

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
ANTİNÜKLEER ANTİKOR SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem KÜÇÜK

ROMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KONYA

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda bana her türlü desteğini esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Recep Tunç'a, tezimde katkısı olan Doç. Dr. Mehmet Özdemir, Yrd. Doç. Dr. Bahadır Feyzioğlu, Dr. Şevket Arslan, Dr. ilknur Şahin, Dr. Ramazan Uçar, Mikrobiyoloji Anabilim dalında çalışmakta olan Ayşe Yüksel, İntaniye Bölüm sekreteri Mehmet Sümme, değerli mesai arkadaşım Uzm. Dr. Koray Ayar ve romatoloji bölüm hemşiresi Aysel Ocak hanımefendiye, kadim dostlarım Uzm. Dr. Abdülkadir Baştürk ve Doç. Dr. M. Burhan Oflaz'a beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum İç Hastalıklarının tüm öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma da teşekkür ediyorum. Özellikle eğitimim süresince desteklerini daima hissettiğim kendisinden hayatı öğrendiğim babama, tüm varlığını bize adayan anneme, çıktığım hayat yolculuğunda bana eşlik eden eşime ve çocuklarıma şükranlarımı sunarım.

Dr.Adem KÜÇÜK

Konya, 2014

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Antinükleer Antikor Sıklığı

Uzmanlık Tezi, Dr. Adem Küçük, Konya, 2014

Amaç: FMF hastalarında 1/10 ve 1/100 titredeki ANA sıklığını araştırmak ve kontrol grubuyla karşılaştırmak olacaktır.

Yöntem: Tel- hashomer tanı kriterlerine göre FMF tanısı konulan yaş ortalaması 34.7 ± 12.3 olan 58'i kadın, 108 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna yaş ortalaması 36.8 ± 10.4 olan 52 kişi alındı. ANA, İndirekt immunofloresan antikor metodu ile 1/10 ve 1/100 titrede çalışıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. FMF hastalarının hastalık süresi 6.1 ± 7.1 yıldır. Hasta grubunda CRP (9.0 ± 12.8 mg/L), sedimentasyon (12.4 ± 14.1), beyaz küre ($7.4 \pm 2.11 \times 10^9/L$), Hgb (13.5 ± 1.9 g/dl) kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti (sırasıyla p değeri < 0.001 , 0.001 , 0.003). 1/100 titrede ANA bakıldığında FMF hastalarında 8 hastada (%17.6), kontrol grubunda ise %25'inde pozitiflik vardı.

Sonuç: FMF hastalarında 1/100 titrede bakılan ANA pozitifliğinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olmasada daha düşük oranda saptanması, FMF'li hastalardaki subklinik inflamasyonun ANA pozitiflik oranını azalttığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Antinükleer antikor, İnflamasyon.

ABSTRACT

Antinuclear Antibody Frequency in Patients with Familial Mediterranean Fever

Objective: We aimed to investigate the frequency of ANA in 1/10 and 1/100 titer and compare with the control group in patients with FMF.

Methods: 58 female and 50 male patients with the diagnosis of FMF according to Tel-Hashomer criteria with a mean age of 34.7 ± 12.3 , were included in the study. 52 subjects were enrolled as a control group with a mean age of 36.8 ± 10.4 . ANA was studied with indirect immunofluorescence antibody method with 1/10 and 1/100 titer.

Results: There were no difference between groups in terms of age and gender. The mean duration of disease was 6.1 ± 7.1 years. In patient group; CRP (9.0 ± 8.12 mg / L), erythrocyte sedimentation rate (12.4 ± 14.1), white blood cells ($7.4 \pm 2.11 \times 10^9$ / L) and Hgb (13.5 ± 1.9 g/dL) levels were higher than control group ($p < 0.001$, 0.001, 0.003, respectively). ANA, in 1/100 titer, was positive in 8 FMF patients (17.6%) and in 25% of the control group.

Conclusion: In patients with FMF, although it was not significant, ANA positivity in 1/100 titer was lower than control group. These results suggest that subclinical inflammation in FMF patients decrease ANA positivity rate.

Key words: Familial Mediterranean Fever, Antinuclear antibodies, Inflammation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1. AAA Tarihçesi	3
2.1.2. AAA'de Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Genetik.....	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Klinik.....	7
2.1.5.1. AAA ataklarının genel özellikleri.....	7
2.1.5.2. Ateş.....	8
2.1.5.3. Karın atağı.....	8
2.1.5.4. Plevral atak.....	8
2.1.5.5. Artiküler atak.....	9
2.1.5.6. Diğer tutulumlar ve Amiloidoz.....	10
2.1.6. AAA ve inflamasyon.....	11
2.1.7. Tanı ve Prognoz.....	12
2.1.8. Tedavi.....	14
2.2. Antinükleer Antikor.....	16
2.2.1. Antinükleer Antikor Subtipleri	16
2.2.2. Antinükleer Antikor Tanı Yöntemleri	18
2.2.3. İndirekt İmmüno Floresan Teknik (İİF)	19
2.2.4. ANA Sağlıklı Populasyondaki Sıklığı ve Klinik Önemi	20
2.2.5. ANA'nın Sistemik Hastalıklarla İlişkisi.....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışma Dizaynı.....	25
3.2. Çalışma Grubu.....	25
3.3.ANA Değerlendirilmesi	26
3.3.1.İndirekt İmmünflorasan ANA (İİA) Çalışılma Prosedürü.....	26
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1 Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	28
4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Sonuçları.....	28
5. TARTIŞMA.....	31
6. KAYNAKLAR.....	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-2.1: Tel- Hashomer kriterleri

Tablo-2.2: Çocukluk çağı AAA tanı kriterleri

Tablo-2.3: Pras Skoru

Tablo-2.4: Yaygın İF –ANA ilişkili Spesifik Hastalıklar

Tablo-2.5: ANA'nın KDH ile ilişkili olarak sensitivite ve spesifitesi

Tablo-2.6: ANA subtiplerinin klinik önemi

Tablo-4.1: FMF hastalarının ve Kontrol grubunun Demografik Özellikleri

Tablo-4.2: FMF hastalarının ve Kontrol grubunun Laboratuvar Özellikleri

Tablo-4.3: FMF ve Kontrol grubunda 1/10 ve 1/100 titrede ANA pozitifliği Yüzdesi

Tablo-4.4: FMF hastalarında ANA ile klinik özellikleri arasındaki ilişki

Tablo-4.5: Hasta ve Kontrol grubunun ANA boyanma paterni özellikleri

KISALTMALAR

FMF, AAA: Familial Mediterranean Fever, Ailevi Akdeniz Ateşi

ANA: Antinökleer antikor

SAA:Serum Amiloid A

SAP:Serum amiloid P

CRP : C-reaktif protein

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Oranı

MEFV : Mediterranean Fever (Akdeniz Ateşi)

SAA : Serum amiloid A

SLE : Sistemik lupus eritematozus

BH: Behçet hastalığı

SSc: Sistemik Sklerozis

RF: Raynoud Fenomeni

PAMS: Patojen ilişkili moleküler patern

HP: Helicobacter pylori

GN: Glomerulonefritis

PAN: Poliarteritis Nodoza

HSP: Henoch Schönlein Purpurası

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

ARA: Akut romatizmal Ateş

TNF: Tümör nekrozis faktör

IFN- γ : İnterferon- γ

IFN- α : İnterferon- α

VEGFR – 1:Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptör-1

sICAM-1: Solubl interselüler adhezyon molekül 1

LTB4: Lökotrien B4

SSRI: Selektif serotonin gerilim inhibitörleri

KDH: Kollajen doku hastalıkları

ENA: Ekstraktabl Nükleer Antijenler

RNP: Ribonükleoproteinler

SS: Sjögren

İFA: İndirekt immunfloresan antikor

EIA: Enzim immunoassay (EIA)

RIA: Radyoimmünoassay (RIA)

PM : Polimiyozit

MKDH : Mikst Kollajen Doku Hastalığı

RA: Romatoid Artrit

JKA: Juvenil Kronik Artrit

AFS: Antifosfolipid Antikor

AFA: Antifosfolipid Antikor

DM: Dermatomyozit

SCLE: Subakut Kutanöz Lupus Eritematosus

Hgb: Hemoglobin

WBC: Beyaz küre

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA, FMF), kısa süreli, tekrarlayan, ateş, karın ağrısı ve serozit ataklarıyla karakterize olup otozomal resesif geçiş gösteren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Daha ziyade Akdeniz havzası ve Orta doğuda yaşayan Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap topluluklarında görülür (Orbach 2001). FMF hastalarında MEFV (MEditerranean FeVer) adı verilen gende mutasyon belirlenmiştir. MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda yer alır (Bonyadi 2009). FMF hastalarında serozit ile karakterize ataklar kendini sınırlamasına rağmen bazı hastalarda AA tipi amiloidozis ve buna bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir (Saatci 1997). Amiloidoz, FMF hastalarında prognozu belirleyen ve en sık görülen komplikasyondur (Dundar 2011).

FMF hastalarında, diğer inflamatuvar hastalıkların prevalansının arttığı gösterilmiştir. Bu hastalıklar arasında Henoch-Schönlein purpurası (Schlesinger 1985), Crohn (Fidder 2005), seronegatif spondiloartropatiler (Langevitz 1997, Balaban 2005), poliarteritis nodoza (Glikson 1989, Gur 1999), uzamış febril myalji (Langevitz 1994), Behçet hastalığı (BH) (Schwartz 2000) bulunmaktadır. MEFV mutasyonunun, juvenil idiopatik artrit (Rozenbaum 2004), romatoid artrit (RA) (Rabinovich 2005), multiple sklerozis (Shinar 2003) gibi bazı inflamasyonla giden hastalıkların seyrini olumsuz etkilediği bulunmuştur.

