın kliniği, atak başlamadan önce yaklaşık 1-2 gün süren prodromal dönem varlığı ile karakterize olup, bu bulgu hastaların %50'sinde görülmektedir. Bu dönem kişinin yapısına bağlı olarak farklılık göstermekte olup, nöropsikiyatrik veya

fiziksel bulgular, iştah veya tat değişiklikleri ya da alevlenmenin olacağı yerde ağrı ile bulgu vermektedir. Bunun yanı sıra, ateş yaklaşık olarak 38 derece üzerinde olup, 40 dereceye kadar yükselebilmektedir ve hastaların hemen hemen %100'ünde görülmektedir (34).

Genel bir AAA atağı, ani yükseliş dönemini takip eden plato dönemi ve ani düşüş ile karakterize olup, süresi 1-3 gün arasında değişiklik göstermektedir. Karın bölgesinde enflamasyona bağlı ortaya çıkan ağrı hastaların %95'inden fazlasında görülmekte olup, yanlış tanı konulmasına neden olabilmekte, hatta bazen akut batın olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak, AAA'da karın ağrısı genellikle daha yaygın olup 12-48 saat içinde gerilemektedir. Bunun yanı sıra, plörit veya perikardite bağlı hastalarda göğüs ağrısı görülebilmektedir. AAA hastalarında görülen plörit ağrısı genellikle tek taraflı olup, 1-4 gün sürmektedir ve hastaların %30-40'ında görülmektedir. Perikardit varlığında durum biraz daha uzun sürmekte olup, semptomlar 1-14 gün sürebilmekte ve hastalar genellikle birden fazla atak yaşamaktadırlar (34, 35). Bu bulgu diğer bulguların aksine hastaların yalnızca % 0,7'sinde görülmektedir (34).

Hastalığın en sık görülen ikinci semptomu artrit olup, genellikle tek bir büyük eklemi tutması ile karakterizedir. Bu eklemler genellikle alt ekstremitede yer alan diz veya ayak bileği eklemleri olup, çocukluk çağında gelişir. Bu bulgu hastaların %75'ine yakınında görülmekte olup, bunların %10'unda ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır (36). Bir diğer görülen bulgu erizipel tipi deri lezyonlarıdır. Genellikle alt ekstremitede 10-35 cm², ağrılı, sıcak ve keskin sınırları olan bu lezyonlar AAA hastalığının çocuklardaki ana prezentasyonu olabilir. Bu bulgu diğer bulgular kadar sık olmamakla birlikte, yine de hastaların %12-40'ında görülebilmektedir (37). Bunların yanı sıra, hastalarda akut skrotum iltihabı da görülebilmektedir. Bu bulgu, tek taraflı skrotumun ilerleyen şekilde ödemi ile ortaya çıkmakta olup, klinikte testiküler torsiyon ile karıştırılabilir. Bu bulgunun gelişimi tunica vaginalis'in akut iltihabına bağlıdır ve genellikle 12-24 saat içinde geriler (38). Miyalji nadir görülen bulgulardan biri olup, yüksek ateş ve yüksek enflamasyon belirteçleri ile karakterizedir. Diğer yandan, hastalarda kas enzimleri normal düzeyde olup, EMG'de spesifik değişiklik göstermemektedir (1).

Hastalığın ana renal bulguları proteinüri, hematüri, rekürren akut piyelonefrit ve glomerülonefrittir. Proteinüride idrarda protein miktarı 24 saatlik idrarda 0,5 gramdan fazla ise, biyopsi yapılması vaskülit dışlamak açısından önemlidir (34). Amiloidoz hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilen ana komplikasyonu olmasına rağmen, yapılan çok merkezli kapsamlı bir çalışmada AAA hastalarında %8,6 oranında bulunduğu gösterilmiştir (39).

2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Genetik

Hastalıklailişikili olduğubugün bilinen MEFV geni 1997 yılında 16p13-3 kromozomunda pozisyonel klonlama ile tanımlanmıştır. MEFV; 10.ekzonun kodladığı 781 amino asitten oluşmakta olup, oluşan protein pyrin (veya marenostin) olarak adlandırılmaktadır (26). Fransa’da konu üzerine özelleşmiş bir merkezde, bugüne kadar, 300’den fazla AAA ile ilişkili sekans varyant varlığı tespit edilmiştir (40). Doğu Akdeniz toplumlarında, mutant alellerin taşıyıcı sıklığı oldukça yüksek olup (bazı popülasyonlarda 1:3-1:5), ve dört ekzon 10 mutasyon; M680I, M694V, M694I ve V726A, AAA kromozomlarının büyük bir yüzdesini açıklamaktadır (41). Çoğu AAA ile ilişkili mutasyonlar tek amino asit yerine koyma mutasyonu olup (missense mutasyonu); birden fazla amino asit duplikasyonu/delesyonu da bildirilmiştir. Yalnızca iki mutasyon; ekzon 2’de “frame-shift” ve ekzon 10’da “nonsense” mutasyon, trunkasyona uğrayan protein üretmektedir.

Popülasyonlar arasında farklılık olmakla birlikte, AAA klinik semptomlarını taşıyan AAA hastalarının %30’dan fazlası kodlama dizininde sadece tek bir gösterilebilir MEFV mutasyonuna sahiptir. Diğer yandan, kodlama olmayan dizinler; 5’- ve 3’- untranslated bölge intronları gibi, olası hastalıkla ilişkili varyant analizleri için sessiz kalmaktadır (26). Hastalığın rutin kontrolünde, 14 adet varyant kontrol edilmektedir. Bu varyantlar; M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, E167D, T267I, I692del, K695R, E148Q, P369S, F479L ve I591T’dir. Bunlardan M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, E167D, T267I, I692del mutasyonlarının patolojik olduğu bilinmekte olup, K695R, E148Q, P369S, F479L ve I591T mutasyonlarının patolojik olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (16).Dünya genelinde en sık mutasyonlar M694V, M694I, M680I ve V726A olup, yatkın

ırklarda hastaların çoğunda klinikten sorumlu olarak bu mutasyonlar bulunmuştur (15, 16).

MEFV baskın olarak nötrofil, eozinofil ve monositlerde tanımlanmış olup, lenfositlerde tanımlandığı gösterilmemiştir (42). Bunun yanı sıra, MEFV; dendritik hücrelerde ve sinoviyal fibroblastlarda da tanımlanmıştır (43). Monositlerdeki tanımlanma düzeyi çeşitlilik göstermekte olup, bu süreç interferon- γ (IFN- γ), tümör Nekroz Faktör (TNF) ve lipopolisakkarid gibi proinflamatuvar ajanlar ile tetiklenmektedir. MEFV tanımlanması ayrıca sinoviyum, periton ve derideki fibroblastlarda da gerçekleşmekte olup, IL-1 β veya phorol miristat asetat ile artmaktadır (44). Bu durum AAA'nin serozal, sinoviyal ve deri enflamasyonlarına yatkınlığını açıklamaktadır (26).

2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Genotip-Fenotip İlişkisi

AAA kliniği, bireyden bireye farklılık göstermektedir (30). Ateş ve peritonit varlığının hastaların %90'ından fazlasında olduğu saptanmıştır. Ardından, artrit ikinci en sık bulgu olarak bulunmuştur. Japon ırkında ve Ermeni popülasyonunda plörit, artritten daha sık gözlenmiştir (20, 22). Bir diğer farklılık da Yahudi toplumlarında gözlenmiştir. Kuzey Afrika Yahudilerinde, ciddi vakalar Iraklı Yahudilere göre daha fazla gözlenmiştir (45–47). Tüm bu bulgular, araştırmacıları farklılıkların nedenini araştırmaya yönlendirmiştir.

Hastalığın farklı klinik bulgularının, spesifik popülasyonlardaki mutasyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (15). Genellikle, p.V726A diğer mutasyonlara göre orta seyirli hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Mutasyonlar ekzon 2 bölgesinde olduğunda (örneğin; p.E148Q), hastalık daha nadir artrit atakları, daha sık plörit atakları olasılığı ancak neredeyse hiç amiloidoz görülmemesi ile karakterizedir. Hastaların E148Q homozigot mutasyonu ile karakterize olanların %50'si asemptomatiktir. Bu durum, bu mutasyonunun sadece yalnızca belirli durumlarda, belirli genetik altyapılı bireylerde veya çeşitli çevresel faktörlere bağlı olarak gözlemlendiği izlenimini vermektedir (48). Bir diğer örnekte; hastalığın ciddi seyrinin p.M694V homozigot mutasyonu, p. M694I veya p.M680I mutasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda; bu hastalar, daha erken dönemde hastalığın tanı konması, daha sık ataklar, daha fazla sayıda eklem dahil olması ve

daha yüksek doz Kolşisin gereksinimi ile karakterizedir (30). Ayrıca, bu hastalar diğer hasta gruplarına göre, daha yüksek Amiloidoz gelişme riskini sahiptir. Örneğin, Kuzey Afrika Yahudilerinin daha ciddi hastalığa sahip olma nedeninin M694V mutasyonu olduğu ve Irak Yahudilerinin çoğunlukla p.E148Q mutasyonu taşıdığı belirlenmiştir(21, 45).

2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Epigenetik ve Çevre

Yapılan çalışmalarda, aynı kökene sahip ancak farklı ülkelerde yaşayan bireylerin hastalık ciddiyetinde de farklılık gösterdiği gösterilmiştir. Örneğin, yapılan bir çalışmada Almanya’da ve Türkiye’de yaşayan Türk hastaların %12’ye varan fenotipik farklılık gösterdiği görülmüştür (41, 49–51). Bunun üzerine, epigenetik ve çevresel faktörlerin hastalığın üzerindeki etkisinin daha net anlaşılması için, ikiz kardeş çalışmaları yapılması önerilmiştir (49, 52). Ben-Zvi ve arkadaşlarının 17 Yahudi ikiz çiftinde yaptığı bir çalışmada, ikizlerde gözlenen farklılığın %11,9’u çevresel faktörlere, ve diğer %17,4’ü modifiye edici genlere atfedilmiştir (49).

AAA hastalarında fenotipi etkileyen diğer non-genetik nedenler arasında; psikososyal faktörler (emosyonel stres, vb), soğuğa maruziyet, menstruel dönem ve gebelik dönemi olduğuna dair de literatürde çalışmalar yer almaktadır (53, 54). Ancak, bu nedenlere yönelik kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı

AAA hastalığının tanısı genellikle kliniğe göre konulmaktadır. Tanı kriterleri arasından genel olarak kabul edilmiş olan Tel HaShimer kriterleri tipik vakaların tanısında çoğunluk tarafından kabul görmüştür. Livneh ve arkadaşları ise; daha basitleştirilmiş tanı kriterleri önermiş olup, bir veya daha fazla majör bulgu veya iki veya daha fazla minör bulgunun değerlendirilmesini temel almaktadır (38). Çocuk hastaların tanısında da Yalcinkaya-Özen’in geliştirdiği yeni diagnostik kriterler diğerlerine göre daha yüksek sensitivite göstermiştir (55).Hastalığın tipik atakları rekürren özellikte, ateş birlikteliği ile karakterize (rektal ölçümün 38 derece veya daha üzerinde olması) ve kısa sürelidir (12 saat ile üç gün arasında değişen).

Tamamlanmamış ataklar, bir veya iki karakteristik ile tipik ataklardan farklılık gösteren ağırlı ve tekrarlayan ataklardır. Belirtilen bu karakteristikler, vücut

sıcaklığının normal veya 38 dereceden düşük olması, atakların belirtilen süreden daha uzun veya daha kısa sürmesi (6 saatten kısa olmayacak veya bir haftadan uzun olmayacak şekilde), abdominal atak sırasında peritonit atakları gözlenmeyen, lokalize olmayan abdominal ataklar ve spesifik eklemler dışındaki eklemleri içeren artrit varlığıdır. Belirtilen tipik ve tamamlanmamış atak kriterlerine uymayan ataklar, hastalık atakları olarak değerlendirilmemektedir (56, 57).

Tablo 1. AAA tanısında majör ve minör kriterler

Majör Kriterler	Minör Kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Tipik ataklar 	<ul style="list-style-type: none"> • Aşağıdaki bölgelerden bir veya daha fazlasını içeren tamamlanmamış ataklar: Göğüs Eklem Eforla ortaya çıkan bacak ağrısı • Kolşisin'e yanıt olması
<ul style="list-style-type: none"> • Yaygın peritonit 	
<ul style="list-style-type: none"> • Tek taraflı Plörit veya Perikardit 	
<ul style="list-style-type: none"> • Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ateş, tek başına 	
<ul style="list-style-type: none"> • Tamamlanmamış abdominal atak 	

2.1.10. Ailevi Akdeniz Ateşi Komplikasyonları

AAA; bireylerin hayat kalitesini ciddi bir şekilde etkilemektedir ve Amiloid A ve amiloidoz gibi sekonder enflamatuvar komplikasyonlara da neden olabilmektedir (33,58). Bunlardan sekonder AA amiloidoz, AAA'nin en önemli uzun dönem komplikasyonu olup, renal yetmezliğe neden olarak ölümlerle sonuçlanabilmektedir (15, 26, 59). Amiloidoz, bazı serum proteinlerinden köken alan, düşük ağırlıklı moleküler subunitlerin oluşturduğu fibriler yapıların ekstraselüler dokularda birikimi olup, günümüzde 30'dan fazla prekürsörden kaynaklanabildiği bilinmektedir. AAA hastalarında Amiloidoza neden olan protein ise; serum Amiloid A olarak bilinen bir akut faz reaktanıdır (59).

2.1.11. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi

AAA tedavisinde günlük Kolsisin tedavisi ilk olarak 1972 yılında atakları ve sekonder amiloidozu önlemek, ve bunlara ek olarak da subklinik enflamasyonun derecesini azaltmak amacıyla uygulanmaya başlanmıştır (33, 58, 60). Dinarello ve

arkadaşlarının 11 hasta üzerinde yaptıkları Çift Kör Randomize Kontrollü Çalışma 'da (RKÇ) ve bunun ardından, 1974 yılında Zemer ve arkadaşlarının yaptığı 22 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çift kör RKÇ sonucunda günde 1 mg Kolşisin tedavisinin AAA akut ataklarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (58, 60).

Kolşisin'in etki mekanizması halen tam olarak bilinmese de, sitoskeletonun yapısını bozarak ve MEFV gen mutasyonunu azaltarak AAA tedavisinde anti-enflamatuar etkinlik gösterdiği bilinmektedir (61). Kolşisin, mikrotübüllerin yapısını etkileyerek mikrotübülleri depolimerize eder. Oral alımından sonra granüositlerde birikir ve pyrin baskın olarak granüositlerde tanımlanarak, mikrotübüllerle ilişkiye girer (26, 42, 62). Bunun yanı sıra, Kolşisin'in nötrofil kemotaksisini engellediği ve IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi serum enflamatuar sitokinlerinin seviyesini düşürdüğü de çalışmalarda gösterilmiştir (26,27).

Kolşisin, AAA hastalarında profilaktik aktivite göstermekte olup, etkisi düzenli bir şekilde sabit dozlarda kullanıldığında görülmektedir (58). Kolşisin tedavisinde amaç, enflamatuar atakların rekürrensini ve amiloidoz gelişimini engellemektir. Bireylere ihmal edilebilir dozlarda verilip, inflamatuvar atakların sayısı ve ciddiyetine bağlı olarak hastalık seyrinin değerlendirilmesi ile 3-6 ayda bir doz ayarlaması yapılır. İlacın dozu çocuklarda maksimum 2 mg, yetişkinlerde de maksimum 3 mg'a kadar hasta eğer bir yılda dörtten fazla atak yaşıyorsa çıkılabilir (61, 63).

Kolşisin ile günlük tedavi yöntemi genel olarak etkili ve yeterli olarak değerlendirilse de, tedavide bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, Kolşisin'in kanda terapötik doz aralığı dar olup (7 ng/mL), >10 ng/mL düzeyinde ciddi toksik etkileri olup, ölüme sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, ağrı, bulantı ve krampların yanısıra bazı sindirim problemleri yaratması nedeniyle, hasta kompliyansında %10-40 kayıp görülmektedir (63). Bu durum yeni tedavi yöntemleri arayışına neden olup; IL-1 , Canakinumab ve Tocilizumab gibi yeni tedavi yöntemleri olasılıklarını da artırmaktadır (33, 64–68).

Bir diğer yandan, Kolşisin'e yetersiz yanıt olan AAA hastalarına yaklaşım şekline dair bazı öneriler bulunmaktadır (63). Bunlar;



Figür 1. Kolşisin yanıtı yetersiz AAA hastalarında izlenmesi önerilen basamaklar

Bireylerin Kolşisin yanıtı veya toleransı genetik varyasyonlardan da etkilenerek taşınmasını ve metabolizmasını etkileyerek biyouygunluğunu bireyden bireye değiştirmektedir. Yapılan çalışmalarda, Kolşisin yanıtıyla, p-glikoprotein multidrug transporter (ABCB1) polimorfizminin ilişkili olduğu bulunmuştur. Kolşisin'in yanıtını değerlendirmede güvenilir ve kolaylıkla ulaşılabilir bir yöntem bulunmamakla birlikte, doz ayarlaması bireylerin gastrointestinal ve diğer yan etkilerinin yakın takibiyle yapılmaktadır. Buna ek olarak, ABCB1'in Kolşisin taşınmasındaki kritik rolüne ek olarak, sitokrom p450 (CYP3A4) proteininin metabolizmasında da önemli bir yere sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, ABCB1 ve CYP3A4'u etkileyen ilaçlar ayrıca Kolşisin'in yeterliliğini ve toksisitesini de etkilemektedir (61,67).

Kolşisin ve diğer tedavi yöntemlerinin AAA hastalarında yeterliliğini değerlendirmekiçin uluslararası düzeyde kabul edilmiş bir araç bulunmamaktadır. Özen ve arkadaşlarının geliştirdiği FMF50; altı kriterin beşinde %50'den fazla iyileşmenin gözlemlenmesini gerektirmektedir (69). Bu araç; atak sıklığını, atak süresini, global hasta değerlendirmesini, global hekim değerlendirmesini, artritli seyreden atak sıklığını ve akut faz reaktanları seviyesini içermektedir. Diğer yandan,

Hashkes ve arkadaşları yaptıkları RKÇ’te FMF50’nin yanıt veren ve vermeyen hasta grubunu ayırmada yeterli olmadığı sonucuna varmıştır(70).

Kolşisin’e yanıtız hasta grubunda hem Gül’ün yaptığı bir çalışmada hem de Hashkes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Riloncept ve Canakinumab tedavilerinin atak sıklığında %40-50 gelişme sağladığını göstermiştir (67,71). Bunun yanında birçok çalışmada anti-IL-1 tedavisinin (anakinra) etkinliği gösterilmiştir(33,67,72,73,73–79). Son olarak, anti-TNF ve anti-IL-6 gibi biyolojik ajanların AAA tedavisinde kullanımına dair sınırlı sayıda çalışmabulunmaktadır. Anti-TNF ajanları spondiloartropati veya Crohn hastalığı ile seyreden AAA hastalarında bir seçenek olarak düşünülebilirken, IL-6 blokajı da amiloidozu olan hastalarda bir diğer seçenek olarak değerlendirilebilir (65,80–84). Yine de, IL-1’e göre etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarının karşılaştırmalı çalışmalarıyla daha derinlemesine araştırılması gerekmektedir.

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.2.1. Ankilozan Spondilit Tanımı

Ankilozan Spondilit (AS) hastalığı, jüvenil ankilozan spondilit, psöriatik artrit (Sedefe bağı artrit), reaktif artrit, vb hastalıklar ile birlikte romatoid faktör (RF) ve anti-nükleer antikorların (ANA) negatif olduğu seronegatif spondiloartropati hastalık grubunda yer almaktadır. Spondiloartropatilerin genel özelliğı, eklem bulguları ile birlikte eklem dışı bulguların da yer alması ve HLA-B27 gen mutasyonu ile birliktelik göstermesidir(85). Bu hastalık grubunun bir diğer özelliğı de; tendon ve ligamentlerin kemiklere bağlanma bölgelerinin (entezis) inflamasyonu ile karakterize olmasıdır. Entezopati olarak adlandırılan bu durum, lokal ağrı ile birlikte ilgili bölgede yeni kemik oluşmasına neden olmaktadır.

AS, entezopatinin özellikle sakroiliak eklemlerde görülmesi ile karakterize olup, değışen derecelerde ankilozu neden olan kronik sistemik enflamatuvar bir spondiloartropatidir. Hastalık aynı zamanda Marie-Strumpell hastalığı, Von Becherew hastalığı, Pelvospondilitis ossifikans veya romatoid spondilit olarak da bilinmektedir. Hastalığın ana karakteristik özelliklerinden biri bel ağrısı ile karakterize oluşu olup, periferik eklem tutulumları ve eklem dışı bulgular da eşlik edebilmektedir(56,85).

2.2.2. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi

İzmir’de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, 2835 hasta ile görüşme sağlandıktan sonra ileri değerlendirmelerde hastalığın yaygınlığı %0,49 olarak bulunmuştur(90).

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; AS hastalarının %90’ında HLA-B27 geni pozitifdir. Bu durum epidemiyolojik açıdan incelendiğinde görülmüştür ki; HLA-B27 frekansı normal bireylerde ancak %8-14 civarında pozitiflik göstermektedir. Dahası, HLA-B27 pozitif bireylerde AS sıklığı %2, AS’li hastaların HLA-B27 pozitif yakınlarında bu oran %20 ve negatif yakınlarında ise bu oran %0’dır(86,91).

HLA-B27 negatif hastalarda genellikle artriküler bulgular benzer özellik göstermektedir. Bu hasta grubunda, başlangıç daha geç yaşlarda olup, aile öyküsünün olmaması ile karakterizedir. Bir diğer özellik de, negatif hasta grubunda iritis (iris iltihabı) ve kalp hastalığının pozitiflere göre daha nadir görülmesidir(56,86).

2.2.3. Ankilozan Spondilit Patogenezi

Hastalık aktif AS’li hastalarda normal gruba göre daha sık Klebsiella bulunması nedeniyle yıllarca Klebsiella’ya karşı gelişen bir reaktif artrit olarak değerlendirilmiştir(85).

Günümüzde, hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülen B27’nin sitotoksik T hücre yanıtını etkilediği, bunun sonucunda da, eklem ve entezis kaynaklı artrojenik peptidlerin B27 tarafından T hücrelere sunulması, otoimmün yanıtı neden olduğu savunulmaktadır(92). Ayrıca, B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin, B27 ile ilişkili olan bölümlerinin de artrojenik özellik taşıdığı tahmin edilmektedir(93).

Bir diğer varsayımda da, B27 molekülünün antijen sunumunun yanısıra bazı spesifik biyolojik özellikler sonucunda enflamasyona neden olduğu öne sürülmektedir. B27 peptidlere bağlandıktan sonra, stabilitesinin bozulmasına yol açarak, hatalı katlanmaya neden olur. Bunun sonucunda da, çeşitli genlerin aktifleşmesine neden olarak, proinflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesine neden olur. Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP-1), IL-23 reseptörü IL-1 gen

bölgesindeki polimorfizmler, yanlış katlanmış B27 molekülünün de etkisiyle, IL-23 salınımını artırarak TH17 hücrelerinin aktifleşmesine neden olur ve bunun sonucunda enflamasyon ortaya çıkar(85,94).

Bunların yanısıra, hastalığın patogeneze yönelik bir başka varsayım da hücre içi invazyon ve öldürme ile ilişkilidir. B27 hücreleri, IL-10 yapımını değiştirerek, TNF- α salınımında azalmaya neden olmaktadır. Ancak, bu varsayımın kanıtlanmasına yönelik tetikleyici ajan varlığı halen gösterilememiştir(85).

Bunlarla birlikte, hastalığın patofizyolojisine dair varsayımlar yer almasına rağmen hastalığın patogenezi ve kesin etiyolojik kaynağı halen belli değildir. 2015 yılında Smith ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu AS patogenezinde güncellemelere yönelik makalede, IL-23/IL-17 yolağının kanıt özelliğe taşınmasına yönelik sonuca varılmıştır(93). Bu bulgu, IL-6'yı bloke eden totalizumab tedavisinin işe yaramasıyla daha da güçlenmektedir.

2.2.4. Ankilozan Spondilit Laboratuvarı

Hastalık seronegatif yani otoantikörlerin (RF ve ANA) negatif olması ile karakterizedir. Serum kompleman düzeyleri normal bulunabilir veya hafif artış gösterebilir.

Hastalık prognozuyla ilişkili olduğu bulunan önemli laboratuvar değerlerinden biri ESR'dir. Bireylerde diğer akut faz reaktanlarıyla beraber yüksekliği tespit edilmesine rağmen, bu bulgunun hastalığın aktivitesi ile seyrine dair bulgular yer almamaktadır(85). Hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde, CRP'nin daha iyi bir belirteç olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu belirteç de uzun etkili ilaçların kısa dönemdeki etkinliklerini göstermede yetersiz kalabilmektedir. Serum IgA düzeyleri de akut faz reaktanlarıyla birlikte hastaların çoğunda artış göstermektedir(56,88).

Bunun yanında, ağır vakalarda hafif şiddetle normositer normokrom anemi hastaların yaklaşık %15'inde görülebilmekte olup, periferik kanda lökosit sayısı normal bulunmaktadır. Platelet sayısında hafif veya orta dereceli artış tespit edilebilir. Alkalen fosfataz ve kreatin kinaz düzeylerinde de hafif artış görülebilmektedir. Ancak, bu değerler de hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir(86,88).

2.2.5. Ankilozan Spondilit Kliniği

Hastalığın ilk bulgusu kronik bel ağrısı ile beraber tutukluktur. Hastalık sinsi başladığından, genellikle hastalar semptomların ne zaman başladığına dair kesin bilgi veremezler. Ağrının karakteristiği künt yapıda olduğu için, genelde tam lokalizasyonunu da belirtmezler. Ağrının özelliği enflamatuar yapıda olmasıdır. Bu nedenle, ağrı genellikle sabah belirgindir ve istirahatle artarken, egzersiz ve fiziksel aktivite ile azalmaktadır. Sabah tutukluğu üç saate kadar uzayabilmekle birlikte benzer durumlarda azalma göstermektedir(56,86,88,95).

Kostovertebral ve kostosternal tutulum varlığında hastalık göğüs ağrısına neden olarak atipik anjina ile karışabilir. Bunun yanında, omurgalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma sonucunda bambu kamışı omurga gözlemlenebilir. Eğer, omurlarda füzyon oluşursa, kırıklar görülebilmektedir.

Nadir vakalarda, ilk başvuru periferik artrit ile karakterize olabilir. Artrit mono veya oligoartiküler özellik göstermektedir. Hastaların %15'inde kalça ve omuz tutulumu ilk bulgu olmakla beraber, hastalığın seyri sürecinde bu oran %35'e kadar çıkmaktadır(56).