Antinükleer antikor (ANA) pozitifliğinin görüldüğü belli başlı romatolojik hastalıklardan birisi sistemik lupus eritematozus (SLE)'dur. SLE'nin bazı klinik özellikleri ilginç olarak FMF'e benzemektedir. Klinik olarak proteinüri ile kendini gösteren böbrek tutulumu hem SLE hem de FMF'de görülebilmektedir. FMF'de böbrek tutulumu sekonder amiloidoz, SLE'de ise genellikle glomerulonefrit ile karakterizedir (Lidar 2008). Ateş atakları, her iki hastalıkta yaygın olmasına rağmen FMF'de kendini sınırlayıcı özellikte iken SLE'de daha uzun sürebilmektedir (Cervera 1993). FMF'de akut ataklar halinde alt ekstremitelerde monoartrit (Lidar 2005) görülebilirken SLE'de poliartrit ve artralji (Cronin 1988) daha sıklıkla gözlenmektedir. Ayrıca SLE'de de plörezi, perikardit veya peritonit şeklinde serozit yaygındır. Plörezi ve perikardit, hastalığın tanı kriterlerine dahildir (Tan 1982). Ancak klinik benzerliklerine rağmen literatürde birlikteliklerine dair çok az rapor vardır.

FMF hastalarında hem atak, hemde ataklar arası dönemde CRP ve Serum Amiloid A (SAA) artmaktadır (Lachmann 2006). Diğer taraftan ANA pozitifliğinin görüldüğü önde gelen hastalıklardan biri olan SLE’de bahsedilen proteinlerin düzeyi yüksek değildir (Spronk 1995, Bijl 2004, Suh 2006). FMF hastalarında, ANA titrelerinin sağlıklı popülasyona göre daha düşük olmasının bir sebebi; serum amiloid P (SAP) antikorları olabilir. Pentraksin ailesine ait bir protein olan SAP, nekrotik hücrelerin ve apoptotik ligandların nükleer klirensinde rol alabilmektedir (Emsley 1994). Yine yapılan bir çalışmada farelerde SAP geninin çıkarılması SLE benzeri bir fenotipe neden olmuştur (Gillmore 2004). Özen ve ark.’ı, 1000 çocuk FMF hastasında SLE görülmemesini atak ve atak aralarında artan CRP’ye bağlı olabileceğini öne sürmüştür. CRP ile ilişkili olarak apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılması, bu hücrelerdeki otoantijenlerin kataliz olmasına neden olur (Ozen 2005).

Bizim bu tezdeki amacımız FMF hastaları ve kontrol grubunda düşük titrede ANA sıklığına bakmak ve her iki kol arasındaki farkı karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

AAA, ateşin eşlik ettiği periton, plevra ve eklemlerde lokalize olabilen inflamasyonla karakterize otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (Ben-Zvi 2011).

2.1.1. AAA Tarihçesi

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından, 16 yaşında rekürren ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda “olağan dışı tekrarlayan peritonit” adı ile tanımlanmıştır (Janeway TC 1908). Siegal (Siegal 1945) tarafından 1945 yılında 10 hastada aynı kliniğin olması nedeniyle “iyi huylu tekrarlayan peritonit” adı ile hastalık yeniden tanımlanmıştır. 1 yıl sonra ülkemizdeki ilk vaka yayımlanmıştır (Marmaralı 1946). Hastalığın amiloidoz ve ailesel geçişle olan ilişkisi 1950’li yılların başlarında Mamau ve Kattan (Mamou 1952) tarafından gösterilmiştir. Heller ve ark.’ı (Heller 1958), 1958 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtım göstermesi, akdeniz kökenli bireylerde sık görülmesi ve tekrarlayan ateş dönemleri ile seyretmesi nedeniyle ile Ailevi Akdeniz ateşi olarak adlandırmışlardır. 1972 yılına gelindiğinde tedavide çok önemli bir adım atılmıştır. Özkan ve ark.’ı (Ozkan 1972) ve Goldfinger (Goldfinger 1972), iki ayrı yayında kolşisin tedavisinin etkili olduğunu raporladı. Bir diğer önemli gelişmede 1997 yılında FMF’den sorumlu genin, uluslararası AAA konsorsiyumu ve Fransız AAA konsorsiyumu tarafından -eş zamanlı- birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda tesbit edilmesidir.

2.1.2. AAA’da Epidemiyoloji

AAA, Akdeniz havzasında yaşayan Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap topluluklarında sık görülen bir hastalıktır. Sefardik Yahudiler ve diğer 3 etnik grupta prevalans 1/200 ile 1/1000 arasında değişmektedir (Onen 2006). Hastalık güneydoğu Akdeniz kaynaklı olmasına rağmen göçler sonucu başka toplulukları da etkilemiştir. Son çalışmalara göre İtalya, Yunanistan gibi Avrupa ülkelerinde de görülmektedir.

Ayrıca nadirde olsa Japonya gibi diğer etnik gruplarda da görülebilmektedir (Fonnesu 2009). Türkiye’de yapılan prevalans çalışmalarında bölgesel farklılıklar olduğu ortaya çıkmıştır. Önen F. ve ark.’ı (Onen 2004) Sivas bölgesinde FMF prevalansını % 0.25 bulmuşken Denizli bölgesinde Çobankara V. ve ark.’ı (Cobankara 2004) daha düşük bir sıklıkta (% 0.027) raporladı. Türkiye’nin kuzeyinde Tokat ve çevresinde Kısacık B. ve ark.’ı ise (Kisacık 2009), 18 yaş üzeri bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada sıklığı % 0.82 oranında bildirmişlerdir. Çakır N. ve arkadaşlarının yaptığı havza çalışmasında sıklık % 0.006 değerindeydi (Cakir 2012). Bu bölgesel farklılığı çarpıcı bir şekilde ortaya koyan bir çalışma ise AAA çalışma grubunun (Tunca 2005) verileriydi. Olguların % 94’ü ülkenin batı bölgesinde yaşamasına rağmen, ailesel kökenleri % 70’de Doğu ve Karadeniz bölgesiydi. % 15 gibi daha düşük bir oranda da Ege bölgesinden hastalar vardı.

Olguların % 30-50’sinde aile öyküsü vardır. AAA birbirini izleyen jenerasyonlardan çok aynı jenerasyonda ortaya çıkar (Cobankara 2011) .

2.1.3. Genetik

AAA, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. AAA’dan sorumlu gen, MEFV geni olup 16 p 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 3505 nükleotitten oluşan bir genidir. Hastalıktan sorumlu olan bu gen 781 aminoasitlik pyrin/marenostrin adlı proteini kodlamaktadır (Cobankara 2011).

AAA’nın sık olduğu bölgelerde genetik mutasyonların % 85’lik kısmı, ekzon 10 ve ekzon 2’de kodlanmıştır. Ekzon 10’da belli başlı 4 mutasyon (M694V, V726A, M680I, M694I), ekzon 2’de ise 1 mutasyon (E148Q) yer alır. MEFV geninde şifrelenen pyrin/marenostrin inflamasyonun düzenlenmesinde rol alır (Dundar 2011). Yılmaz ve ark., yaptıkları çalışmada Türk toplumunda M694V, E148Q, M680I, V726I, M694I olmak üzere 5 mutasyonun sık olduğunu belirtti (Yılmaz 2001). Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada ise M694V (% 51,4), M680I (% 14,4), V726I (% 8,6) olarak raporlanmıştır (Tunca 2005). Yakın zamanlarda Dünder ve ark. (Aladag 2011), 3 yıllık takip süresinde 2067 hastanın (866 erkek, 1201 kadın) değerlendirildiği kohortta en sık mutasyonları M694V, E148Q, M680I, V726I olarak tesbit etmişlerdir. 1023 hastada (% 49.5) herhangi bir mutasyon bulunamamış olup bilinmeyen mutasyon, genetik

heterojenite, nadir mutasyon veya bazı mutasyonlara ait strip olmayışına bağlamışlardır.

2.1.4. Patogeneze

(a) Fizyolojik İnflamatuvar Yanıt

Ateşe nedene olan faktörleri 2 gruba ayırabiliriz. Birincisi, egzogen olan bakteri hücre duvarı komponentleri (liposakkaritler gibi) ve diğer mikrobiyal ürünlerdir. Bu ajanlar, PAMS (patojen ilişkili moleküler patern) adı verilen protein yanıtına neden olmaktadır. Bu PAMS'lar doğal immun sistemdeki Toll-like reseptörlerince tanınmaktadır. Ayrıca intraselüler patojenik komponentleri algılayıp inflamatuvar yanıtı açan belirli başka proteinler de vardır. Bunlar arasında NOD-LRR proteinleri de bulunmaktadır (Dinarello 2004, Dinarello 2004, Creagh 2006, Steiner 2006, Simon 2007). İkinci grup ise endojen pirojen olarak bilinen İL-1 β , İL-1, TNF α , TNF β , İL-6'dır (Dinarello 2004, Dinarello 2004). İL-1 β , başlangıçta 31-kDa ağırlığında inaktif prekürsor olarak sentezlenmektedir (pro-İL-1 β). Mikrobiyal ürünlerin etkisiyle Toll-like reseptörlerin aktiflenmesi sonucu pro-İL-1 β sentezlenmektedir. Pro-İL-1 β 'nin aktive olabilmesi için 17 kDa ağırlığındaki proteine bölünmesi gerekmektedir. Bu bölünme işlemi kaspaz-1 tarafından yapılmaktadır. Kaspaz-1, İL-1 β konverting enzim olarak bilinmektedir. Ayrıca kaspaz-1'in kendisi de inaktif prekürsör bir protein olarak sentezlenmektedir (pro-kaspaz-1). Daha sonra NOD-LRR proteinlerinin stimülasyonu ve inflamazomun aktiflenmesi sonucunda aktivasyonu gerçekleşmektedir (Simon 2007). NOD-LRR proteinleri, immun cevap regülasyonunda rol oynayan bir protein ailesinin üyesidir. Bazı NOD-LRR proteinleri, intraselüler patojen algılayan sistemin bir parçasıdır (Creagh 2006, Ting 2006).