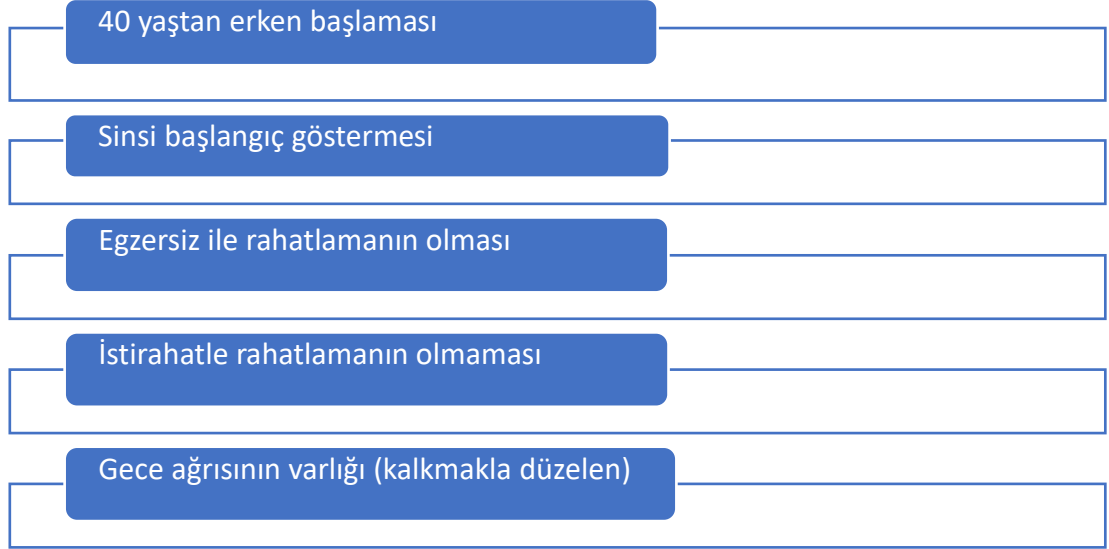
Entesitler genellikle aşıll ve plantar tendonlarda görülmektedir ve topukta ağrıya neden olur. AS hastalarındaki enflamatuar süreç özellikle entezislerde gözlenmektedir. Bu süreç, yeni kemik oluşumu ve fibrozis ile devam etmektedir. Bu durum oluştuğunda, kemik spürler görülür.

Akut anterior üveit, eklem dışı bulgular arasında en sık birliktelik gösterendir. Genellikle tek taraflı olup, akut başlangıç gösteren bu bulgu, hastaların yaklaşık %25-30'unda görülmektedir. Hastalar gözde ağrı, gözde yaşarma, ışığa bakamama ve bulanık görme şikayetleri ile başvururlar. Bu bulgu genelde sekel bırakmadan tamamen iyileşme göstermesine rağmen, genellikle tekrar edici özellik gösterir.

2.2.6. Ankilozan Spondilit Tanısı

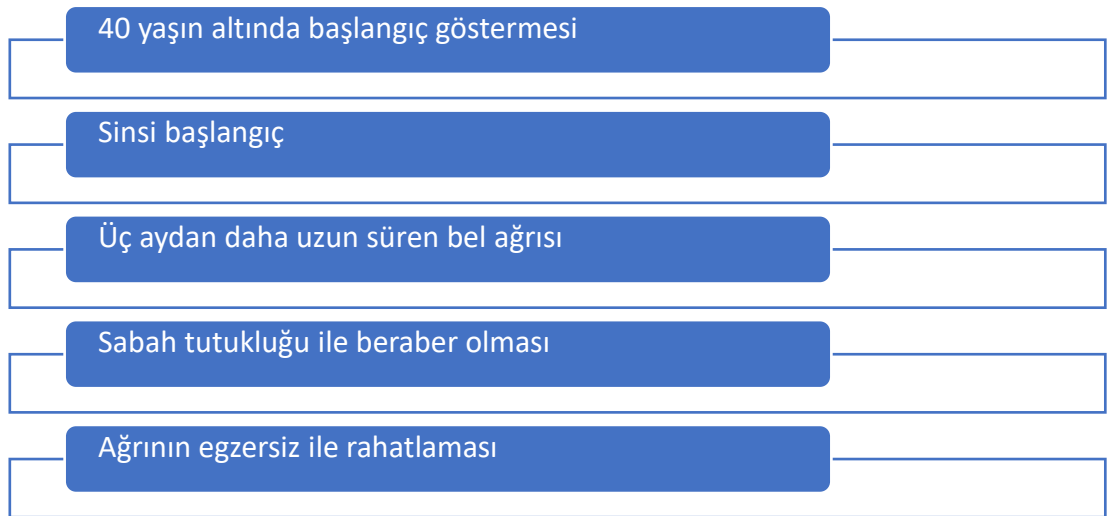
Hastalığın en önemli bulgusu olan enflamatuar bel ağrısının, mekanik bel ağrısından ayrımı hastalığın tanısında önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle geliştirilen Berlin ve Romatizma Karşıtı Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Derneği/Spondiloartropati Değerlendirme Avrupa Ligi (Assessment of

SpondyloArthritis International Society (ingilizce), ASAS) kriterlerinin sensitivitesi %77 olup, spesifisitesi %91,7 olarak tespit edilmiştir(96). Aşağıda yer alan kriterlerden dördünün bulunması gerekmektedir:



Figür 2. Hastalığın tanısında kullanılan Berlin ve ASAS kriterleri

Bir diğer geliştirilen kriter ise Calin kriterleri olup, bu kriterlerin sensitivitesi %95, spesifisitesi %76 olarak belirlenmiştir(97). En az dört tanesinin bulunması gereken kriterler;



Figür 3. AS hastalığının tanısında kullanılan Calin kriterleri

Tanıda yardımcı olan bir diğer kriter de Modifiye New York Kriterleri'dir. Bu kriterlerden radyolojik bulguya eşlik eden klinik bulgu varlığı kesin tanı koydurur. Klinik bulgular olmadan radyolojik bulgu bulunması veya üç klinik kriterin bulunması da olası hastalık lehine yorumlanır(85).

Tablo 2. AS hastalığının tanısında kullanılan Modifiye New York tanı kriterleri

Radyolojik kriterler	Klinik kriterler
Grade 2 veya daha ileri bilateral sakroileit varlığı veya unilateral grade 3 veya grade 4 sakroileit varlığı	En az 3 aydır olan bel ağrısı ve katılık şikayeti ve bu şikayetin egzersiz ile gerilemesi ve istirahatle rahatlamaması
	Sagittal ve frontal düzlemlerde lumbar omurga hareketlerinin kısıtlanması
	Yaşa ve cinsiyete göre normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması

Radyolojik incelemede, sakroiliak eklemlerde skleroz, kenar düzensizliği, kemiklerde erozyon ve füzyon görülür. Ancak, radyolojik bulgular klinik bulgularla uyumlu değildir. Radyolojik bulgular semptomlar hastada görülmeye başladıktan yıllar sonra bile gelişebilmektedir. Direk grafi çekilen hastada minimal lezyon görülmesi üzerine çekilen Manyetik Rezonans (MR) hastalarda akut sakroiliak eklem enflamasyonunu (sakroileit) göstermede etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemin sensitivitesi %95iken, direk grafinin sensitivitesi %19 olup, kantitatif sakroiliak sintigrafisinin ki %48 olarak tespit edilmiştir.

Hastalığın MR ile değerlendirilmesinde, T1-ağırlıklı sekanslar, anatomik yapıları çok iyi ayırt eder, yağ depolanmasını hiperintens sinyal olarak göstererek, hastalarda kronik değişiklikleri göstermede erken dönemde etkilidir. Bununla birlikte, diğer MR sekansları da dahil olmak üzere, hepsinde akut spinal lezyonlar parlak olarak görülmekte ve kemik iliği karanlık görülmektedir(57,98).

MR'da sakroiliak eklemlerde görülmesi beklenen tipik lezyonlar sıralandığında;

Tablo 3. AS hastalığının tanısında MR’da sakroiliak eklemden görülmeli beklenen lezyonlar

Akut enflamatuvar lezyonlar	Kronik enflamatuvar lezyonlar
Kemik iliği ödemi	Skleroz
Kapsülit	Erozyonlar
Sinovit	Yağ depolanması
Entezit	Kemik köprüler/ankiloz

2.2.7. Ankilozan Spondilit komplikasyonları

Hastalığın komplikasyonları arasında, AA tipi amiloidoz, atlantoaksiyal eklemden sublüksasyon, spinal kordda bası oluşması, vertebra fraktürü görülmesine yatkınlık oluşması ve kauda ekina sendromu yer almaktadır. Kauda ekina sendromu gelişen hastalarda, alt ekstremitelerde ağrı, mesane ve kolon disfonksiyonu ve bacakların arasında duyu kaybı görülür(99–102).

2.2.8. Ankilozan Spondilit Tedavisi

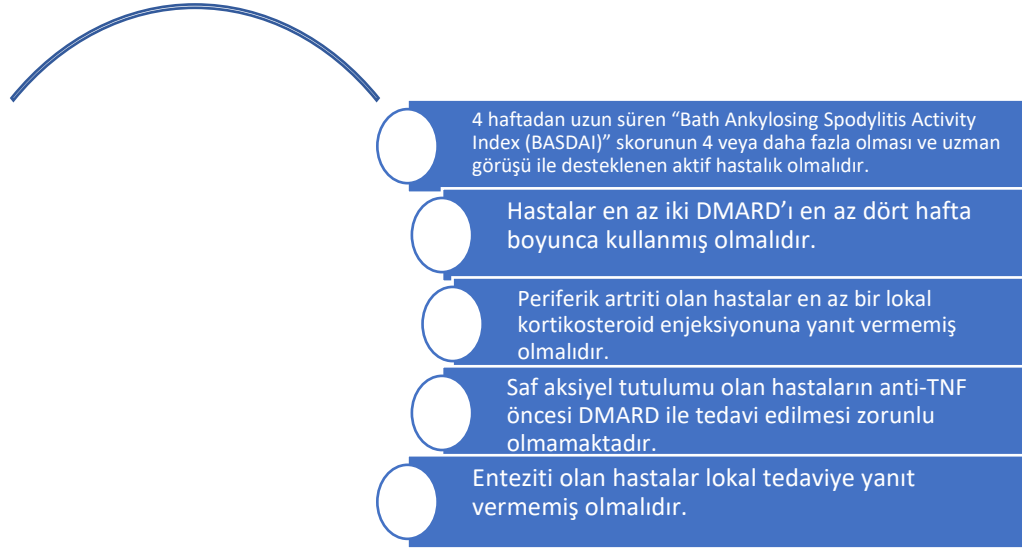
Hastalığın tedavisinde ana amaç, ağrıların kontrol altına alınması, iskelet hareketlerinin korunması ve deformitelerin gelişmesine engel olmaktır. Hastalığın spesifik tedavisi bulunmamakla beraber ASAS/EULAR (European League on Assessment of SpondyloArthritis Against Rheumatism) 2016 AS Kılavuzu’na göre, egzersizler, postür kontrolü ve hasta eğitimi hastalığın farmakolojik tedavisinin yanı sıra önem taşımaktadır(85,99,103). Hastalara uygun yatma, oturma, yürüme biçimleri gösterilerek, göğüs ekspansiyon egzersizleri öğretilir. Eklemlerin hareketini ve açıklığını korumak için bireylere yürüme ve yüzme önerilerilebilir. Yapılan RKC’lerde non-farmakolojik tedavinin etkinliğine dair anlamlı sonuçlar bulunmaktadır(99,102).

Hastalığın ilaç tedavisinde, ağrıyı ve omurga hareketlerinin sınırlandırmasını kontrol amacıyla Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) tedavi seçeneklerinden biridir(99,102,104,105). Bu ilaç grubunun, analjezik ve anti-enflamatuvar özelliklerinden faydalanılır. Eğer hastada NSAİİ’ye yanıt alınmazsa veya herhangi tolere edilemeyen yan etki varlığında, analjezik, kas gevşetici ve düşük doz kortikosteroidler tedavide yer alır. NSAİİ’lere bağlı gelişen bazı yan

etkiler gastrointestinal sistem şikayetlerinden gastrit, ülser ya da hepatik veya renal fonksiyon bozuklukları şeklinde olabilir. Nadiren, bu ilaç grubuna bağlı kemik iliği süpresyonu da görülebilmektedir(106). Analjezik ilaç grupları da narkotik veya narkotik olmayan şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Narkotik olmayanlar basit analjeziklerken, narkotik olanların etki mekanizması çok daha geniştir. Sistemik kortikosteroidlerin ise, diğer romatizmal hastalıkların aksine bu hastalık grubunda tedavide yeri yoktur. Yine de eğer hastada gebelik veya inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi NSAİİ kullanımına kontraendikasyon içeren durum varsa, bu ilaç grubunu tercih eden uzmanlar bulunmaktadır(106).

Bir diğer tedavi grubu ilaçlar da Hastalığı Modifiye Edici bir diğer deyişleDMARDs (Disease Modifying Antiromatizmal Drugs) grubu ilaçlardır. Sülfasalazin özellikle erken hastalık evresinde, eritrosit çökme hızı yüksek olan, periferik eklem tutulumu ile karakterize hastalarda kullanılmakla birlikte, bu grup ilaçlar arasında AS'de ilk tercihtir. Ayrıca, anterior üveiti önlemek için de kullanılabilir. Diğer yandan, ASAS 2016 AS kriterlerine göre bu tedavi grubunun etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır(99).

Bunların yanı sıra, biyolojik tedavilerden anti-TNF ajanlar enflamasyon bölgesindeki TNF yanıtını azaltmada etkilidir. Eğer hasta NSAİİ kullanıyor ve periferik tutulumu varsa, ek olarak Sülfasalazin vb bir DMARDs kullanasına rağmen şikayetleri aktif ise, tedavide anti-TNF ajan aşamasına geçilebilir(104,105). Infliksimab, Adalimumab ve Etanersept tedavilerinin hastalarda belirgin iyileşmeye yol açtığı görülmüştür. Uluslararası AS Grubunun geliştirdiği ASAS kılavuzuna göre, anti-TNF tedavisine geçmek için bazı kriterler gerekmektedir(106). Bu kriterler;



Figür 4. ASAS kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçme kriterleri

Medikal tedavi seçenekleri dışında, entezopati varlığında, sakroiliak eklemin aşırı kısıtlılığında ve periferik artrit bulgularında kortikosteroid enjeksiyonları da yapılmaktadır. Eğer eklemlerde fonksiyon kaybı gelişmişse, periferik eklem replasmanı, omurga deformitesini düzeltme gibi operasyonlar uygulanabilip, total kalça ve diz protezine sık başvurulmaktadır (99).

3.1. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN

Serum albüminin vücuttaki esas görevleri ozmotik basıncı sağlamak ve bazı organik ve inorganik metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamaktır. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur ve serum albümin konsantrasyonu 3.5–5.3 g/dL dir. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir, sentezi karaciğerde gerçekleşmektedir(107). Bir çok çalışmada albüminin amino terminallerine kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir(108).

Serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizmasındaki değişiklikler, Human Serum Albümin yapısında değişikliğe neden olarak, İMA oluşumuna neden olur. Bir diğer deyişle, non-iskemik fizyolojik durumlarda, plazma kobaltı, serbest albümine bağlanır. İskemik durumlarda ise; serbest albümin, kobaltın N-terminaline

bağlanması şeklinde modifiye olur. Bu da İMA oluşumuna neden olur(109). İMA, iskemi ile yükselmeye başladığıve 24 saat içinde normale döndüğü bilinmektedir(7).

İMA, iskeminin hassas belirteçlerinden biri olup, ayrıca yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; hiperkolesterolemi, serebrovasküler hastalık, karaciğer sirozu, metabolik sendrom ve vücutta yüksek miktarda serbest yağ asitlerinin bulunması durumunda da yükseldiği bilinmektedir(5–11). Dahası, Diyabet hastalarında İMA'nın hastaların oksidatif stres durumunu gösteren bir non-spesifik belirteç olarak değerlendirildiği bilinmektedir(110). Ayrıca Diyabetik Ketoasidoz durumlarında da tanı ve takipte yardımcı olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır(110).

Albümin kobalt bağlama testi (ACB); miyokardiyal iskemideki İMA düzeylerini saptamaya yönelik US FDA(food and drug administration) onaylı ilk testtir. İMA iskemi durumlarında ilk 10 dakikada kanda saptanabilmektedir. ACB , spektrofotometrik olarak bağlanmamış kobalt miktarını ölçerek İMA düzeyini indirekt olarak yansıtmaktadır. Akut koroner sendromdaki duyarlılığı %82' dir.

İMA'nın serbest metalleri bağlama kapasitesi normal albümine göre çok düşüktür. Hastalardan alınan serum örneğine kobalt eklenerek, ortamda bulunan albüminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest Kobalt (Cobalt , Co) miktarı İMA değeri olarak belirlenir. DTT albümine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez(111).

İMA ile ilgili çalışmalar romatolojik hastalıklar içerisinde de yer almıştır. Toker ve arkadaşlarının yaptığı akut romatizmal ateş hastalarında İMA tedavi cevabını değerlendirmede kullanılmıştır. (112) Çapkın ve ark.larının yaptığı çalışmada Behçet hastalarında damar tutulumunu İMA düzeyleri üzerinden değerlendirmişlerdir. (113) Yine romatoid artrit hastalarında İMA çalışılmıştır. (114)

Küçük ve arkadaşlarının AAA hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada, İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir(7).Diğer yandan, Şahin ve arkadaşlarının 120 ataksız dönemdeki AAA hastası ve 75 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada, İMA düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(115).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Araştırma Modeli

Bu araştırma bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Çalışma; T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi' ne başvuran 18 yaş ve üstü 40 kişilik Ailevi Akdeniz Ateşi, 40 kişilik Ankilozan Spondilit hasta grupları ve bu hastalıklardan birisi ile sağlıklı gönüllü 39 kişilik Kontrol Grubu ile 01 şubat 2017 ile 01 şubat 2018 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak alındı. Çalışmaya diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği tanıları olan hastalar ve gebeler dahil edilmedi. Dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, ataksız periyotta olmak ve amiloidozun klinik laboratuvar bulgularının gelişmemiş olması, Ailevi Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit tanısı almaktır. Çalışma T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 26.01.2017 tarih ve 8 karar numarasıyla etik kurul onayı almıştır.

3.2.Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan İMA çalışılması için venöz kan örneği jelli düz biyokimya tüplerine alındı, kan örneklerinden 1 saat içinde serumlar ayrıldı ve iki alikuat halinde -80 santigrad derecede muhafaza edildi. İMA testi çalışma takvimi içinde aylık olarak David Bar-Or ve arkadaşları tarafından yayınlanan spektrofotometrik yöntemle göre kobalt klorid, ditiyotretiuol ve % 0,9' lık NaCl kullanılarak Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Shimadzu UVmini-1240 spektrofotometre cihazı ile yapıldı ve sonuçlar absU birimi ile kaydedildi. Çalışmada İMA değeri bağımlı değişken, bununla ilişkili olabileceği düşünülen sosyodemografik özellikler ve bazı laboratuvar değerleri bağımsız değişkenler olarak belirlenmiştir. Sosyodemografik özellikler; yaş, cinsiyet ve bireylerin Vücut Kitle İndeksi'ni içermekteydi. VKİ, bireylerin kütesinin (kg), metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle hesaplanarak, 18.5 altı Düşük kilolu, 18.5-24.9 arası Normal kilolu, 25-29.9 arası Aşırı kilolu ve 29.9 ve üzeri Obez olarak değerlendirildi. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya bölümünde,

OLYMPUS A05800 otoanalizöründe enzimatik metod ile incelenen laboratuvar tetkikleri ve normal değerleri ise; WBC (4,2-10,6 10^3 Ul), HGB (14,1-18,1 gr/dl), ESR (0-20 mm/saat), HDL (40-60 mg/dl), LDL (62-129 mg/dl), Total kolesterol (110-199 mg/dl), Trigliserid (30-200 mg/dl), ALT (0-50 u/l), Kreatinin (0,8-1,3 mg/dl), Albumin (3,5-5,2 gr/dl), CRP (0-0,5 mg/dl) ve Fibrinojen (170-420 mg/dl) idi. Buna ek olarak, AAA hastalarında tanı zamanı ve gen mutasyonları da incelenerek bağımsız değişken olarak kabul edildi.

3.3.İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde dağılımları verildi. Bağımlı değişkenlerin bağımsız değişkenler ile karşılaştırılmasında ki-kare testi, iki grubun ortalamaları karşılaştırılmasında t-testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve Post- Hoc Bonferroni testi uygulandı. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi uygulandı ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yapılan G-Power güç analizinde; Post hoc ikili gruplar üzerinden yapıldığında; 119 toplam örneklem büyüklüğü: Ki-kare analizleri için effect size: 0,3; alfa hata:0,05 power: 0,842. T-testi analizleri için effect size; 0,3 alfa hata:0,05 power: 0,925 olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan AAA, AS hasta grupları ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,287$) (Tablo 1). Buna göre AAA hasta grubunun %65'i ($n=26$) kadın, %35'i ($n=14$) erkek; AS hasta grubunun %57,5'i ($n=23$) kadın, %42,5'i ($n=17$) erkek ve kontrol grubunun 74,4%'ü ($n=29$) kadın, %25,6'sı ($n=10$) erkek cinsiyetteydi. Hasta grupları VKİ açısından değerlendirildiğinde; AAA hasta grubunun %10'u ($n=4$) düşük VKİ'ye, %40'ı ($n=16$) normal VKİ'ye ve %50'si ($n=20$) yüksek VKİ'ye sahipti. Bu oran AA hasta grubunda; %40 ($n=16$) normal VKİ ve %60 (24) yüksek VKİ şeklinde dağılırken, kontrol grubunda %5,1 ($n=2$) düşük VKİ, %43,6 ($n=17$) normal VKİ ve %51,3 ($n=20$) yüksek VKİ şeklinde dağılmaktaydı. Hücrelerdeki sayı yetersizliğinden dolayı, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık değerlendirilemedi. Benzer nedenle çalışma gruplarındaki WBC sayıları istatistiksel anlamlı farklılığı da değerlendirilemedi. Gruplardaki HGB dağılımı incelendiğinde; gruplar arasında dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,387$). AAA hasta grubunda bireylerin %80'i ($n=32$), AS hastalarının %75'i ($n=30$) ve kontrol grubunun %87,2'si ($n=34$) düşük HGB düzeyine sahipti. Bireyler ESR dağılımlarına göre incelendiğinde de benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,201$). Buna göre; AAA hastalarının %15'i ($n=6$), AS hastalarının %25'i ($n=10$) ve kontrol grubunun %10,3'ü ($n=4$) yüksek ESR düzeyine sahipti. Grupların HDL, LDL, Total kolesterol ve Trigliserid değerleri de benzerdi (sırasıyla; $p=0,966$, $p=0,453$, $p=0,241$ ve $p=0,923$). Grupların lipid profilleri tek tek incelendiğinde; AAA hastalarının %75'i ($n=30$), AS hastalarının %72,5'i ($n=29$) ve kontrol grubunun %74,4'ü ($n=29$) düşük veya normal HDL düzeyine sahipti. LDL değerleri incelendiğinde; AAA hastalarının %30'u ($n=12$) yüksek değere sahipken, bu oran AS hastalarında %42,5 ($n=17$), kontrol grubunda %41 ($n=16$) idi. Gruplar Total kolesterol düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; AAA ve AS hasta gruplarının %60'ı ($n=24$), kontrol grubunun %43,6'sı ($n=17$) düşük veya normal düzeye sahipti. Benzer şekilde, trigliserid dağılımı incelendiğinde; AAA hastalarının %85'i ($n=34$), AS hastalarının %87,5'i ($n=35$) ve kontrol

grubunun %84,6'sı (n=33) düşük veya normal değere sahipti. Bireylerin ALT düzeyleri incelendiğinde; AAA hasta grubunun %10'u (n=4) yüksek bulunurken, AS hasta grubunun ve kontrol grubunun kontrol grubunun tamamı normal ALT düzeyine sahipti. Bu durumda, hücrelerdeki sayı yetersizliği nedeniyle gruplar arasındaki farklılık istatistikî açıdan değerlendirilemedi. Gruplar Kreatinin düzeyi dağılımlarına göre değerlendirildiğinde; AAA hasta grubunun %5'i (n=2) yüksek, %62,5'i (n=25) normal, %32,5'i (n=13) düşük düzeye sahipti. Bunun yanı sıra, AS hasta grubunun %60'ı (n=24) normal düzeye sahipken, %40'ı (n=16) düşük düzeye sahip olup, kontrol grubunda bireylerin %46,2'si (n=18) normal, %53,8'i (n=21) düşük düzeye Kreatinin düzeyine sahipti. Grupların Albumin düzeyleri incelendiğinde; AAA ve AS hastalarının %97,5'i (n=39) normal, kontrol grubunun ise tamamı normal Albumin düzeyine sahipti. Bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistikî olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,508$). Gruplar CRP düzeyleri dağılımı açısından değerlendirildiğinde; AAA hastalarının %37,5'i (n=15), AS hastalarının %50'si (n=20) ve kontrol gruplarının %41'i (n=16) yüksek düzeye sahipti. Son olarak, gruplar Fibrinojen düzeyleri açısından değerlendirildiğinde; AAA hastalarının %95'i (n=38), AS hastalarının %97,5'i (n=39) ve kontrol grubunun %92,3'ü (n=36) normal düzeye sahipti. Hücrelerdeki sayı yetersizliği nedeniyle p değeri hesaplanamadı.

Tablo 4. Çalışma popülasyonunun bazı sosyodemografik özelliklere ve laboratuvar değerlerine göre AAA, AS ve Kontrol gruplarında dağılımı.

	AAA	AS	Kontrol	p-değeri
	N (%)	N (%)	N (%)	
Cinsiyet				0,287
Kadın	26 (65)	23 (57,5)	29 (74,4)	
Erkek	14(35)	17(42,5)	10 (25,6)	
VKİ				-
Düşük	4 (10)	0	2 (5,1)	
Normal	16 (40)	16 (40)	17 (43,6)	
Yüksek	20 (50)	24 (60)	20 (51,3)	
WBC				-
Düşük	3 (7,5)	0	0	
Normal	32 (80)	36 (90)	39 (100)	
Yüksek	5 (12,5)	4 (10)	0	
HGB				0,387
Düşük	32 (80)	30 (75)	34 (87,2)	
Normal	8 (20)	10 (25)	5 (12,8)	
ESR				
Normal	34 (85)	30 (75)	35 (89,7)	0,201
Yüksek	6 (15)	10 (25)	4 (10,3)	
HDL				0,966
Düşük-Normal	30 (75)	29 (72,5)	29 (74,4)	
Yüksek	10 (25)	11 (27,5)	10 (25,6)	
LDL				0,453
Düşük-Normal	28 (70)	23 (57,5)	23 (59)	
Yüksek	12 (30)	17 (42,5)	16 (41)	
Total Kolesterol				0,241
Düşük-Normal	24 (60)	24 (60)	17 (43,6)	
Yüksek	16 (40)	16 (40)	22 (56,4)	
Trigliserid				0,923
Düşük-Normal	34 (85)	35 (87,5)	33 (84,6)	
Yüksek	6 (15)	5 (12,5)	6 (15,4)	
ALT				-
Normal	36 (90)	40 (100)	39 (100)	
Yüksek	4 (10)	0	0	
Kreatinin				-
Düşük	13 (32,5)	16 (40)	21 (53,8)	
Normal	25 (62,5)	24 (60)	18 (46,2)	
Yüksek	2 (5)	0	0	
Albümin				-
Düşük	1 (2,5)	1 (2,5)	0	
Normal	39 (97,5)	39 (97,5)	39 (100)	
CRP				0,508
Normal	25 (62,5)	20 (50)	23 (59)	
Yüksek	15 (37,5)	20 (50)	16 (41)	
Fibrinojen				-
Düşük	0	1 (2,5)	2 (5,1)	
Normal	38 (95)	39 (97,5)	36 (92,3)	
Yüksek	2 (5)	0	1 (2,6)	
TOTAL	40 (100)	40 (100)	39 (100)	

- Hücrelerdeki sayı yetersizliği nedeniyle değerlendirilememiştir.

Tablo 5'te, bireylerin ortalama yaş, VKİ ve bazı laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar AAA, AS ve kontrol gruplarında değerlendirildi. Buna göre; AAA hastalarının ortalama yaşı $34\pm 13,01$, AS hastalarının $38\pm 10,47$ ve kontrol grubunun $41\pm 13,67$ olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,03$). Yapılan Post-Hoc analizlerde, gruplar arasında farkı yaratan grupların AAA hasta grubu ve kontrol grubu olduğu görüldü. Gruplar VKİ'ye göre değerlendirildiğinde; AAA hastalarının ortalama değeri $24\pm 3,97$ olup, AS hastalarının $26\pm 3,01$ ve kontrol grubunun $25\pm 3,34$ 'idi. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,08$). Grupların WBC düzeyleri incelendiğinde; AAA hastalarının ortalama değeri $7\pm 2,44$, AS hastalarının ortalama değeri $8\pm 1,77$ ve kontrol grubunun ortalama değeri $7\pm 1,48$ olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,09$). AAA hastalarının ortalama HGB değeri $12\pm 1,57$, AS hastalarının $13\pm 1,50$ ve kontrol grubunun $12\pm 1,26$ olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmedi ($0,72$). Grupların ESR değerleri incelendiğinde; AAA hastalarının ortalama değeri $15\pm 12,22$, AS hastalarının $17\pm 8,01$ ve kontrol grubunun $14\pm 5,32$ olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,42$). Grupların HDL, LDL, Total kolesterol ve Trigliserid düzeyleri arasında da anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,43$, $p=0,58$, $p=0,43$, $p=0,89$). HDL düzeyi ortalaması, AAA hastalarında $50\pm 13,81$, AS hastalarında $53\pm 16,22$ ve kontrol grubunda $54\pm 13,53$ olup, LDL düzeyi ortalamaları sırasıyla $115\pm 48,89$; $125\pm 56,32$; $125\pm 37,15$; Total kolesterol düzeyi ortalamaları sırasıyla $193\pm 57,37$; $200\pm 39,38$; $207\pm 44,16$ ve Trigliserid düzeyi ortalamaları sırasıyla $130\pm 76,20$; $138\pm 75,84$ ve $135\pm 58,30$ olarak değerlendirildi. Grupların ortalama ALT düzeyleri arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,44$). AAA hastalarının ortalama değeri $22\pm 22,20$; AS hastalarının $22\pm 12,02$; kontrol grubunun 18 ± 7 olarak değerlendirildi. Grupların serum kreatinin düzeyleri değerlendirildiğinde, AAA hastalarının ortalama değeri $0,87\pm 0,25$, AS hastalarının $0,77\pm 0,22$ ve kontrol grubunun $0,75\pm 0,18$ bulundu. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmasına rağmen ($p=0,04$), Post-Hoc analizlerin gruplar içinde anlamlı farklılık bulunmadı. Grupların Albümin düzeyi incelendiğinde, AAA hastalarının ortalama düzeyi $4,45\pm 0,61$, AS hastalarının $4,39\pm 0,37$ ve kontrol grubunun $4,42\pm 0,27$ olarak bulunup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı

farklılık bulunmadı ($p=0,84$). Benzer olarak, grupların CRP düzeyleri ortalamalar arasında da anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,2$). AAA hastalarının ortalama değeri $0,84\pm1,15$, AS hastalarının $0,57\pm0,45$ ve kontrol grubunun $0,54\pm0,60$ olarak bulundu. Son olarak, grupların fibrinojen ortalamaları incelendiğinde, AAA hastalarında $285\pm83,18$; AS hastalarında $303\pm60,05$ ve kontrol grubunda $287\pm55,38$ olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,44$).

Tablo 5. Çalışma popülasyonunun yaş ve laboratuvar değerleri ortalamalarının AAA, AS ve Kontrol gruplarına göre dağılımı

	AAA	AS	Kontrol	<i>p-değeri</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<i>Yaş (yıl)</i>	34±13,01*	38±10,47	41±13,67*	0,03*
<i>VKİ</i>	24±3,97	26±3,01	25±3,34	0,08
<i>WBC</i>	7±2,44	8±1,77	7±1,48	0,09
<i>HGB</i>	12±1,57	13±1,50	12±1,26	0,72
<i>ESR</i>	15±12,22	17±8,01	14±5,32	0,42
<i>HDL</i>	50±13,81	53±16,22	54±13,53	0,43
<i>LDL</i>	115±48,89	125±56,32	125±37,15	0,58
<i>Total Kolesterol</i>	193±57,37	200±39,38	207±44,16	0,43
<i>Trigliserid</i>	130±76,20	138±75,84	135±58,30	0,89
<i>ALT</i>	22±22,20	22±12,02	18±7,00	0,44
<i>Kreatinin</i>	0,87±0,25	0,77±0,22	0,75±0,18	0,04**
<i>Albümin</i>	4,45±0,61	4,39±0,37	4,42±0,27	0,84
<i>CRP</i>	0,84±1,15	0,57±0,45	0,54±0,60	0,20
<i>Fibrinojen</i>	285±83,18	303±60,05	287±55,38	0,44

* Gruplar içinde anlamlı farkı yaratan grup/grupları belirtmektedir..

** Gruplar arasında p değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen, gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.

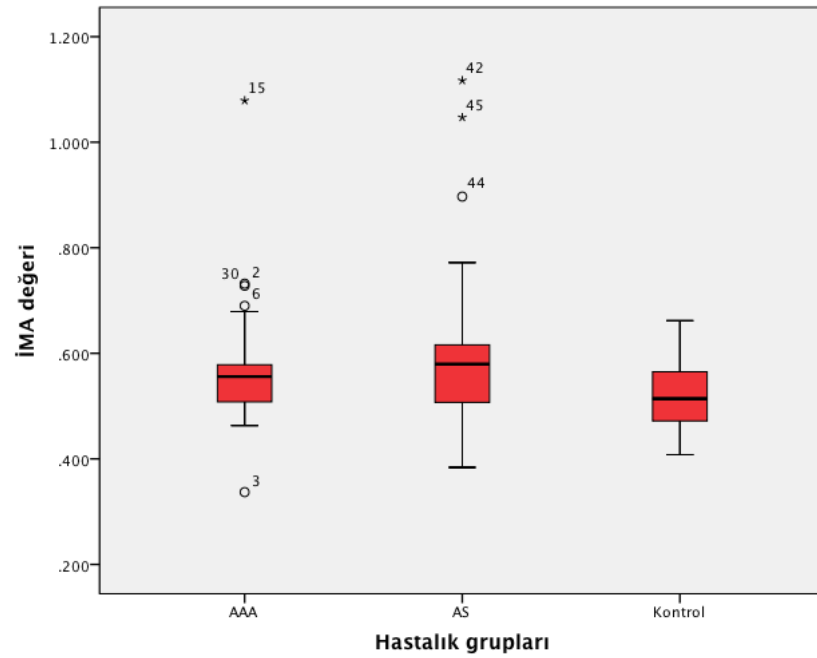
Tablo 6'da, AAA, AS hasta gruplarında ve kontrol grubunda IMA düzeyi ortalamaları gösterilmekte olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,01$). AAA hastalarının ortalama değeri $0,569\pm0,11$, AS hastalarının $0,599\pm0,15$ olup en yüksek değere sahipti ve kontrol grubunun $0,524\pm0,06$ olup en düşük ortalamaya sahip olarak bulundu. Post-Hoc analizlerde, AS hasta grubu ve

kontrol grubu arasındaki farkın istatistikî anlamlılığa neden olduğu görüldü. Figür 5'te bireylerin İskemi-Modifiye Albumin(İMA) değeri Box-plot ile gösterilip, farklılık minimum, maksimum ve medyan değeri üzerinden de değerlendirildi.

Tablo 6. Bireylerin AAA, AS ve Kontrol gruplarında ortalama İMA değeri

	AAA	AS	Kontrol	p-değeri
İMA (Ort±SD)	0,569±0,11	0,599±0,15*	0,524±0,06*	0,01*

* Gruplar arasındaki anlamlı fark, AS ve Kontrol gruplarının ortalama İMA değeriindeki farklılığa bağlıdır.



Figür 5. AAA, AS ve Kontrol gruplarında İMA değeri minimum, maksimum, ortalama ve medyan değeri ile karşılaştırılması

Gruplar arasında yaş ve laboratuvar değeri ile İMA ile korelasyonu Tablo 7' de gösterildi. Buna göre; AAA hastalarında İMA değeri ile ESR arasında pozitif orta şiddette ($r=0,594$; $p<0,001$), İMA ile LDL arasında pozitif zayıf ($r=0,382$; $p=0,015$), İMA ile total kolesterol arasında pozitif zayıf ($r=0,335$; $p=0,034$), İMA ile

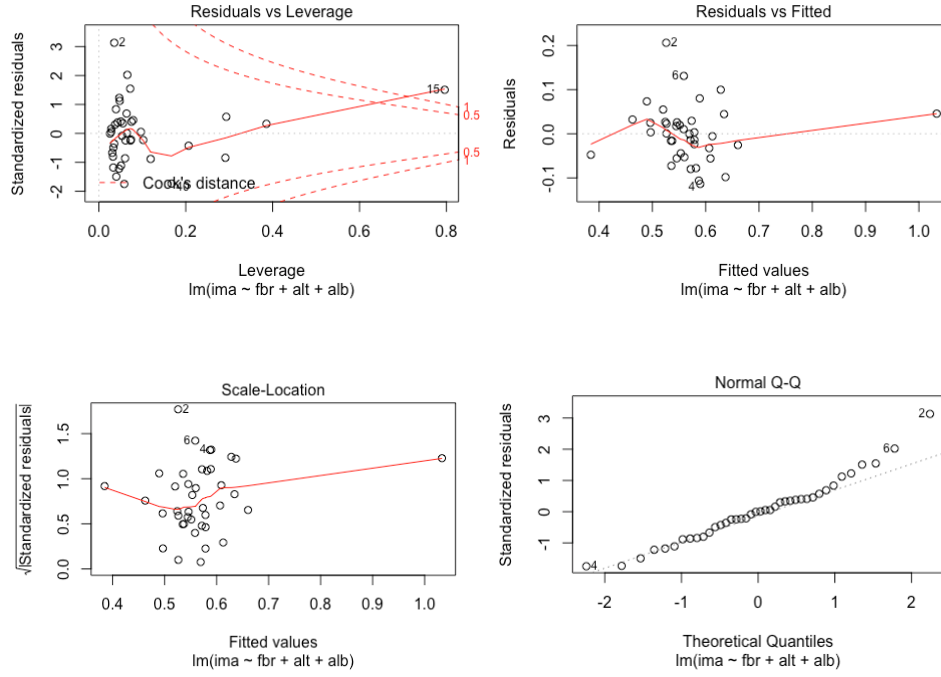
trigliserid arasında pozitif zayıf ($r=0,363$; $p=0,021$), İMA ile CRP arasında pozitif orta şiddette ($r=0,597$; $p<0,001$) ve İMA ile Fibrinojen arasında pozitif yüksek ($r=0,656$; $p<0,001$) istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptandı. Bunun yanı sıra; İMA ile ALT arasında negatif zayıf ($r=-0,342$; $p=0,031$) ve İMA ile Albumin arasında negatif yüksek ($r=-0,688$; $p<0,001$) istatistiki anlamlı korelasyon saptandı. Benzer ilişki AS hastalarında incelendiğinde; İMA değeri yalnızca ESR ile pozitif zayıf ($r=0,383$; $p=0,015$) ve CRP ile pozitif zayıf ($r=0,382$; $p=0,015$) korelasyona sahipken; Albumin ile negatif orta şiddette ($r=-0,525$; $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyona sahip bulundu. Kontrol hasta grubunda İMA değeri ile yaş veya herhangi bir laboratuvar değeri arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 7. Yaş ve laboratuvar değerlerinin İMA ile korelasyonu

	AAA	AS	Kontrol
	r (p-değeri)	r (p-değeri)	r (p-değeri)
<i>Yaş (yıl)</i>	-0,132 (0,415)	0,182 (0,262)	0,065 (0,692)
<i>VKI</i>	0,064 (0,696)	0,151 (0,353)	0,122 (0,461)
<i>WBC</i>	-0,011 (0,948)	-0,223 (0,166)	-0,002 (0,993)
<i>HGB</i>	-0,062 (0,705)	-0,214 (0,184)	-0,231 (0,157)
<i>ESR</i>	0,594 (<0,001)	0,383 (0,015)	-0,024 (0,884)
<i>HDL</i>	-0,228 (0,158)	-0,052 (0,751)	0,069 (0,678)
<i>LDL</i>	0,381 (0,015)	0,063 (0,701)	-0,098 (0,552)
<i>Total Kolesterol</i>	0,335 (0,034)	0,157 (0,333)	-0,110 (0,506)
<i>Trigliserid</i>	0,363 (0,021)	-0,023 (0,890)	0,064 (0,698)
<i>ALT</i>	-0,342 (0,031)	0,090 (0,582)	0,107 (0,518)
<i>Kreatinin</i>	0,099 (0,542)	0,294 (0,066)	0,258 (0,113)
<i>Albümin</i>	-0,688 (<0,001)	-0,525 (<0,001)	-0,140 (0,396)
<i>CRP</i>	0,597 (<0,001)	0,382 (0,015)	-0,265 (0,103)
<i>Fibrinojen</i>	0,656 (<0,001)	0,150 (0,354)	0,004 (0,980)

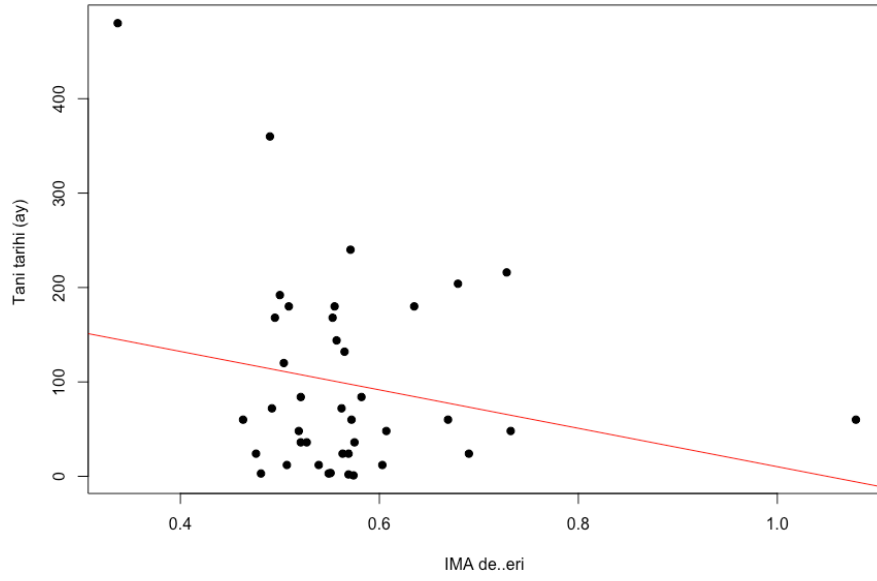
AAA hastalarında yapılan Lojistik Regresyon sonucuna göre; İMA değeri fibrinojen ($p<0,001$), ALT ($p=0,003$) ve albümin ($p=0,015$) değerleri ilişkili bulundu. Bu modelde varyansın %66'sı açıklanmaktaydı ($p<0,001$) (Figür 6). Tüm hastalarda yapılan lojistik regresyon sonucuna göre; İMA değeri ESR ($p=0,03$), Albümin

($p < 0,001$) ve Kreatinin ($p = 0,01$) değerleri ile ilişkili bulundu. Bu modelde varyansın %33'ü açıklanmaktaydı ($p < 0,001$) (Figür 6).