Spesifik NOD-LRR proteinleri tetiklendiğinde sitozolik bir multiprotein kompleks olan inflammasom meydana gelmektedir. İnflammasomda ;

- 1- Algılayıcı protein olarak NOD-LRR
- 2- Bir yada daha fazla adaptör protein
- 3- 1 yada daha fazla efektör protein olarak inflamatuvar kaspaz'lar bulunmaktadır (Simon 2007).

Adaptör proteinlerden en iyi tanımlanmış olanı ASC (apoptoz ilişkili specklike protein)'dir. ASC'nin 2 domaini vardır. Birinci domaini bir pyrin'den oluşmaktadır. Bu domain kriyopirin gibi pyrin domaini içeren diğer proteinlerle etkileşimi sağlamaktadır. İkinci domaini CARD domainidir. CARD domaini yine CARD domaini içeren kaspaz'larla etkileşimde önemlidir (Simon 2007).

İnsanlarda 3 çeşit inflammasom bulunmaktadır ;

- 1- NALP 1 inflamazomu : kaspaz 5 ve 1'i
- 2- NALP 3 (veya kriyoprin inflammasomu) kaspaz 1'i
- 3- IPAF inflamozomu buda kaspaz 1'i aktiflemektedir (Martinon 2004).

(b) pyrin ve AAA

Pirin ekspresyonu, İFN α , TNF α , İL-4 gibi inflammatuar mediatörler aracılığıyla artırılır. pyrin, 4 domain içermektedir. 92 aa'lık NH₂-terminal pyrin domaini (PYD), B-box, CC, son olarak COOH terminal kısmında B30.2/rfp/SPIa domaini bulunmaktadır. pyrin, ASC'deki pyrin domaini ile etkileşime girmektedir. Bu etkileşim de İL-1 β 'nın aktivasyonunu etkiler (Bertin 2000, Richards 2001, Brydges 2006, Simon 2007).

AAA patogeneze dair birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan öne çıkan iki tanesine değinecek olursak;

1. Sekestrasyon hipotezi; Pyrin, kaspaz-1 ilişkili İL-1 β aktivasyonunu inhibe eder. Bu inhibisyonu ASC ve kaspaz'a yarışmalı bağlanma ile yapmaktadır (Chae 2003, Chae 2006). Chae ve ark. (Chae 2006) göre Pyrin'in ASC'ye bağlanması, ASC içeren inflamazomun yapısında bozulmaya neden olur. Dolayısıyla inflammatuar süreç sekteye uğramaktadır. Ayrıca ASC'den bağımsız olarak direkt bir şekilde pro-kaspaz-1 ve kaspaz-1'e B30.2 / rfp / SPYD domaini aracılığıyla bağlanmaktadır. Böylece İL-1 β aktivasyonunu engellemektedir (Chae 2003, Chae 2006).
2. Pyrin-İnflamazom hipotezi: Yu ve ark. (Yu 2006), İL-1 β üzerinde pyrin'in proinflammatuar etkilerini göstermiştir. Böylece pyrin, kaspaz-1 aktivasyonuna yol açan bir inflammasom kompleksi oluşumunda rol oynar.

AAA'da mutasyonların çoğu pyrin'in B30.2 domainini etkilemektedir. Mutasyonların AAA'daki proinflamatuvar fenotipe nasıl yol açtığı bilinmemektedir (Simon 2007).

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. AAA ataklarının genel özellikleri

AAA atakları, rekürren, kısa süreli, ateş, peritonit, sinovit, plörit ve nadiren perikardit ve menenjitin dahil olduğu inflamasyon ve serozit ile karakterizedir. Semptomlar, bireyden bireye hatta aynı ailenin üyeleri arasında bile farklılık gösterebilmektedir (Shohat 2011). Ataklar genellikle 12-72 saat içerisinde kendisini sınırlamaktadır. Ataklar arası süre düzensiz (1 haftadan birkaç aya hatta yıla kadar) olup, atakların önceden hissedilmesi zordur. Ancak pek çok hastada prodromal belirtiler olabilmektedir (Lidar 2006). Bir kısım hastada huzursuzluk bir kısım hastada ise myalji, diyare, bulantı, kusma gibi belirtiler görülebilmektedir. Prodromal belirtiler genellikle karın atağı olan hastalarda daha sık olmakla birlikte plevral ve artiküler atakları olan hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda değişik ataklarda farklı klinik tablolar görülebileceği gibi her zaman aynı karakterde ataklarda olabilir. Hastalık genellikle ilk iki dekatta ortaya çıkar. Hastaların 2/3'de yaşamın ilk 10 yılında ilk atak olur. Hastalığın 40 yaşından sonra başlaması çok nadirdir. Yaş ilerledikçe atak sıklığı ve şiddeti genellikle azalır (Ben-Chetrit 1998, Fonnesu 2009).

AAA atağını tetikleyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında soğuk maruziyeti, yağdan zengin beslenme, ağır egzersiz, cerrahi operasyonlar, enfeksiyon, emosyonel stres, sisplatin, menstruel siklus bulunmaktadır (Ben-Chetrit 2001, Toubi 2003, Fonnesu 2009).

Ayrıca literatürde bu konuda dikkatimizi çeken 2 çalışma bulunmaktadır. Birincisinde *Helicobacter pylori* (HP) pozitif hastalarda atak sıklığının arttığı ve daha ciddi seyrettiği raporlanmıştır. Diğer çalışmada ise aynı araştırmacılar, HP eradikasyonu ile İL-6 düzeyinin atak öncesi ve sonrasında daha düşük seyrettiğini gözlemlemişlerdir (Demirturk 2005, Ozel 2008).

Türk AAA çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada peritonit % 93.7, ateş % 92.5, artrit % 47.4, plörit % 31.2, myalji % 39.6 ve erizipel benzeri eritem % 20.9 şeklinde raporlanmıştır (Tunca 2005).

2.1.5.2. Ateş

Tekrarlayan ateş, çocukluk çağında tek semptom olabilir (Shohat 2011). Hafif bir ateşten 38-40 dereceye kadar olabilmektedir. Ateş hemen daima ataklara eşlik eder. Tedavi altındaki hastalarda atak sırasında ateş bulunmayabilir (Ben-Chetrit 1998). Ateşsiz atak tarifleyen çok az sayıda bir hasta grubu da vardır (Cobankara 2011).

2.1.5.3. Karın atağı

AAA'da en sık rastlanan atak tipi karın ağrısı (% 95) olup hastaların yarısında ilk bulgu olabilir. Ağrı lokalize kalabildiği gibi diffüz de olabilir. Hafif bir distansiyon olabileceği gibi ağır peritonit tablosu da görülebilmektedir. Fizik muayenede distansiyon, rebound duyarlılık, barsak seslerinde azalma olabilir. Direkt grafide hava-sıvı seviyeleri görülebilir. 2-3 günde atak tamamen geçer. Atak sırasında kabızlık, sonrasında ishal olabilir. Tekrarlayan peritonitlerde, intraperitoneal adhezyonlar gelişebilir. Posterior periton, AAA ataklarında nadiren etkilenmekte ve renal kolik, akut pelvik inflamatuvar hastalık ile karışabilmektedir. AAA'da karın atakları akut batın tablosu ile karışabildiğinden apendektomi, laparotomi gerekli olabilmektedir. Türk AAA çalışma grubu verilerine göre apendektomi oranı % 19, kolesistektomi ise % 1.6 kadardır. AAA atakları ile diğer karın ağrı sebeplerini ayırmak önemlidir. Diğer nedenlerle gelişen karın ağrıları progressif olarak kötüleşirken, AAA'da ataklar spontan düzelir. AAA hastalarında atak dışında gastrointestinal amiloidoz, kolşisin yan etkisi, inflamatuvar barsak hastalığı, vaskülitte bağlıda karın ağrısı olabilmektedir (Tunca 2005, Onen 2006, Fonnesu 2009).

2.1.5.4. Plevral atak

AAA hastalarında, göğüs ağrısının nedeni genellikle plörit ve perikardittir. Plörit, etkilenen alanda tek taraflı plevral sürtünme sesleri, ateşin eşlik ettiği dispne ile bulgu verebilir (Zadeh 2011). Akut bir başlangıç gösterir ve hızlı rezolusyon olur.

Atakların zamanı önceden bilinemez. Tutulan plevra tarafında ağrı inspirasyonla artar, solunum sesleri azalır, geçici plörezi gelişebilir. Eksuda karakterindeki plevral efüzyon, atak geçince 48 saat içinde tamamen düzelir. Diğer ataklarla birlikte olabileceği gibi tek başına da olabilir (Samuels 1998, Cobankara 2011). Plörit, 7 güne kadar uzayabilir. Eş zamanlı perikardit bulunabilir (Ben-Chetrit 1998). Tekrarlayan perikardit atakları AAA hastalarının % 0.5’de görülür. Perikardit, retrosternal ağrı ve elektrokardiogramda ST anormalliği yapmaktadır. Hastalığın geç evresinde ortaya çıkma eğilimi vardır. Perikardiyal ataklar, nadiren tamponat ve konstruktif perikardite yol açar (Kees 1997, Ben-Chetrit 1998, Zadeh 2011).

2.1.5.5. Artiküler atak

AAA’da eklem tutulumu yaygın ve önemli bir özelliktir. Çocukluk çağında yıllarca hastalığın tek bulgusu olarak kalabilir. Genel olarak ilk 24 saatte yüksek ateş eşlik edebilir. Daha ziyade alt ekstremitte büyük eklemleri etkilenir. Artiküler atakları, hafif travma ve egzersiz başlatabilir. Yakınmalar 24-48 saatte zirveye çıkar ve sonra hızla düzelir. Artrit atakları, bazen 1-4 haftaya kadar uzayabilmektedir. Tutulan eklem oldukça ağrılı ve kısıtlıdır. Kızarıklık ve şişlik, şiddetli artrit tablosuna rağmen beklenenden azdır. Sinoviyal sıvı steril olup görünümü bulanık ve pürülan olabilir. Artiküler atakları olanlarda olmayanlara göre 3 kat daha fazla amiloidozis riski olduğu bildirilmiştir (Tunca 2005, Fonnesu 2009, Cobankara 2011). Artiküler ataklar, Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde diğer etnik kökenlilere göre daha fazla bulunmaktadır. Başlıca AAA’da 3 formu vardır. Birincisi asimetrik, non-destrüktif artrit (% 75); ani başlangıçlı ve kısa süreli atak özelliği gösterir. 1 yada 2 eklemden hızla artan efüzyona yol açar. En sık diz, ayak bileği etkilenir. Genellikle sekel kalmadan tam iyileşme olur. İkinci formu kronik destrüktif artrit; % 2-5 oranında görülür. Bu formda kalça, diz en sık etkilenen eklemlerdir. Son olarak AAA hastalarında gezici poliartiküler eklem tutulumu görülebilir. Bu grup hastalar yanlışlıkla Akut romatizmal ateş teşhisi alabilmektedir (Ben-Chetrit 1998).