Figür 6. AAA hastalarında IMA değerlerinin lojistik regresyon model analizi sonucu rezidüel plotlar

AAA hastalarında tanı zamanı ile IMA değeri korelasyonu incelendiğinde; iki değişken arasında negatif yönde zayıf korelasyon görülmesine göre ($r = -0,219$); istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,17$). Figür 7’de değişkenler arasındaki ilişki plot grafikte gösterildi. Son olarak; Tablo 8’de AAA hastalarının farklı gen mutasyonlarına göre dağılımı gösterildi. Buna göre; en sık tekrar eden mutasyon M694V olarak saptanırken, hücrelerdeki sayı azlığı nedeniyle ileri analiz yapılamadı.



Figür 7. AAA hastalarında tanı zamanının IMA değeri ile korelasyonu

Tablo 8. AAA hastalarında IMA değerlerinin farklı gen mutasyonlu hastalarda dağılımı

<i>Gen mutasyonları</i>	<i>AAA</i>
	N(%)
<i>A744S/M694V heterozigot</i>	1 (2,5)
<i>E148Q heterozigot</i>	2 (5)
<i>E148Q/M694V heterozigot</i>	3 (7,5)
<i>E148Q/P396S heterozigot</i>	1 (2,5)
<i>E148Q heterozigot</i>	1 (2,5)
<i>M680I heterozigot</i>	2 (5)
<i>M680I/M694V heterozigot</i>	2 (5)
<i>M680I/R761H heterozigot</i>	1 (2,5)
<i>M680I/V726A heterozigot</i>	2 (5)
<i>M694V /V726A heterozigot</i>	1 (2,5)
<i>M694V heterozigot</i>	5 (12,5)
<i>M694V homozigot</i>	2 (5)
<i>M694V/M680I heterozigot</i>	1 (2,5)
<i>M694V/R202Q heterozigot</i>	1 (2,5)
<i>M694V/R761H heterozigot</i>	2 (5)
<i>Bilinmiyor</i>	13 (32,5)
Total	40 (100)

5. TARTIŞMA

İnflamasyon; ateroskleroz başlangıcı, koroner hadiselerden, kronik iskemik kalp hastalıklarından sorumludur (2) Sistemik inflamasyon oksidatif stres meydana getirerek endotel disfonksiyonu gerçekleştirir. Bu durum ateroskleroz gelişimine sebep olur. AAA ‘ da ateroskleroz önemli morbidite ve mortalite sebebidir (3).

Bir çok araştırmacı AAA hastalarının diğer hastalıklara göre ateroskleroz riskinin yüksek olup olmadığını sorgulamaktadır. (116) Bu sebeple, AAA hastalarında atak dışı periyotta görülen subklinik inflamasyonu saptamaya dolayısıyla iskemiye, vasküler hadiseleri öngörmeye yönelik laboratuvar testleri önem kazanmaktadır.

İMA son dönemlerde önemi artan oksidatif stres belirteçlerinden birisidir.(117) İMA serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizmasındaki değişiklikler ile serum albumin yapısında oluşan değişiklik sonucu oluşur (109).

İMA, hiperkolesterolemi, serebrovasküler hastalık, karaciğer sirozu, metabolik sendrom, romatoid artrit, Behçet gibi hastalıklarda araştırılmıştır. (11,118,119) İMA düzeyleri, oksidatif stres belirteci olarak, diğer inflamasyon parametreleri ile ilişkileri açısından da bazı çalışmalarda araştırılmıştır.

AAA hastalarında atak esnasında ve atak dışı periyotta çeşitli inflamasyon belirteçleri ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Kholoussi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CD3, CD4, CD8 ve nötrofil/lenfosit oranı subklinik inflamasyonu göstermede değerli belirteçler olduğunu ortaya koymuştur.(120)

Yüksek pentraxin-3 düzeylerinin atak dışı periyotta saptanmasının ilerleyen subklinik inflamasyona işaret ettiğine dair çalışma mevcuttur (121)

Subklinik inflamasyon belirteci saptamaya yönelik başka bir çalışmada, Marzouk ve arkadaşları ortalama trombosit hacmi ve splenomegali ‘ nin kullanışlı bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.(122)

Yine Uslu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötrofil/lenfosit oranının atak dışı periyottaki AAA hastalarında yüksek olduğu saptanmış ve inflamasyon belirteci olarak düşünülmüştür.(123)

Literatür incelendiğinde, AAA hastalarında İMA düzeylerini değerlendiren iki çalışma izlenirken, AS hastalarında ise, İMA düzeylerini değerlendiren tek

çalışma mevcuttu. Her iki hasta grubunda da İMA düzeyleri çalışıldığı için, çalışmamızın bu anlamda farklı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda AAA hastalarında İMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde değildi. AS hastalarında İMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızdaki olguların AAA hasta grubunda %65'i kadın, %35'i erkek; AS hasta grubunda %57,5'i kadın, %42,5'i erkek ve kontrol grubunda 74,4%'ü kadın, %25,6'sı erkek cinsiyetteydi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Literatürdeki çalışmalar AAA' nın her iki cinsiyeti eşit olarak etkilediğini belirtse de bazı çalışmalar erkek cinsiyetini daha fazla etkilediğini belirtmektedirler (30)

Ülkemizde yetişkin AAA hastalarında erkek-kadın oranını 2-1 olarak belirten çalışmalar mevcuttur. (124) Aynı şekilde AS hastalarında da erkek-kadın oranının 3-1 olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (85) Bizim çalışmamızda tüm gruplarda kadın sayısı daha fazlaydı. Gruplar arasında kadın-erkek oranı aynıydı. Her ne kadar hastalarımızı çalışmaya ardışık olarak dahil etsek de bu sonucun genelleştirilemeyeceğini düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda AAA hasta grubunun VKİ değerleri ortalaması diğer gruplarla farklılık göstermiyordu. Sarı ve arkadaşları 38 AAA hastası ve 31 sağlıklıda yaptığı vücut kompozisyonun değerlendirilmesinde AAA hastalarının vücut kompozisyonu parametrelerinin sağlıklı kontollerden farklı olmadığını ortaya koymuştur. (125)

Korkmaz ve arkadaşları 49 AAA hastası üzerinde yaptığı çalışmada AAA atakları esnasında ESR 'nin %88, fibrinojenin %63 vakada arttığını, atak sonrası dönemde akut faz reaktanlarının anlamlı derecede düştüğünü göstermişlerdir. Bununla birlikte atakların olmadığı dönemlerde hastaların %63 ünün en az bir akut faz rektanının, %25 hastada ise 2 ve daha fazla akut faz rektanının yüksek seyrettiğini saptamışlardır.(126) Bizim çalışmamızda da ataksız dönemdeki AAA hastalarında ESR değerleri %85 normal düzeydeydi. Fibrinojen %95 normal düzeye sahipti.. Yine aynı çalışmada gösterilmiş ki; bütün ataklar esnasında istisnasız yükselen tek akut faz rektanı CRP' dir ve ataksız dönemde gerilediği görülmüştür.

Ataksız dönemde yükselen CRP subklinik inflamasyonun belirteçidir. Çalışmamızda AAA hastalarının %37,5'inde yüksek CRP düzeyleri gösterilmiştir

Akdoğan ve arkadaşlarının 43 AAA , 29 sağlıklı kontrolde yaptığı bir çalışmada CRP, Fibrinojen, ESR düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel anlamda yüksek olduğu gösterilmiştir (127) Bizim çalışmamızda çalışılan bu akut faz reaktanlarının kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamda farklılığı saptanmamıştır. Fakat çalışmamızda AAA hastalarında SAA, İL-1,2,6,17,18 gibi inflamasyonu gösteren bir çok akut faz reaktanı bakılmamıştır. Ayrıca gruplar arasındaki akut faz reaktanlarının farklılık göstermemesi, çalışmamızdaki AAA hastalarının düzenli tedavi alıyor olmasına bağlanabilir.

Ataksız dönemlerde AAA hastalarında serum homosistein ve lipoprotein a düzeyleri yüksek seyretmektedir. Bu durum subklinik inflamasyonun bir sonucu olarak AAA hastalarında ateroskleroza ve iskemik hasara yatkınlık oluşturmaktadır (128)

Acay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 60 AAA hastası ve 60 sağlıklı kontrolde LDL,Trigliserid, HDL düzeylerini karşılaştırmıştır. Kontrol grubuna göre HDL düzeyinin düşük, TG' nin yüksek, LDL düzeylerinin aynı olduğunu göstermişlerdir (129)

Keleş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik inflamatuvar hastalıkta trigliserid, HDL değerlerine bakıp oranlayarak bu hastalık grubunda ateroskleroz riskini göstermek istemişlerdir. Çalışmada kronik inflamatuvar hastalık grubuna AAA ve AS hastalarını almışlardır ve yüksek TG/HDL oranını artmış ateroskleroz riskiyle ilişkilendirmişlerdir (130)

Çakırca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA'lı 63 hasta sağlıklı 51 kontrolde, HDL, LDL, T.Kolesterol, TG düzeylerini karşılaştırmışlardır. HDL düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük fakat diğer parametreler kontrol grubuyla farklı saptanmamış (131).

Bizim çalışmamızda ise grupların HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. HDL oranı AAA hastalarında %75 AS hastalarında %72,5 düşük-normal bulundu. AAA' da artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi için, yeni aterojenik indekslerin ve belirteçlerin kullanımının yaygınlaşmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz

Küçük ve arkadaşlarının 58 AAA hastası, 38 sağlıklı kontrol de yapmış olduğu bir çalışmada, İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (7) Bu durum AAA hastalarında atak olmayan periyotlarda subklinik inflamasyonun erken belirteci olarak İMA'nın kullanılabilmesi hipotezlerini desteklemektedir. Bu konuda daha geniş çaplı ve ileri araştırmaların yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Diğer yandan, Sahin ve arkadaşlarının 120 ataksiz dönemdeki AAA hastaları ve 75 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada, İMA düzeyleri arasında istatiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (115) Hastalığın allta yatan mutasyonları, tedavi ile kontrol altında bulundurulması gibi çeşitli faktörler ile ilgili olabilecek bu durum, İMA'nın sağlıklı bir bireydeki düzeylere kadar inebildiğinin de bir göstergesi olabilir.

Türkön ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AS hastalarındaki İMA düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek çıktığı gösterilmiştir. Bu durum AS hastalarında da oksidatif stres mekanizmalarının oluştuğunu göstermektedir(132)

Bizim çalışmamızda AAA, AS hasta gruplarında ve kontrol grubunda İMA düzeyi, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Sırasıyla en yüksek değerler AS, AAA hasta grubundaydı. AAA hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek İMA değerleri çıkmasına rağmen istatistiksel anlamı yoktu. Bu aşamada, daha fazla hasta sayısı içeren ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Literatür taramamızda iki romatolojik hastalık arasında İMA değeri karşılaştırıldığı bir çalışma görülemedi. Bu durum çalışmamızın özgüllüğüne katkıda bulunabilir. AS ve AAA grupları arasında İMA değerleri istatistiksel anlamlılık göstermiyordu. AS hasta grubunun İMA değerleri sağlıklı kontrollere göre yüksek ve istatistiksel anlamlıydı. İMA değerleri, AS hastalarında iskemik hadiselerinin öngörülebilmesi açısından iyi bir belirteç olabilir.

Duarte ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İMA değerleri LDL, trigliserid, CRP değerleri ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL değerleri ile negatif korelasyon göstermiştir.(5) Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerleri ile İMA değerleri arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında. AAA hastalarında İMA değeri ile ESR arasında pozitif orta İMA ile LDL arasında pozitif zayıf, İMA ile Total kolesterol arasında pozitif zayıf, İMA ile trigliserid arasında pozitif zayıf, İMA ile

CRP arasında pozitif orta şiddette ve İMA ile Fibrinojen arasında pozitif yüksek oranda istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptandı.. Benzer ilişki AS hastalarında incelendiğinde; İMA değeri yalnızca ESR ile pozitif zayıf ve CRP ile pozitif zayıf istatikselsel olarak anlamlı korelasyona sahip bulundu. Kontrol hasta grubunda İMA değeri herhangi bir laboratuvar değeri arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların yaş ile gruplar arası ve İMA değerleri ile karşılaştırıldı Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görüldü ve gruplar arasında farkı yaratan grupların AAA hasta grubu ve kontrol grubu olduğu görüldü. Literatürde yaş ile İMA değeri arasında anlamlı ilişki saptanacak çalışmaya rastlamadık. Battal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İMA değerleri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (133)

Bizim çalışmamızda da İMA değerleri ile yaş arasında korelasyon saptanmadı. Yaş ile İMA ilişkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda AAA hastalık süresi ile İMA değerlerini karşılaştırdık. Literatürde hastalık süresi ile İMA düzeyini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Tanı yılı ile İMA düzeyleri arasında istatistikselsel anlamda bir korelasyon bulamadık

Çalışmamızda bir diğer baktığımız parametrede AAA gen mutasyonları ile İMA ilişkisiydi. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının 2246 AAA hastasında yapılan bir çalışmada M694V homozigot gen mutasyonları olanlarda diğer MEFV gen mutasyonu olanlara kıyasla 6 kat daha amiloidoz gelişim riski mevcuttur (39)

Gangemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada M694V mutasyonu olan AAA hastalar daha ciddi klinik problemleri mevcuttu. (134)

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında ülkemizde en sık M694V mutasyonu saptanmıştır. (135)

Yine Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ülkemizde M694V mutasyonu en sık tekrarlayan mutasyon olarak bildirilmiştir.(124) Bizim çalışmamızda da hastalarda en çok tekrarlayan mutasyon M694V 'idi. Çalışmamızda prospektif çalışmalar ile konfirme edilmesi gerektiği düşündüğümüz bir diğer gözlemimiz de; diğer hastalarımıza göre, M694V homozigot mutasyonuna sahip olgumuzda daha yüksek düzeylerde İMA düzeyi varlığıdır. Tek başına M694V allel pozifliğinin, İMA düzeyleri üzerindeki etkisinin, önemli olabileceği kanaatindeyiz.

7. SONUÇ

Sonuç olarak; literatürde AAA hastalarında İMA düzeylerini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca iki inflamatuvar romatolojik hastalığı da İMA düzeyleri bağlamında karşılaştıran çalışma eksiktir. AAA ve İMA düzeyleri ilişkisini inceleyen çalışmalarda İMA düzeyinin bu hastalıkta sağlıklı kontollere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde AS hastalarındaki çalışmalarda da İMA düzeyi yüksek bulunmuştur ve her iki hastalığın da sistemik inflamasyon ile seyrettiği için bu hastalardaki yüksek İMA düzeylerinin kardiyovasküler bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda AAA hastalarında atak dışı periyotta baktığımız oksidatif stres belirteci İMA sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen, bu durum istatistiksel anlamlı bulunamadı. AS hastalarında ise sağlıklı kontrole göre anlamlı yüksek bulundu.. AAA hastalarında, daha kapsamlı çok sayıda hasta içeren, gen analizi ve İMA düzey ve profillerinin çalışılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)*. 2014;57(3):97–104.
2. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*. 2001 Jan;3(1):9–12.
3. Yüksel Ş, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial Mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *The open cardiovascular medicine journal*. 2010;4:51.
4. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *International journal of cardiology*. 2006;108(3):410–1.
5. Duarte MMMF, Rocha JBT, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IBM, Loro VL, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clinical Biochemistry*. 2009 May;42(7–8):666–71.
6. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JAM, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2010 Mar;43(4–5):450–4.
7. Kucuk A, Uslu AU, Arslan S, Balta S, Ozturk C, Uysal S, et al. Ischemia-modified albumin and atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Angiology*. 2016;67(5):456–60.
8. Turedi S, Cinar O, Yavuz I, Mentese A, Gunduz A, Karahan SC, et al. Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population. *Journal of nephrology*. 2010;23(3):335–40.
9. Valle Gottlieb MG, da Cruz IBM, Duarte MMMF, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CHA, et al. Associations among Metabolic Syndrome, Ischemia, Inflammatory, Oxidatives, and Lipids Biomarkers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Feb;95(2):586–91.
10. Piva SJ, Tatsch E, De Carvalho JAM, Bochi GV, Kober H, Duarte T, et al. Assessment of inflammatory and oxidative biomarkers in obesity and their associations with body mass index. *Inflammation*. 2013;36(1):226–31.
11. Piva SJ, Duarte MMMF, Da Cruz IBM, Coelho AC, Moreira APL, Tonello R, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clinical Biochemistry*. 2011 Mar;44(4):345–7.
12. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):635–41.
13. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case–control study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*

- [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 May 13];10(1). Available from: <http://www.ojrd.com/content/10/1/34>
14. Ustebay S, Ustebay DU, Yilmaz Y. Familial Mediterranean Fever. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2015 Dec 11;5(3):89–93.
 15. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Care & Research*. 61(10):1447–53.
 16. ARICI ZS, BİLGİNER Y, ÖZEN S. Ailesel Akdeniz Ateşi: Epidemiyoloji ve Genetik. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2017;10(1):1–7.
 17. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *European Journal of Human Genetics*. 2003 Jan;11(1):50–6.
 18. Fragouli E, Eliopoulos E, Petraki E, Sidiropoulos P, Aksentijevich I, Galanakis E, et al. Familial Mediterranean Fever in Crete: a genetic and structural biological approach in a population of ‘intermediate risk.’ *Clinical Genetics*. 73(2):152–9.
 19. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever - Giaglis - 2007 - *Clinical Genetics* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Jun 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1399-0004.2007.00789.x>
 20. Tomiyama N, Higashiuesato Y, Oda T, Baba E, Harada M, Azuma M, et al. MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan. :5.
 21. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and ashkenazic Jewish populations in Israel. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1995;55(3):311–4.
 22. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008;156:105–11.
 23. Medlej-Hashim M, Serre J-L, Corbani S, Saab O, Jalkh N, Delague V, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Lebanon and Jordan: a population genetics study and report of three novel mutations. *European Journal of Medical Genetics*. 2005 Oct;48(4):412–20.
 24. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European Journal of Human Genetics*. 2001 Jul;9(7):553.
 25. ERKEN E, ERKEN E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2017;10(1):8–12.
 26. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(5):467–78.
 27. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 1998;16(6):721–4.

28. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2007;27(9):807–11.
29. Erken E, Ozer HT, Gunesacar R. Plasma interleukin-10 and interleukin-12 levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26(9):862–4.
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *THE LANCET*. 1998;351:6.
31. MARAŞ Y, ÜRETEN K. Ailesel Akdeniz Ateşi: Laboratuvar Bulguları ve Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2017;10(1):19–24.
32. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews*. 2014 Apr;13(4–5):388–90.
33. Corsia A, Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Hachulla E, Grateau G, Faye A, et al. A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2017 Mar 16 [cited 2018 Jun 2];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356243/>
34. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical Rheumatology*. 2017 Aug;36(8):1707–13.
35. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011 Feb;7(2):105–12.
36. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(5):859–62.
37. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(7):912–5.
38. Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *The Journal of urology*. 1994;151(2):431–2.
39. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*. 2013;53(4):741–5.
40. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Human mutation*. 2008;29(6):803–8.
41. Touitou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. *Journal of Medical Genetics*. 2013 Jun;50(6):349–59.
42. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. 2000;95(10):9.
43. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in

- human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 2004;50(11):3679–89.
44. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. 2000;96(2):5.
 45. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattani D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of Human Genetics*. 1998 Jan;6(1):95–7.
 46. Dagan T, Danon Y, Lotan R, Magal N, Ogur G, Tokguz G, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever. *Manufacturing Engineering: 2000 and Beyond*. 1996;109.
 47. Pras E, Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Migdal A, Padeh S, et al. Genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report). *Familial Mediterranean Fever Tel Aviv: Freund Publishing House*. 1997;260–4.
 48. Hershko A, Ben-Chétrit E. The MEFV E148Q allele: a deleterious mutation or harmless variation? *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(5 Suppl 42):S51.
 49. Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*. 2012 Jan;491(2):260–3.
 50. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Seminars in Immunopathology*. 2015 Jul;37(4):363–9.
 51. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(2):246–8.
 52. MacGregor AJ, Snieder H, Schork NJ, Spector TD. Twins: novel uses to study complex traits and genetic diseases. *Trends in Genetics*. 2000;16(3):131–4.
 53. Akar S, Soyuturk M, Onen F, Tunca M. The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients. *Rheumatology International*. 2006 May;26(7):676–9.
 54. Ozen S, Berdeli A, Türel B, Kutlay S, Yalcinkaya F, Arici M, et al. Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial mediterranean fever: linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(12):2498–500.
 55. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395–8.
 56. Çeliker R. ANKİLOZAN SPONDİLİT: KLİNİK ÖZELLİKLERİ. :7.
 57. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *Journal of Autoimmunity*. 2014 Feb;48–49:128–33.

58. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(18):932–4.
59. SARI A, KARADAĞ Ö. Ailesel Akdeniz Ateşi: Amiloidozis. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2017;10(1):25–9.
60. Dinarello CA, Wolfe SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine*. 1974 Oct 31;291(18):934–7.
61. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013 Dec;43(3):387–91.
62. Chappey ON, Niel E, Wautier J-L, Hung PP, Dervichian M, Cattan D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 54(4):360–7.
63. Gül A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016 Apr;30(2):296–303.
64. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017 May 4;13(5):393–404.
65. Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 May 30 [cited 2018 Jun 2];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450086/>
66. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF – definition, causes and suggested solutions. :3.
67. Gül A. Treatment of Familial Mediterranean Fever: Colchicine and Beyond. 2014;16:4.
68. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel Therapeutics for the Treatment of Familial Mediterranean Fever: From Colchicine to Biologics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013 Jan;95(1):89–97.
69. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, Erdogan O, Erken E, Gul A, et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 May;73(5):897–901.
70. Hashkes P, Huang B. The familial Mediterranean fever (FMF) 50 score: does it work in a controlled clinical trial? Re-analysis of the trial of riloncept for patients with colchicine resistant or intolerant FMF. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(Suppl 1):P158.
71. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Riloncept for colchicine-resistant or-intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):533–41.
72. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016 Apr 4;10:75–80.

73. Alpay N, Şumnu A, Çalışkan Y, Türkmen A, Gül A. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2012;32(10):3277–9.
74. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Annals of internal medicine*. 2007;146(11):825–6.
75. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(4):854–62.
76. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European journal of pediatrics*. 2008;167(6):695–6.
77. Celebi ZK, Kucuksahin O, Sengul S, Tuzuner A, Keven K. Colchicine-resistant familial Mediterranean fever in a renal transplantation patient: successful treatment with anakinra. *Clinical kidney journal*. 2014;7(2):219–20.
78. Gattringer R, Lagler H, Gattringer K, Knapp S, Burgmann H, Winkler S, et al. Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(11):912–4.
79. Sevillano ÁM, Hernandez E, Gonzalez E, Mateo I, Gutierrez E, Morales E, et al. Anakinra induces complete remission of nephrotic syndrome in a patient with familial mediterranean fever and amyloidosis. *Nefrología (English Edition)*. 2016;36(1):63–6.
80. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;17(7):358–62.
81. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Modern rheumatology*. 2011;21(6):684–90.
82. Erten S, Erten S, Altunoglu A. Successful treatment with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)-alpha of proteinuria in a patient with familial mediterranean fever (FMF) resistant to colchicine: anti-TNF drugs and FMF. *Rheumatology international*. 2012;32(4):1095–7.
83. Akar T, Dindar G, Malkoc D, Karagözoglu K, Kilavuz B, Üstündag Y. Newly diagnosed Crohn's disease in patient with familial Mediterranean fever. *Archives of Iranian medicine*. 2016;19(3):225.
84. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2014;54(3):564–5.
85. KINIKLI G. Spondiloartropatilerin Genel Özellikleri. :14.
86. Arnett F. Ankylosing spondylitis. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. 1997;1197–208.
87. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2014 Apr 1;53(4):650–7.

88. Klippel JH, Stone JH, White PH. Primer on the rheumatic diseases. Springer Science & Business Media; 2008.
89. Yenil O, Usman O, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 1977;36(9-10):294-8.
90. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of Rheumatology*. :6.
91. Taurog J. Seronegative spondyloarthropathies: epidemiology, pathology and pathogenesis. *Primer on the rheumatic diseases Atlanta: Arthritis Foundation*. 1997;180-3.
92. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiopatogenez ve değerlendirme. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;51(2).
93. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Jun 25];15(1). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-014-0489-6>
94. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 Misfolding and Ankylosing Spondylitis. *Mol Immunol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Jun 25];57(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857088/>
95. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld F. *Oxford textbook of rheumatology*. Oxford University Press London, UK;; 2004.
96. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, Sieper J, van Gaalen F, Reijnders M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;annrheumdis-2012.
97. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama*. 1977;237(24):2613-4.
98. Weber U, Hodler J, Kubik RA, Rufibach K, Lambert RGW, Kissling RO, et al. Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. *Arthritis Care & Research*. 61(7):900-8.
99. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jan 13; Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2017/01/13/annrheumdis-2016-210770.abstract>
100. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
101. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, Heldmann F, Regel A, Baraliakos X. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015 Aug 3;11(8):935-46.

102. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(4):442–52.
103. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(4):423–32.
104. BODUR H, SİVAS F, YILMAZ Ö, ÖZGÖÇMEN S, GÜNAYDIN R, KAYA T, et al. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Ankilozan Spondilit Ulusal Tedavi Önerileri. *Turk J Rheumatol*. 2011;26:173–86.
105. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 2017.
106. Elbey B. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2015 May 10 [cited 2018 Jun 25];42(1). Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5798/diclemedj.0921.2015.01.0546>
107. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein engineering*. 1999;12(6):439–46.
108. Galisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz JM. Kinetic study on the irreversible thermal denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry*. 1991;30(8):2061–6.
109. Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Medical Principles and Practice*. 2006;15(4):322–4.
110. Ma S, Jin Y, Xu W, Hu W, Bai F, Wu X. Increased serum levels of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 1 diabetes patients with ketoacidosis. *Endocrine*. 2012;42(3):570–6.
111. Dušek J, Šťásek J, Tichý M, Bis J, Gregor J, Vojáček J, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clinica Chimica Acta*. 2006 May 1;367(1):77–80.
112. Toker A, Karatas Z, Altın H, Karaarslan S, Cicekler H, Alp H. Evaluation of serum ischemia modified albumin levels in acute rheumatic fever before and after therapy. *Indian J Pediatr*. 2014 Feb;81(2):120–5.
113. Capkin E, Karkucak M, Kola M, Karaca A, Aydin Capkin A, Caner Karahan S. Ischemia-modified albumin (IMA): a novel marker of vascular involvement in Behçet's disease? *Joint Bone Spine*. 2015 Jan;82(1):68–9.
114. Leitemperguer MR, Tatsch E, Kober H, De Carvalho JAM, Moresco RN, Da Silva JEP. Assessment of ischemia-modified albumin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Lab*. 2014;60(6):1065–70.