2.1.5.6. Diğer tutulumlar ve Amiloidoz

Erizipel benzeri eritem, AAA hastalarının % 7-40'da görülmektedir. Ayak dorsumu, ayak bileği, bacak ekstensör yüzeyinde ortaya çıkmaktadır. Sık sık ateş ve bazen eklem ağrısı eşlik etmektedir. Eritem, spontan olarak 2-3 günde solmaktadır.

Splenomegali (SM), % 30-50 oranında görülür. Fakat SM olgularında çoğunlukla rektal biyopsi amiloidoz açısından negatiftir. Hepatomegali % 20, lenfadenopati % 6 sıklığındadır.

Aseptik menenjit ve akut orşit diğer nadir semptomlardır. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem 12-24 saatte kendiliğinden iyileşmektedir.

Uzamış febril myalji, AAA'nın yaygın olmayan ciddi semptomudur. Şiddetli kas ağrısı, hassasiyet vardır. Yüksek ateş, hipergamaglobulinemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), normal kas enzimleri, elektromyografide nonspesifik inflamatuvar miyopatik değişikliklerle karakterizedir. Genellikle alt ekstremitelerde ve bilateralidir. Tedavi verilmezse 6 haftaya kadar devam edebilir ve yüksek doz steroid gerektirir (Langevitz 1994).

Tekrarlayan aft, el-ayak ödemi, purpura, eritema nodozum gelişebilmektedir (Ben-Chetrit 1998, Cobankara 2011).

Amiloidoz, AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. Genellikle atakların sıklığı, şiddeti ve tipi ile ilişkisi yoktur. Genellikle böbrekleri etkiler ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Renal amiloidoz, kendisini proteinüri ile göstermektedir. Amiloidoz, gastrointestinal sistem, karaciğer, adrenal, akciğer, dalak ve daha ileri dönemlerde kalp ve testisi etkileyebilmektedir. AA tipi amiloidoz görülmektedir. Amiloidoz sıklığı, etnik köken ve bazı çalışmalara göre gen mutasyonları ile ilişkilidir. Renal amiloidozlu bazı hastalarda tipik AAA atağı yoktur. Ancak bu hastaların aile bireylerinde AAA belirtileri bulunabilmektedir. Amiloidozu olan vakalarda diğer AAA hastalarına göre daha sık aile öyküsü, eklem tutulumu, raş, SM vardır. Amiloidoz, kuzey Afrika kökenli Yahudilerde ve Türklerde diğer topluluklara oranla daha sıktır (Ben-Chetrit 1998, Cobankara 2011). Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre amiloidoz sıklığı % 12.9'dur (Tunca 2005). Yakın zaman ülkemizde yapılan bir başka çalışmada bu oran azalmış olup % 2.9 civarındadır (Akse-Onal 2010). Amiloidozun azalma nedeni muhtemelen erken tanı, hastaların daha bilinçli olması ve tedavi ile ilgilidir.

AAA hastalarında amiloidoz dışında fibriler glomerulonefrit (GN), mezengial proliferatif GN, HSP ve PAN'a bağılı böbrek tutulumları da görülebilmektedir (Fonnesu 2009). AAA seyrinde veya başlangıcında vaskülit olabileceğı şeklinde vaka bildirimleri ve çeşitli çalışmalara ait veriler bulunmaktadır. Özdoğan H. ve ark. (Ozdogan 1997), HSP'nı % 7 ve PAN sıklığını ise % 1 olarak raporladı. Türk AAA çalışma grubu (Tunca 2005) verilerine göre ise HSP sıklığı % 2.7, PAN % 0.9 düzeyindedir.

2.1.6. AAA ve inflamasyon

AAA atakları sırasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur. Hafif düzeyde lökositoz, artmış C-reaktif protein (CRP), ESR ve diğerk akut faz reaktanlarında artış olur (Livneh 1996, Gang 1999). AAA hastalarının büyük kısmında kronik immun aktivasyonu yansıtan SM, azalmış kemik dansitesi, çocuklarda büyüme geriliğı, normokrom normositik karakterde kronik anemi bulunmaktadır.

Enfeksiyöz ajanlara karşı klasik kompleman yolunu aktive ederek konakçı savunmasına katkıda bulunan CRP ve AA amiloid fibrillerinin prekürsörü olan SAA sensitif ve güvenilir inflamasyon markerleridir. AAA hastalarında ataksız dönemde kolşisin tedavisine rağmen hem CRP ve hem de SAA, hastaların % 30-90'da artmıştır (Tunca 1999, Korkmaz 2002, Duzova 2003, Lachmann 2006, Ben-Zvi 2011). Ataksız dönemde inflamatuvar markerler olan lipoprotein (a), homosistein, adrenomedullin artmaktadır (Balat 2006, Ben-Zvi 2011). Ayrıca aktif nötrofillerden salınan sensitif inflamasyon markeri olan S100-A12'nin seviyesi, kolşisin tedavisi altında olmasına rağmen aktif olan ve olmayan AAA hastalarında artmaktadır (Kallinich 2010, Ben-Zvi 2011).

AAA patogenezinde rol alan sitokinleri değerlendirecek olursak İL-6, İL-8 ataksız dönemde de artmaktadır. Kolşisin tedavisi altında seviyeleri azalsa da transkripsiyon oranları değişmemektedir (Kiraz 1998, Gang 1999, Notarnicola 2002). Ayrıca İL-10, İL-12, İL-17, İL-18 ataksız dönemde artıkları raporlanmıştır. İL-1β konsantrasyonlarının, AAA patogenezinde çok önemli olmasına rağmen atak dönemlerinde bile normal, hatta azalmış olduğu tesbit edilmiştir. Bu durum sitokin yarı ömrünün kısa oluşu ve inflamasyonun tetiğini çektikten sonra klinik semptomlar ortaya çıkmadan hızlıca normal seviyelerine dönmesi hipotezleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Dinarello 2005, Ben-Zvi 2011).

Ataksız dönemde ayrıca tümör nekrozis faktör (TNF) (Kiraz 1998), interferon- γ (IFN) (Koklu 2005), vasküler endotelial büyüme faktör reseptör-1 (VEGF-1) (Basar 2007), solubl interselüler adhezyon molekül 1'in (sICAM-1) (Direskeneli 1999) arttığı raporlanmıştır. Yani sadece hastalığın atak epizodlarında değil, aynı zamanda klinik olarak sessiz giden dönemde de subklinik düzeyde inflamasyon devam etmektedir.

2.1.7. Tanı ve Prognoz

AAA tanısı için diagnostik bir laboratuvar testi yoktur. Tanıda klinik esastır. Aile öyküsü, kolşisine yanıt, atakların tipik özelliği, diğer periyodik ateş nedenlerinin dışlanması ile tanı konulur. Özellikle atakların şiddetli olmasına rağmen kendiliğinden düzelmesi ve kolşisine yanıt alınması tipiktir (Onen 2006). Tel-Hashomer (Livneh 1997) kriter setine (Tablo-2.1) göre tanı konulur. Yalçinkaya ve Özen'in (Yalcinkaya 2009) geliştirdiği yeni tanı kriterleri son zamanlardaki en önemli tanısal çalışmadır (Tablo-2.2). Bu kriter seti, çocuk hastalarda tanı gecikmemesi açısından daha kapsamlıdır. Genetik analiz, atipik klinik belirtileri olan, geç başlangıç gösteren, etnik veya aile öyküsü olmayan şüpheli hastalarda AAA teşhisini doğrulamada faydalıdır (Dundar 2011). Ayrıca kolşisine cevap veren bazı AAA hastalarında mutasyon tesbit edilememektedir (Onen 2006). Bu durum belki bilinmeyen bir mutasyonla ilgili olabileceği gibi atipik bir alt grup varlığıyla da açıklanabilir. Metaraminol provakasyon testi ve dopamin- β hidroksilaz ölçümü hem tehlikeli hemde pratik olmayan testlerdir (Ben-Chetrit 1990, Courillon-Mallet 1992).

Hastalık şiddeti üzerine bazı skorum sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan biriside Pras skorudur (Pras 1998). Buna göre 3-5 arası skor hafif, 6-8 orta, > 9 ise ciddi hastalık demektir (Tablo-2.3).

Prognozla ilgili olarak genotip-fenotip ilişkisine dair yapılan çalışmalarda ise M694V mutasyonu daha ciddi hastalıkla ilişkili bulunmuştur (Gershoni-Baruch 2002, Sakallioğlu 2006). Ancak Türk AAA çalışma grubunun değerlendirmesinde bu ilişki gösterilememiştir (Tunca 2005).

Tablo-2.1:Tel- Hashomer kriterleri (Livneh 1997).

Majör Kriterler

- 1- Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği yineleyen ateşli ataklar
- 2- AA tipi amiloidoz (başka bir sebep olmaksızın)
- 3- Sürekli kolşisin tedavisine olumlu yanıt

Minör Kriterler

- 1-Yineleyen ateşli ataklar
- 2- Erizipel tarzı eritem
- 3- Birinci derece akrabada ailesel Akdeniz ateşi öyküsü

Mutlak tanı : 2 majör yada 1 majör ve 2 minör ölçüt

Olası tanı: 1 majör ve 1 minör

Tablo-2.2: Çocukluk çağı AAA tanı kriterleri (Yalcinkaya 2009).

1.Ateş	Aksiler >38° C, 6–72 saat boyunca, ≥3 atak
2.Karın ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
3.Göğüs ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
4.Artrit	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
5.Ailede AAA öyküsü	

Tablo-2.3: Pras Skoru (Pras 1998).

Parametreler	Özellikler	Puan
Başlangıç yaşı	> 31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6 – 10	3
	< 6	4
Atak sayısı / ay	< 1	1
	1-2	2
	> 2	3
Artrit	Akut	2
	Kronik	3
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidozis		3
Kolşisin dozu (mg /gün)		
		1
		1,5
		2
		>2

2.1.8. Tedavi

1970’li yıllardan beri AAA ataklarının önlenmesinde, atak sıklığı ve şiddetini azaltmada temel ilaç olarak kolşisin kullanılmaktadır. Kolşisinin etkinliği, 1974’de Zemer ve ark.’nın yaptıkları çalışma ile raporlanmıştır (Goldfinger 1972, Zemer 1974). Özçakar ve ark.(Ozcakar 2006), ataksız dönemdeki semptomlar ve subklinik inflamasyon üzerine kolşisinin etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında kolşisin kullanımı sonrası yaşam kalitesi ve laboratuvar testlerinin düzeldiğini gözlemlediler. Kolşisin, metafazda mikrotübül sisteminin inhibe eder. Monosit ve nötrofil

kemotaksisini azaltır. Lökosit cAMP seviyesini artırarak lizozomal degranülasyonu inhibe eder. Hastanın kilosuna, yaşına, hastalık şiddetine bakmadan kolşisin dozu 1-1.5 mg/gün'dür. Takiplerde hastanın kliniğine göre doz belirlenir (Goldfinger 1972, Cobankara 2011). Karın ağrısı ve plevral ataklar, kolşisine iyi yanıt verirken, eklem bulguları tedaviye dirençlidir. Vaskülitin eşlik ettiği durumlar haricinde steroidin yeri yoktur(Cobankara 2011) . Kolşisin, yeterli dozda alındığında AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidozu da önlemektedir. Önleyici etkisi düzenli kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Renal amiloidoz gelişmiş vakalarda da iyileşme sağlar (Zemer 1986, Livneh 1994). Kolşisinin yan etkileri arasında gastrointestinal intolerans bulguları (diyare, bulantı, karın ağrısı), kemik iliği supresyonu, periferik nöropati, myopati, alopesi, oligospermi, azospermi, myopati vardır (Onen 2006). Amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda transplantasyon yapılabilir. Ancak nüks gelişebileceğinden kolşisin tedavisine devam edilmelidir(Livneh 1992, Keven 2004). Kolşisin, postoperatif immunsupresif tedavilerle birlikte verileceği için yan etki açısından ilaç etkileşimine ve doz ayarlamasına dikkat edilmelidir.

Talidomit, TNF α 'nın selektif inhibitörüdür (Sampaio 1991). Monosit fagositozunu azaltır. Tedaviye dirençli AAA olgularında atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Ancak teratojenite ve periferik nöropati gibi toksik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (Seyahi 2002, Onen 2006).

Kolşisine dirençli hastalarda IFN- α 'nın atak kontrolü sağlamanın yanında atak süresini de kısalttığı bildirilmiştir (Tunca 1997). Ancak aynı araştırmacılar, yaptıkları çift kör kontrollü çalışmada IFN- α 'nın yararlı etkilerini gösterememişlerdir (Tunca 2004). Ancak Çalgüneri ve ark. (Calguneri 2004) yaptıkları çalışmada kolşisine dirençli hastalarda kolşisin ile birlikte devamlı IFN- α tedavisinin etkili olabileceğini göstermişlerdir.

İL- 1'in, AAA patogenezindeki yeri ve önemi bilinmektedir. İL-1 antagonisti olan anakinra tedavide kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir (Roldan 2008).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), düzenli kolşisin kullanımına rağmen atakları devam eden hastalarda atak sıklığını azaltabilmektedir. Bu durum AAA ataklarının tetikleyici faktörleri arasında stresin, emosyonel durumun olması ve proinflamatuvar sitokinlerin depresyonun patogenezinde rol alması ile açıklanabilir (Onat 2007).

2.2. Antinükleer Antikor

Otoimmün hastalıklar, vücudun kendi antijenlerine karşı toleransının bozulması sonucu oluşan antikorların neden olduğu organ hasarı ile karakterizedir. Antinükleer antikor (ANA), hücre çekirdeğindeki belirli yapılara bağlanma ve tahrip etme yeteneğinde olan spesifik antikorlardır. Antinükleer antikorların hedef yeri genellikle hücrenin nükleer yapısı olmasına rağmen bazen subselüler yapılara, stoplazma, çekirdek, çekirdekçik gibi organellere ve hücre yüzeyine karşıda affinite gösterebilmektedir. Normal populasyona göre kollojen doku hastalıklarında (KDH) titreleri yüksek olan ANA'lar, bu grup hastalıkların sadece patogeneğinde rol almakla kalmayıp aynı zamanda teşhis ve tedavisinde de temel faktördür. Bu antikorların sensitivite ve spesifitesi son derece önemlidir (Kumar 2009, Satoh 2009). Tarihsel açıdan baktığımızda 1948 yılında Malcom Hargrave, Helen Richmond, Robert Morton SLE tanısı olan bir hastanın kemik iliğinde "LE hücresi" adı verilen daha önceden bilinmeyen bir hücreyi tarifledi. Bu keşif ANA ile ilgili araştırmalara temel teşkil etmiştir. Sonrasında sürekli yenilenen ölçüm metodları ile subtipleri, ilişkili oldukları hastalıklar ile ilgili çalışmalar artarak devam etmiştir (Walravens 1987, Kumar 2009). DNA ve histon yapılarının yanı sıra antikorlar aynı zamanda nükleer antijenleri de hedefleyebilmektedir. Nükleer antijenler, ekstraktabl nükleer antijenler (ENA) adını alır. Bu antijenler gerçekte salın kullanılarak çekirdekten elde edilir. İlk tesbit edilen anti-ENA antikor, anti-Smith (anti-Sm) olup ilk defa 1966 yılında tesbit edildi. Sonrasında ise diğer ENA antikorları olan ribonükleoproteinler (RNP), Scl-70, SSA/Ro, SSB/La, Jo-1 ve PM-1 bulundu. Bu antikorlar hastalığa spesifik olmakla birlikte önemli ölçüde çakışma gösterirler. Sensitivite ve spesifiteleri de altta yatan hastalığa göre değişmektedir(Kumar 2009).

2.2.1. Antinükleer Antikor Subtipleri

İki ana gruba ayırabiliriz;

- (1) DNA ve Histona karşı antikorlar ; SLE teşhisini doğrulamada çok önemli olan dsDNA (çift sarmal) ve ilacın indüklediği SLE tanısında değeri olan anti-histon antikorlar bu gruptadır.

(2) ENA'ya karşı antikorlar; ENA olarak adlandırılan antijenler, serum fizyolojik ile nükleustan ayrıştırılır. İlk saptanan anti-ENA, SLE'ye spesifik olduğu düşünülen Smith antijenidir. Daha sonraki çalışmalarda ENA'nın diğer subtipleri belirlenmiştir. Bunlar arasında Ribonükleoproteinler (RNP), SSA/Ro, SSB / La, Scl-70, Jo-1 sayılabilir (Tan 1966, Fishbein 1979, Kumar 2009). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla sentromer protein (CENP)-B, RNA-polimeraz I-III, MU, TM, Ku, Mi-2 ve diğer bazı otoantikorlar da tanımlandı. Stoplazmik ve hücre membran komponentlerine karşı gelişen antikorlar teşhis koymada daha az faydalıdır (Miyawaki 1978, Tan 1989, Kumar 2009).

Belli başlı olanlarına değinecek olursak;

- a) Anti-dsDNA antikorları: DNA antikorları tek sarmal yada çift sarmal yapıya karşı olabilir. Tek sarmal antikorlar proliferatif nefropatisi olan hastalarda böbrekten elde edilmiştir ve nefropati patogenezinde rol oynayabilir. Ancak bu antikorlar spesifik değildir. Öte yandan çift sarmal DNA karşı antikorlar, SLE tanı kriterleri içerisinde (Koffler 1973, Kavanaugh 2002).
- b) Anti-RNP antikorları: Sadece U1-RNA taşıyan antijenlere bağlanır. % 30-60 oranında lupus hastalarında pozitifdir. Aynı zamanda Sistemik skleroz, Raynoud sendromu gibi durumlarda da pozitif olabilmektedir (Birtane 2012).
- c) Anti-Sm: Çoğunlukla SLE hastalarında bulunur. Sensitivitesi oldukça düşük olmasına rağmen (% 25-30), spesifitesi oldukça yüksektir. Tanıyı doğrulamak için değerli bir test olmasına rağmen dışlama tanısında değeri yoktur (Birtane 2012).
- d) Antihiston antikorları: Histonlar, selüler DNA'ya bağlanan temel proteinlerdir. İlaçların indüklediği SLE'de % 95 oranında pozitifken SLE'de % 50-70 oranında pozitifdir (Birtane 2012).

- e) Ro ve La antikorları: SLE ve Sjögren (SS) hastaların da sıklıkla tesbit edilirler. Aynı zamanda mikst konnektif doku hastalığı, skleroderma, poliyomyozit ve RA'de rastlanabilir (Colglazier 2005). Konjenital kalp bloklı çocukların annelerinin % 80'de antikor pozitifliği varken, seropozitif annelerin % 1'nin bebeklerinde neonatal lupus gelişebilmektedir (Birtane 2012).
- f) Anti Scl-70 antikorları: Topoizomeraza karşı oluşan antikorlardır. SS hastaların % 20-40'ında anti-Scl-70 saptanır. Bu hastalarda artmış pulmoner fibrozis, diffüz kutanöz tutulum ve nefropati riski mevcuttur (Colglazier 2005).
- g) Anti-sentromer antikorlar: 3 tane major sentromer proteini bulunmaktadır. Bu proteinler, CENP-A, B-C'dir. Sınırlı kutanöz SS ve CREST sendromu ile ilişkilidir. Sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında CREST için oldukça yüksek spesifiteye sahiptir. Ancak sensitivite oldukça düşüktür (sırasıyla % 99.9, % 65). Raynaud fenomeni olup aynı zamanda anti-sentromer antikor pozitif olan hastalarda ileride SS gelişebileceğini gösterir (Nakano 2000, Colglazier 2005).

2.2.2. Antinükleer Antikor Tanı Yöntemleri

ANA tesbitinde, indirekt immunfloresan antikor (İFA), enzim immunoassay (EIA) günlük pratikte en yaygın kullanılan testler olmasına rağmen pek çok yöntem vardır. Bu metodları gruplandırarak olursak iki başlıkta toparlamak mümkündür.

- (a) İmmünokimyasal metodlar: İndirekt immünfloresan (İİF), Kompleman fiksasyon, pasif aglutinasyon, immünoelektroforez, immünopresipitasyon, immünoblot ve immunodot.
- (b) İmmünometrik metodlar: Radyoimmünoassay (RIA), enzim-linked immünosorbent assay (ELISA), floroimmünoassay.

İmmünokimyasal metodlar kalitatif yani antikor varlığı/yokluğunu, immünometrik yöntemler ise kantitatif yani antikor konsantrasyonunu gösterir (Tozzoli 2007).

2.2.3. İndirekt İmmüno Floresan Teknik (İİF) :

İİF geliştirilmeden önce SLE tanısında LE hücresinin tesbiti tek yöntemdi. İİF yöntemi, George Friou tarafından 1957 yılında tariflenmiştir. Bu tarihten sonra KDH tanısında en yaygın kullanılan yöntem olmuştur. Teknik, ucuz, kolay uygulanabilir, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bu yöntemde farklı dokulara ait substratlar kullanılmıştır. Deskuame hücreler, tavuk eritrositleri, HeLa hücreleri denenmiştir. Ancak sonunda fare karaciğeri yada kompozit multiblok substratlar (fare midesi, fare karaciğeri ve böbreği) standart substrat haline gelmiştir. Daha sonra ise Hep-2 hücrelerinin diğerlerine nazaran daha yüksek sensitivite gösterdiği bulunmuştur. Bu hücreler, laringeal skuamöz karsinom hücrelerinden üretilir. Dünya genelinde şu anda bir çok laboratuvar, Hep-2 hücre substratını kullanmaktadır (Kumar 2009).

Floresan boyanma paternleri :

1. Nükleer patern: homojen, benekli, periferel, nükleoler, sentromerik, PCNA (prolifere hücre nükleer antijen), nükleer noktalar, nükleer membran.
2. Sitoplazmik patern
3. Mitotik patern: mitotik iğ, sentromer, nükleer mitotik, CENP- F (sentromer protein).

Tüm bu paternler içerisinde homojen, granüler, periferel, nükleoler paternler daha sık gözlenmekte olup aynı zamanda tanısal olarak daha önemlidir. Floresan boyanma yoğunluğu 1 pozitiften 4 pozitive kadar kalitatif olarak değerlendirilir. Genellikle antikor konsantrasyon yoğunluğu ile orantılıdır ve KDH ciddiyetini tahmin ettirir (Kumar 2009). Yaygın immunofloresan ANA paternleriyle, bunların ilişkili oldukları spesifik hastalıklar Tablo-2.4'de gösterilmiştir.

Tablo-2.4: Yaygın İF –ANA ilişkili Spesifik Hastalıklar (Kumar 2009).

<u>ANA patern</u>	<u>Antijen</u>	<u>İlişkili Hastalıklar</u>
Benekli	ENA,RNP,SSA,SSB, Scl-70, Jo-1,Ribozomal-P	SLE, MKDH, SSc, SS, PM
Homojenoz	dsDNA, Histonlar	SLE,İlacın indüklediği SLE
Periferal	RNP, Sm, SSA	SLE, SSc
Nükleoler	Anti-PM-Scl, anti-RNA polimeraz I-III, anti-U3-RNP, To RNP	SSc, PM
Sentromer	CENP A-E	Sınırlı SSc

»» MKDH : Mikst Kollajen Doku Hastalığı, SSc : Sistemik Sklerosis, SS : Sjögren, SLE: Sistemik lupus Eritematozis, PM : Polimiyozit.

2.2.4. ANA Sağlıklı Populasyondaki Sıklığı ve Klinik Önemi

Tan EM. ve ark. (Tan 1997), yaptıkları çalışmada sağlıklı populasyonun % 31.7’de 1/40 dilusyon, % 13.3’de 1/80 dilusyon, % 5’de 1/160 ve % 3.3’de 1/320 titresinde ANA tesbit etti. Yüksek dilusyon oranı ile spesifite artmaktadır. Hayashi N. ve ark.(Hayashi 2008), genel populasyonda İF-ANA sıklığının 1/40 ve 1/160 dilusyonda sırasıyla % 26 ve % 9.5 oranında pozitif olduğunu raporladı. Ayrıca kadınlarda erkeklere göre antikor pozitifliğinin daha fazla olduğunu bildirdi. Yine Fernandez SA. ve ark. (Fernandez 2003), sağlıklı populasyonda yaptıkları çalışmada 1/40 titrede ANA sıklığını % 22.6 olarak bildirdi. Başka bir çalışmada (Mahler 2012) sağlıklı populasyonun % 20’de ANA pozitifliği belirlenmiştir. ANA’nın yüksek titrede pozitif olması KDH olasılığını artırmasına rağmen, hastalık aktivitesini ve ciddiyetini her zaman göstermez. Raynoud fenomeninde, ANA titresi yüksek olmasına rağmen ciddi organ tutulumu yoktur. Diğer taraftan anti-dsDNA gibi spesifik antikorlar,

rölatif olarak düşük titrede ANA pozitifliği gösterirken, anti-U1RNP ve sentromer yüksek titrede antinükleer antikorlara sebebiyet verir (Satoh 2009, Birtane 2012).

2.2.5. ANA'nın Sistemik Hastalıklarla İlişkisi

(1) SLE :

SLE açısından öykü (doğurganlık çağı kadın, düşük öyküsü, oral ülser, artrit vb.), fizik muayene (malar raş, diskoid raş, fotosensitivite vb.) ve bazı laboratuvar sonuçları (trombositopeni, proteinüri gibi) şüphe doğuruyorsa ANA istenmelidir. ANA, sıklığı lupus hastalarında % 95-100 olmasına rağmen SLE açısından populasyon taramalarında kullanılmamalıdır.

(3) Sistemik Sklerozis

Genellikle Sistemik Sklerozis (SSc) tanısında ANA testi çok gerekli değildir. Ancak hastaların % 60 ile 90'da ANA pozitifliği saptanabilir. ANA'nın pozitif saptanması SSc açısından tanıyı destekleyici özellik göstermektedir. Dolayısıyla ANA pozitifliği fibroze yol açan lineer yada lokal skleroderma, sklerödem, eozinofilik fasiit gibi diğer nedenleri SSc'den ayırmada yardımcı olur (Kavanaugh 2000).

(3) Sjögren sendromu

ANA pozitifliği % 40 ila 70 oranındadır. Tanıyı desteklese de tanı için şart değildir. Ancak ısrarlı sikka semptomları olan kadın hastalarda yada konjenital kalp bloklu çocuk doğuran kadınlarda ANA testi endikedir (Kavanaugh 2000).

(4) İdiopatik İnflamatuvar kas hastalıkları

Bu kategoride klinikleri birbirine oldukça benzeyen polimiyozit ve dermatomyozit bulunmaktadır. Bu hastalıklarda ANA % 40-70 oranında pozitif bulunmaktadır ve tanıyı destekleyen bir laboratuvar testidir. Klinik şüphe varsa ANA negatif olsa bile ileri incelemeler yapılmalıdır (Kavanaugh 2000).

(5) İlaça bağlı Lupus Eritematosus, Otoimmün Hepatitis ve Mikst Konnektif Doku Hastalığı

Bu hastalıklardan her biri pozitif ANA testi ile birliktelik gösterebilmektedir. Tanı için ANA pozitifliği gerekmektedir. Örnek olarak ilaca bağlı lupusta yapılan çalışmalarda hasta popülasyonlarının hepsinde ANA pozitifdir. Benzer şekilde bazı otoimmün hepatitler ve mikst konnektif doku hastalığı tanısı içinde ANA pozitifliği gerekmektedir (Kavanaugh 2000).

(6) Raynaud fenomeni

Fizik muayene yada spesifik klinik öykü ile tanı konulur. Raynaud fenomeni (RF) olanlarda ANA pozitifliğinin prevalansı popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. ANA pozitifliği her ne kadar tanı açısından yardımcı olmasa da prognoza ait fikir vermektedir. RF, SLE, SSc, RA gibi bir çok hastalıkla birliktelik göstermektedir. Ancak RF, normal popülasyonda da görülebilmektedir (Kavanaugh 2000).

(7) Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid antikor sendromu (AFS) kliniği ile başvuran hastalarda spesifik antifosfolipid antikorları ve lupus antikoagulan aktivite testleri ile tanı konur. Ancak yaklaşık % 40-50 AFS hastasında ANA pozitif bulunur. Bu durum SLE'nin eşlik ettiğini gösterir (Kavanaugh 2000).

(8) Diğer:

ANA, KDH dışında diğer bazı durumlarda da pozitif olabilir. Bunlar arasında kronik enfeksiyon, malignite, fibromyalji, ileri yaş, gebelik, ilaç kullanımı gibi durumlar sayılabilir. Ayrıca RA, otoimmün troidit, idiopatik trombositopenik purpura, primer biliyer siroz gibi diğer otoimmün hastalıklarda da tesbit edilebilir (Mutasim 2000). Ayrıca ANA testi, Raynaud sendromu, Juvenil kronik artrit (JKA) ve antifosfolipid antikor sendromunda hastalığın moniterizasyonu ve prognozunu tahmin etmede kullanılmaktadır. Örnek verecek olursak pausi (≤ 3 eklem tutulumu) veya

poliartiküler tutulumlu JKA'da üveit gelişim olasılığı ANA pozitifliği durumunda % 20-40 düzeyine çıkar (Kavanaugh 2000).

* ANA'nın KDH ile ilişkili olarak sensitivite ve spesifitesi Tablo-2.5.'de gösterilmiştir.

**ANA subtiplerinin klinik önemi ise Tablo-2.6.'de belirtilmiştir.

Tablo-2.5: ANA'un KDH ile ilişkili olarak sensitivite ve spesifitesi (Colglazier 2005).

Hastalık	Sensitivite	Spesifite
SLE	% 93	% 57
SSc	% 85	% 54
PM / DM	% 61	% 63
SS	% 48	% 52
RF	% 64	% 41

» SLE : Sistemik Lupus eritematosus, SSc : Sistemik Sklerosis, PM/DM : Polimiyozit / Dermatomyozit, SS : Sjögren, RF : Raynoud Fenomeni.

Tablo-2. 6: ANA subtiplerinin klinik önemi (Colglazier 2005).

Antijen	İlişkili Hastalık	Sensitivite	Spesifite
Anti-dsDNA	SLE	% 57	% 97
Anti-Smith (Sm)	SLE	% 25-30	Yüksek
Anti-Ro	SS,SCLE Neonatal Lupus	% 8-70	% 87
Anti-La	SS,SCLE Neonatal Lupus	% 16-40	% 94
Scl-70	SSc	% 20	% 100
Anti-sentromer	Sınırlı SSc	% 65	% 99.9
Anti-U3-RNP	SSc	% 12	% 96

» SCLE: Subakut Kutanöz Lupus Eritematosıs

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışma kesitsel olarak yapılmıştır. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Konya ve çevresinde ikamet eden, romatoloji polikliniğinde FMF tanısı ile takip edilen hastalar gönüllülük esasına uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Telhashomer tanı kriterlerine göre FMF kabul edilen, 18-65 yaş arası 58 kadın, 50 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Aktif ve kronik enfeksiyonu (hepatit B, hepatit C, Brucella, İnfektif endokardit vs.), malignitesi, böbrek yetmezliği (amiloidoza bağlı olsun / olmasın), endokrinopatisi (Diyabetes mellitus, hipotroidi, hipertroidi vb.), kronik karaciğer rahatsızlıkları (Hepatit B, Hepatit C, diğer nedenlere bağlı karaciğer yetmezliği), sarkoidoz, gebelik, ileri yaş (65 yaş üstü), ANA pozitifliğinin eşlik ettiği diğer kollajen doku hastalığı (Sjögren, SLE, RA, Sistemik Sklerosis, Polimiyozit, Dermatomyozit) tanısı olanlar ile ANA pozitifliği yapan ilaç (prokainamid, hidralazin) alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın başında hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Poliklinik kontrolleri sırasında sabah saatlerinde alınan venöz kan örnekleri 3000 devirde 5 dk. santrifüj edilerek elde edilen serum -80 derecede muhafaza edildi. Sonrasında numunelerde ANA, İndirekt immunofloresan antikor metodu ile çalışıldı. Kontrol grubu olarak 18 yaşından büyük 27'si kadın 52 kişi alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 36.8 ± 10.4 yıl idi.

3.3. ANA Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılardan serum örneği alınarak santrifüj edildikten sonra epandorflar içine kondu, daha sonra tekrar çalışmak üzere -80 C derecede saklandı. Çalışma sonunda çözöürülen serum örneklerinden 1/10 ve 1/100 titrede ANA çalışıldı.

3.3.1. İndirekt İmmünflorasan ANA (İİA) Çalışılma Prosedürü:

Çalışma için üzerinde 10 numunenin çalışılıp değeriendirildiğı ticari slaytlar (Euroimmun, Germany) ve sarf malzemeleri kullanıldı. Test prosedürleri üreticinin önerileri doğrultusunda gerçekteştirildi.

Slaytların yıkanmasında kullanmak üzere Fosfat tamponlu salin (PBS) + Tween 20 karışımı hazırlandı. 1 litre distile su içerisinde 10,2 gram fosfat tamponu toz içeriğı çözdüröldü, karışımın içine 2 ml tween 20 eklenerek karıştırıldı. Öalışmada Konjugat olarak ticari elde edilmiş (Euroimmun, Germany) floresan işaretli anti-human immunglobulin kullanılırken, her bir numune için; primat karaciğer hücreleri ve Hep-2 hücrelerinden oluşarı katı faz alanların yer aldığı ve 10 numunenin değeriendirilebildiğı slaytlar kullanıldı.

Çalışma Aşaması:

1. Aşama: 1/100 titrede çalışılacak olanlarda 10 mikron katılımcı serumu 990 mikron PBS + tween 20 ile karıştırılırken, 1/10 titrede çalışılacak olanlarda 10 mikron katılımcı serumu 90 mikron (PBS + tween 20) ile karıştırıldı.

2. Aşama: 30 mikron dilüe edilmiş serum titerplane üzerine pipetlendi ve üzerine slayt kapatıldı. Otuz dakika oda sıcaklığında beklendi. Hazırlanan PBS + tween 20 slayt üzerine dököldü. Daha sonra slayt PBS + tween 20 karışımının yer aldığı şaledede 5 dakika bekletildi.

3. Aşama: Yıkaları slaytların arkası kurulandı, titerplane yıkandı kurulandı. Konjugattan titerplane üzerine 20 mikron pipetlendi. Slayt titerplane üzerine kapatıldı. Otuz dakika oda sıcaklığında karanlık alanda beklendi. Hazırlanan PBS + tween 20 slayt üzerine dököldü ve slayt PBS + tween 20 konarı şaledede 5 dakika bekletildi.

4. Aşama: Titerplane üzerine lamel kondu. Üzerine 1'er damla gliserol fosfat tamponu damlatıldı. Yıkanan slaytların arkası yumuşak kağıtla kurulandı. Lamel üzerine slayt kapatıldı.

Slaytlar Floresan mikroskopi altında incelendi. HEp 20-10 ve maymun karaciğer substrat hücrelerinin her ikisinde birden nükleer floresan boyanma gösteren örnekler ANA yönünden pozitif kabul edildi. Floresan keskinliği negatif kontrol (0) ve pozitif kontrol (+3) baz alınarak +1 den +3 aralığında semikantitatif olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n ve yüzde (oran) olarak ifade edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanında niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrik varsayımları karşılayan durumlarda *Student's t testi* ve normal dağılım göstermeyen veya parametrik varsayımları karşılamayan verilerin değerlendirilmesinde *Mann Whitney-U test* kullanıldı. Niteliksel verilerin değerlendirilmesinde ve çapraz tablo biçimindeki verilerin karşılaştırılmasında ise *Ki-Kare testi* kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcıların Demografik Özellikleri

108 FMF tanısı olan hasta değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 34.7 ± 12.3 yıl idi. 58'i kadın, 50'si ise erkekti. Kontrol grubuna 52 kişi katıldı ve yaş ortalamaları 36.8 ± 10.4 yıldır. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. FMF hastalarının hastalık süresi 6.1 ± 7.1 yıldır. Hasta ve kontrol grubu katılımcılarının demografik özellikleri tablo-4.1'de verilmektedir.

Tablo-4.1: FMF hastalarının ve Kontrol grubunun Demografik Özellikleri

	FMF (n=108)	Kontrol (n=52)	P
Yaş (yıl)	34.7 ± 12.3	36.8 ± 10.4	0.28
Cinsiyet (K/E)	58/50	27/25	0.91

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Sonuçları

Hasta grubunda CRP (mg/L) 9.0 ± 12.8 , kontrol grubunda ise 1.7 ± 1.8 olup $p < 0.001$ idi. Her iki grup arasında sedimentasyon, hemoglobin, beyaz küre açısından anlamlı fark vardı. Ancak trombosit açısından $p=0.77$ olup anlamlı fark yoktu. FMF ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri tablo-4.2'de belirtilmiştir. ANA, NEÜMTF Mikrobiyoloji ABD çalışılmıştır. ANA'ya 1/10 ve 1/100 titrede bakılmıştır. Hastaların 81'de ANA negatifti. 1/10 titrede 27 hastada ANA pozitifken titre 1/100'e dilüe edilince 8 hastada antikor negatifleşti. Kontrol grubunda ise 1/10 ve 1/100 titrede pozitiflik oranı değişmedi. Yani kontrol grubundaki 52 hastanın % 25'de 1/10 titrede pozitif olma oranı 1/100 titrede de değişiklik göstermedi. Her iki titredeki pozitiflik oranı iki grup için tablo-4.3'de verildi. ANA negatif ve pozitifliğine göre FMF hastalarının klinik özellikleri ise tablo-4.4'de değerlendirildi. ANA boyanma paterni ise tablo-4.5'de verildi.

Tablo-4.2: FMF hastalarının ve Kontrol grubunun Laboratuvar Özellikleri

	FMF (n=108)	Kontrol (n=52)	P
CRP (mg/L)	9.0±12.8	1.7±1.8	< 0.001
ESR (mm/h)	12.4±14.1	4.7±3.3	< 0.001
WBC (x10 ³ /L)	7.4±2.11	6.2±1.5	< 0.001
Hgb (g/dl)	13.5±1.9	14.4±1.3	0.003
PLT (x10 ³ /uL)	268±64.2	271±56.8	0.774

CRP;C-reaktif protein, ESR;Eritrosit sedimentasyon oranı, WBC;Beyaz küre, Hgb; Hemoglobin, PLT; Trombosit.

Tablo-4.3: FMF ve Kontrol grubunda 1/10 ve 1/100 titrede ANA pozitifliği Yüzdesi

	FMF (n=108)	Kontrol (n=52)	p değeri
1/10	% 25 (27/108)	% 25 (13/52)	>0.05
1/100	% 17.6 (19/108)	% 25 (13/52)	>0.05

Tablo-4.4: FMF hastalarında ANA ile klinik özellikleri arasındaki ilişki

	FMF		
	ANA (-) n=81	1/10 titrede ANA (+) n=27	1/100 titrede ANA (+) n=19
Ateş	79 (% 97.5)	25 (% 92.5)	17 (% 89.4)
Karın atağı	80 (% 98.7)	27 (% 100)	19 (% 100)
Göğüs Atağı	13 (% 16.0)	6 (% 22.2)	2 (% 10.5)
Artrit	21 (% 25.9)	6 (% 22.2)	2 (% 10.5)
Amiloidozis	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)
Erizipel	0 (% 0)	1 (% 3.7)	1 (% 5.2)

*Gruplar arası p değeri >0.05.

Tablo-4.5: Hasta ve Kontrol grubunun ANA boyanma paterni özellikleri

	FMF	Kontrol	Total	P
Granüler	21 (%19.4)	12 (%23)	33	0.46
Nükleoler	4 (%3.7)	1 (%1.9)	5	0.33
Sentromer	2 (%1.8)	0 (%0)	2	0.23

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki 108 FMF'li hastanın ataksız dönemdeki CRP (9.0 ± 12.8 mg/L), ESR (12.4 ± 14.1 mm/h), WBC ($7.4 \pm 2.11 \times 10^3$ /L) değerleri, kontrol grubunun CRP (1.7 ± 1.8 mg/L), ESR (4.7 ± 3.3 mm/h), WBC ($6.2 \pm 1.5 \times 10^3$ /L) değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (hepsi için $p < 0.001$). Hgb ise FMF grubunda 13.5 ± 1.9 g/dl iken kontrol grubunda 14.4 ± 1.3 g/dl olup hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.003$). Hasta grubunun PLT değeri ise ($268 \pm 64.2 \times 10^3$ /uL), kontrol grubu ($271 \pm 56.8 \times 10^3$ /uL) ile karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p < 0.77$).

ANA'ya 1/10 ve 1/100 titrede bakıldı. Hastaların 81'inde ANA negatifti. 1/10 titrede 27 (%25) hastada ANA pozitifken titre 1/100'e dilüe edilince 19 (% 17.6) hastada antikor pozitif. Kontrol grubundaki 52 hastanın 13'ünde (% 25) hem 1/10 hemde 1/100 titrede ANA pozitif. 1/100 titrede ANA pozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olmasa da daha düşüktü ($p > 0.05$).

ANA paterni incelendiğinde FMF'li hastaların 21'inde (%19.4) granüler, 4'ünde (%3.7) nükleoler, 2'sinde (%1.8) sentromer boyanma görülürken kontrol grubundaki bireylerin 12'sinde (%23) granüler, 1'inde (%1.9) nükleoler boyanma paterni tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerde sentromerik boyanma saptanmadı (sırasıyla $p=0.46$, $p=0.33$, $p=0.23$).

FMF'li hastaların büyük bir kısmında kronik normositer anemi (Celkan 2005), splenomegali (Inal 2009), azalmış kemik dansitesi (Duzova 2004), kalıcı yüksek fibrinojen ve ESR seviyeleri (Frensdorff 1961) ve çocuklarda büyüme geriliği (Zemer 1991) gibi inflamasyonun gizli klinik bulguları vardır. Bu da kronik immun aktivasyonu gösterir.

CRP, sistemik inflamasyonun hassas bir markeridir. CRP, sadece inflamasyonun bir indikatörü değildir. Aynı zamanda enfeksiyonlara karşı klasik kompleman yolunu aktive ederek, konak savunmasında pro-inflamatuar bir mediatör olarak görev yapabilir (Ben-Zvi 2011). Bu bulgular FMF hastalarında anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar süreçlerin birlikte süregeldiğini gösterir.

Kolşisin tedavisi ile atakları kontrol altında olan hastalarda ataksız peryodlarda vakaların % 30-90'da CRP'nin arttığı gösterilmiştir. Üstelik bu protein, MEVF mutasyonun asemptomatik taşıyıcılarında da artmıştır (Tunca 1999,

Lachmann 2006). Bu veri, klinik olarak etkilenmeyen bireylerde de subklinik inflamasyonun varlığını gösterir. Korkmaz ve ark. (Korkmaz 2002), 49 FMF hastasını dahil ettikleri bir çalışmada atak ve ataksız dönemde ESR, CRP, fibrinojen, beyaz küre (WBC), trombosit (PLT), Faktör 8, haptoglobulin, ferritin, proteinüri ve hematüriyi değerlendirdiler. CRP, tüm ataklarda yüksek iken ESR atakların % 88'de, fibrinojen % 63'de, WBC % 50'de artmıştı. PLT sayısı tüm ataklarda normaldi. Ataksız peryotta ise Korkmaz ve arkadaşlarının (Korkmaz 2002) aynı çalışmasında akut faz cevaplarında belirgin bir azalma vardı. Bununla birlikte FMF hastalarının % 63'ünde en az bir akut faz cevabı hala yüksekti. Hastaların % 25'inde ise 2 yada daha fazla akut faz proteini normalin üzerindeydi. CRP, hastaların % 34'ünde, ESR ise % 52'sinde normal değerin üzerindeydi. Sonuç olarak korkmaz ve ark. (Korkmaz 2002), klinik olarak iyi hastaların 2/3'ünde inflamasyonun devam ettiğini tesbit etmişlerdir.

Bizde yaptığımız bu çalışmada ataksız dönemdeki FMF hastalarını çalışmamıza dahil ettik. Ataksız dönemde olmalarına rağmen kontrol grubuna göre FMF hastalarında CRP, ESR ve WBC anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Hemoglobin ise FMF hastalarında kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p = 0.003$). Sonuç olarak FMF'deki ataksız dönemde devam eden subklinik inflamasyon düşünüldüğünde akut atakların aysbergin sadece görünen kısmını oluşturduğu anlaşılmaktadır.

Korkmaz ve ark. (Korkmaz 2002), FMF atakları sırasında trombosit sayısını normal saptarken kontrol grubundaki inflamatuvar hastalıklarda (Juvenil idiopatik artrit 13/29, enfeksiyon hastalıklarında 4/10) trombositoz saptamışlardır. Trombositozun, JIA hastalarında İL-6 seviyeleri ve eklem tutulumu ile (de Benedetti 1991) ve RA'da (Farr 1983) hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir. Korkmaz ve ark., çalışmalarında atak sırasında trombositoz olmamasını hastalarındaki atakların genellikle karın ağrısı şeklinde olmasına (eklem tutulumu olmaması) bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında PLT sayıları açısından anlamlı bir fark yoktu. Üstelik hasta grubunda ortalama PLT sayısı daha düşüktü ($p = 0.77$).

50 yıldan uzun süredir bilinen ANA, otoimmün hastalık varlığı ile ilişkilidir (Holborow 1963). İmmunfloresan değerlendirme (İF) ile saptanan ANA, insan hücre nükleusundan eksprese edilen antijenlere karşı hasta serumundaki immunglobulinlerin reaktivitesini gösterir.

KDH'da ANA önemli bir tarama testidir ve tanıda yardımcı olur. Her ne kadar çeşitli romatolojik hastalıklar ANA varlığı ile ilişkili olsa da pozitif ANA'nın hassasiyetinin yüksek olduğu az sayıda romatolojik hastalık vardır. Yüksek titreli ANA (1/1280), büyük ihtimalle romatolojik hastalık varlığıyla ilişkilidir. Bu hastalıklar SLE, SSc, JIA, SS ve mikst bağ dokusu hastalığıdır (Volkman 2012). ANA testini romatolojik hastalık saptamada daha spesifik hale getiren 2 durum vardır. Bunlar pozitif test eşiğinin artırılması ve ANA testi ile özel romatolojik hastalığa ait spesifik semptom ve bulguların birleştirilmesidir (Volkman 2012). Ek olarak yüksek ANA titre varlığında diğer antikorların da bulunma ihtimali artar. Bu antikorlar da spesifik hastalık tanısına yardımcı olur. Örnek olarak anti-dsDNA verilebilir (Bossuyt 2005).

SLE gibi durumlar için ANA'nın sensitivitesi % 100 iken nonspesifik şikayetleri olan hastalarda saptanan pozitif ANA hekimler için klinik bir dilemma oluşturur (Volkman 2012). Bir çalışmada ANA pozitifliği ile başvuran hastaların sadece % 32'de bağ doku hastalığı tanısı konulmuştur (Khan 2008). Başka bir çalışmada 1/40 titrede ANA pozitifliğinin SLE için % 11 pozitif prediktif değeri olduğu bulunmuştur (Solomon 2002).

ANA, sağlıklı bireylerde de pozitif olabilir. 304 sağlıklı bireyin araştırıldığı bir çalışmada % 35.4'ünde 1/40 titrede, % 13.4'ünde 1/80 titrede, % 3.2'sinde 1/160 titrede, % 1.3'ünde ise 1/320 titrede ANA pozitifliği saptandı (Marin 2009). Başka bir çalışmada sağlıklı bireylerin yaklaşık 1/3'ünde ANA 1/40 titrede pozitif saptanırken, % 5'inde 1/160 titrede ve % 3.3'ünde 1/320 titrede pozitifdir (Li 2011). Tan ve ark., 15 uluslararası laboratuvarın dahil olduğu geniş bir çalışmada sağlıklı bireylerde ANA testinin pozitifliğini 1/40 titrede % 31.7 oranında bulmuşlardır (Tan 1997).

Bizim çalışmamızda 108 FMF hastasında 1/10 titrede ANA sıklığı % 25'di. Dilüe edilerek 1/100 titrede bakıldığında ise bu oran % 17.6 düzeyine geriledi. 52 katılımcının olduğu kontrol grubunda ise 1/10 titrede antikor sıklığı % 25 düzeyindeydi. Antikor sıklığına 1/100 titrede bakılınca kontrol grubunda oranın aynı şekilde korunduğu gözlemlendi.

ANA pozitifliğine yol açan ilaçlardan en sık suçlanan ajanlar hidralazin, prokainamid, izoniazid, klorpromazin ve