115. Şahin A, Erten Ş, Altunoğlu A, Işıkoğlu S, Neşelioğlu S, Ergin M, et al. Comparison of serum oxidant and antioxidant parameters in familial Mediterranean fever patients with attack free period. *Acta Reumatol Port.* 2014;39:316–21.
116. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick H. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna Journal of Medicine.* 2017;7(4):158.
117. Roy D, Kaski JC. Ischemia-modified albumin: the importance of oxidative stress. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jun 19;49(24):2375–6; author reply 2376-2377.
118. Turedi S, Cinar O, Yavuz I, Mentese A, Gunduz A, Karahan SC, et al. Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population. *Journal of nephrology.* 2010;23(3):335–40.
119. Kılıç S, Işık S, Hiz MM, Çakır DÜ, Türkön H, Cevizci S, et al. The ischemia modified albumin and mean platelet volume levels in patients with Behçet's disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016 Oct;33(5):345–8.
120. Kholoussi S, Kholoussi N, Zaki ME, El-Bassyouni HT, Elnady H, Morcos B, et al. Immunological Evaluation in Patients with Familial Mediterranean fever. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Feb 15;6(2):310–3.
121. Bulut M, Ceri M, Unverdi S, Altay M, Senes M, Ecemis ZA, et al. Higher Pentraxin-3 Levels are Associated With Inflammation in Familial Mediterranean Fever. *J Clin Lab Anal.* 2016 Nov;30(6):978–81.
122. Marzouk H, Lotfy HM, Farag Y, Rashed LA, El-Garf K. Mean Platelet Volume and Splenomegaly as Useful Markers of Subclinical Activity in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever: A Cross-Sectional Study. *Int J Chronic Dis.* 2015;2015:152616.
123. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int.* 2013;2013:185317.
124. Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, Düzova A, Özçakar ZB, Fidan K, et al. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies in a sample Turkish population. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Oct;34(6 Suppl 102):97–100.
125. Sari İ, Demir T, Can G, Akar S, Birlik M, Önen F, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi.* 2009;14(3):181–5.
126. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(1):79–81.
127. Akdoğan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 5;48(11):2351–3.
128. Karatay S, Yildirim K, Uyanik A, Uzkeser H, Kiziltunc A, Ugur M, et al. Increased Serum Concentrations of Homocysteine and Lipoprotein (a) in Familial Mediterranean Fever. *Ann Clin Lab Sci.* 2010 Dec 21;40(1):10–4.

129. Acay A, Ulu MS, Ahsen A, Ozkececi G, Demir K, Ozuguz U, et al. Atherogenic index as a predictor of atherosclerosis in subjects with familial Mediterranean fever. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(6):329–33.
130. Keles N, Aksu F, Aciksari G, Yilmaz Y, Demircioglu K, Kostek O, et al. Is triglyceride/HDL ratio a reliable screening test for assessment of atherosclerotic risk in patients with chronic inflammatory disease? *North Clin Istanbul*. 2016;3(1):39–45.
131. Çakırca G. Lipid profile and atherogenic indices and their association with platelet indices in familial Mediterranean fever. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 8]; Available from: <http://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-93762>
132. Türkön H, Gökmen F, Çakir DÜ, Sehitoğlu MH, Reşorlu H, Döner D, et al. Increased Levels of Serum Ischemia Modified Albumin in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Lab*. 2016;62(4):645–9.
133. Battal F, Tekin M, Aylanç H, Yıldırım Ş, Türkön H, Binnetoğlu FK, et al. Serum ischemia-modified albumin levels in adolescent smokers. *Int J Adolesc Med Health*. 2016 Apr 9;30(1).
134. Gangemi S, Manti S, Procopio V, Casciaro M, Salvo ED, Cutrupi M, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clinical Genetics* [Internet]. [cited 2018 Jun 2];0(0). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cge.13223>
135. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European Journal of Human Genetics*. 2001 Jul;9(7):553.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir İli Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Toplantı No : 1
Tarih : 26 Ocak 2017
Karar No : 8

Hastanemiz İç Hastalıkları Asistanı Dr. Yusuf ATABAY'ın tez çalışması olarak yapılması planlanan "Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Oksidatif Stres Belirteci İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" konulu araştırmaya ait dosya görüşülmüş çalışmanın gerekçe, yöntem ve etik açıdan uygun olduğuna, Dr. Yusuf ATABAY tarafından İç Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Harun AKAR sorumluluğunda yürütülmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Şükran KÖSE
ÜYELER : Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER
Doç. Dr. Süheyla SERİN SENER
Doç. Dr. Ahmet KAYA
Doç. Dr. Figen TOKUÇOĞLU
Doç. Dr. Tolga KANDOĞAN
Doç. Dr. Özgür ÖZTEKİN (İzinli)
Doç. Dr. Emel Ebru PALA
Uzm. Dr. Ahenk PAKSOY (İzinli)
Doç. Dr. Can ÖZTÜRK
Doç. Dr. İ. Eren AKÇİÇEK
Emekli Albay. Atıf Can ÖKTEN
Avukat Murat BAŞKIRT

İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu Yenişehir / İZMİR
Telefon : 0 232 4696969 / 6128

Ek 2. Tez Onay Formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	YUSUF ATABAY 05326114400 ysf_atabay@windowslive.com
Uzmanlık Dalı:	İÇ HASTALIKLARI
Eğitim Kurumu:	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	28.11.2014
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	01.12.2018
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	PROF. DR. HARUN AKAR UZM. DR. ZEYNEP ALTIN 05333413756-05327458584 harunakar.md@gmail.com zeynepdr@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu:

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Oksidatif Stres Belirteci İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

2-Araştırma sorusu:

Ataksız dönemdeki Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında gelişebilecek subklinik inflamasyonun belirteçleri ile gelişebilecek aterogenezle ve iskemi ile kuvvetli ilişkisi olan oksidatif stres markeri iskemi modifiye albumin arasında korelasyon var mıdır? İskemi Modifiye Albumin (İMA) subklinik inflamasyonun geliştireceği iskemiye saptamada erken belirteç olabilir mi?

3-Araştırmanın amacı:

Bu çalışmanın amacı; ispatlanmış herhangi bir ek hastalığı bulunmayan, ataksız dönemdeki Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında gelişebilecek düşük dereceli inflamasyonun sebep olabileceği öngörülen iskemik hadiselerin saptanmasıdır. Non invazif, kolay, ucuz bir laboratuvar parametresi olan oksidatif stres belirteci *iskemi modifiye albumin* bu hastalarda kullanılabilirliğini araştırmaktır. Ayrıca, subklinik inflamasyonun iskemiye sebep olabilirliliğini göstermektir

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

01 Şubat 2017-01 Şubat 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniveristesi İ

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, ataksız dönemde, amiloidoza bağlı böbrek, diğer organ yetmezliği gelişmediği düşünülen ve kronik sistemik ek hastalığı bulunmayan Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Hasta sayısı 40 birey olacaktır. Kontrol grubu; 2 ayrı gruptan oluşacaktır. Sağlıklı gönüllülerden oluşacak 40

birey ve romatolojik hastalıklardan yaygın sistemik inflamasyonla ilişkisi az olan Ankilozan Spondilit hastası 40 birey olacaktır.

Hastaların kullandığı ilaçlar kaydedilecektir. Komorbid hastalıkları, çalışmaya dahil edilmeme durumları sorgulanacaktır. Çalışma kriterlerimize uyan hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak imzası alınacaktır. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, sigara kullanımı öyküsü kaydedilecektir. VKİ, kişinin kilogram cinsinden ağırlığı, metre cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplanacaktır. Venöz kan örneği alındıktan sonra uygun saklama taşıma koşulları sağlanarak, Ailevi Akdeniz Ateşi, Ankilozan spondilit ve sağlıklı gönüllülerden poliklinikte rutin olarak istenilen ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya bölümünde, Olympus AO5800 otoanalizöründe enzimatik metod ile ölçülen laboratuvar tetkiklerinden trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Total kolesterol, sedimentasyon hızı, c-reaktif protein, kreatinin, hemogram, ALT, fibrinojen ve albümin düzeyi bakılacaktır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan İskemi Modifiye Albumin (İMA) çalışması için venöz kan örneği jelli düz biyokimya tüplerine alınıp kan örneklerinden 1 saat içinde serumlar ayrılacak ve iki alikvat halinde -80 °C'de muhafaza edilecektir. İMA testi çalışma takviminde aylık olarak David Bar-Or ve arkadaşları tarafından yayınlanan spektrofotometrik yöntemle göre kobalt klorid, ditiyotretiyol ve % 0,9'lık NaCl kullanılarak Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Shimadzu UVmini-1240 spektrofotometre cihazı ile yapıp ve sonuçlar absU birimi ile kaydedilecektir. İstatistiksel analiz için SPSS 22 programı kullanılacaktır

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

DAHİL ETME KRİTERLERİ

- 1- 18 yaşından büyük olmak
- 2- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak.
- 3- Ataksız periyotta olmak ve Amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişmememiş olması
- 4- Tel Hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alanlar
- 5- Ankilozan Spondilit tanısı alanlar

HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

1. 18 yaşından küçük olmak
- 2- Gebelik
- 3- Diyabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalığı, Hipertansiyon, Kronik Böbrek Hasarı, Malignite gibi iskemi modifiye albümin ölçümünü etkileyebilecek sistemik hastalıkların olması
- 4- Gönüllü onamı alınamayan hastalar
- 5- Atak dönemindeki veya amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişen Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları
- 6- Sigara ve Kronik alkol kullanımı

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

Araştırmada bireylerin İMA düzeyi bağımlı değişken olarak kabul edilmiş olup; yaş, cinsiyet, tanı zamanı, laboratuvar değerleri (WBC, HGB, ESR, HDL, LDL, Total kolesterol, Trigliserid, Albumin, Fibrinojen, ALT) bağımsız değişken olarak incelenmiştir.

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

Araştırmanın türü: Araştırma tek merkezli, prospektif bir olgu kontrol araştırmasıdır.

<ul style="list-style-type: none">• Ataksız dönemde AAA hastalarında gelişebilecek iskemi ile oksidatif stres markeri iskemi modifiye albümini arasında pozitif bir ilişki vardır.• İskemi Modifiye Albumin subklinik inflamasyonun geliştireceği iskemiye saptamada erken belirteç olarak kullanılabilir.• Subklinik inflamasyonun iskemiye neden olabilir.
8- Araştırma hipotezi: <p>Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında ataksız dönemde subklinik inflamasyonun yol açabileceği aterogenez ve iskemiye saptamada iskemi modifiye albümin (İMA) bir laboratuvar belirteci olarak erken safhada kullanılabilir.</p>
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: <p>Araştırmanın olgu grubunu Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastaları oluşturmaktadır . Bir Ankilozan Spondilit’li diğeri de sağlam kişilerden oluşan iki kontrol grubu kullanılmıştır. Tüm grupların parametrik test varsayımlarını gerçekleştirebilmek için 40 kişiden oluşmasına karar verilmiştir.</p>
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: <p>Testler:</p> <ul style="list-style-type: none">• İki grup arasında ortalama değerlerin karşılaştırılmasında; t-test ve Wilcoxon testi• İki grup arasında oranların karşılaştırılmasında; ki-kare ve Fisher-exact testi• İki sürekli değer değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon testi• İki veya daha fazla grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında; ANOVA ve Fisher testi. Gruplar içindeki ortalama değerlerin Post-HOC değerlendirilmesi, Benforreni testi ile• Multivaryant analizlerde Logistik regresyon analizi
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: <p>Araştırmanın orijinalliği; literatür incelendiğinde AAA hastalarında ataksız dönemde de inflamasyon geliştiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Fakat erken belirteç olarak sınırlı laboratuvar belirteçleri mevcuttur. İskemi modifiye albümin belirteci AAA hastalarında iskemiye göstermek amaçlı çalışmaya alınması çok nadir olarak görüldü. Ayrıca kontrol grubu olarak hem sağlıklı gönüllü hem de romatolojik hastalıklardan selim seyirli Ankilozan Spondilit hastaları çalışmamıza dahil edildi.</p> <p>Araştırmanın bilime katkısı; bilindiği üzere Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında ataksız dönemde dahi inflamasyona sekonder oksidatif stres meydana gelmektedir. Buna sekonder gelişebilecek iskemi uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyecektir. Erken teşhis hastaların komplikasyonsuz uzun dönem surveylerine katkı sağlamada çok önemlidir. Hastalığın kontrolü inflamasyonun kontrolü ile koreledir. Çalışmamız düşük dereceli inflamasyonun dahi yol açtığı komplikasyonlarını önlemede etkili olacağını düşünüyoruz.</p>
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve
uygundur.
İmza



**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, kısa çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yusuf ATABAY

Doğum yeri ve tarihi: Muradiye/VAN – 05.05.1985

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekâr

Askerlik durumu: Yapıldı

İletişim adresi ve telefonu: Fırat Mah. 272/3 sk. No:3 Daire No:23

Buca/İZMİR – (ysf_ atabay@windowslive.com)

Yabancı dili: İngilizce

II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2004-2011 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

2000-2003 Malatya Fen Lisesi

1996-2000 Vangözü Anadolu Lisesi

1991-1996 İnönü İlkokulu

III-Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2011-2012 Pratisyen Hekimlik

2012-2014 Aile Hekimliği

2014-2018 Asistan Dr.(İç hastalıkları)

IV- Mesleki Deneyimi

2011-2012 Van Özalp Devlet Hastanesi Acil Servis

2012-2013 Van Özalp Merkez A.S.M.

2012-2013 Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi KETEM

2013-2014 Van Merkez 5 No'lu A.S.M.

2014-2016 Van YYÜ Dursun Odabaş Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

2016-2018 Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

- 1) Primary intestinal lymphangiectasia and a review of the current literature.
Turk J Gastroenterol
- 2) Farklı etyolojideki iki renal enfarktüs olgusu .FNG & Bilim Tıp Dergisi
- 3) Kronik Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyonda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı nasıl olmalı? 19.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller: Kronik Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyonda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı nasıl olmalı? 19.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi (En iyi olgu üçüncülük ödülü)

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri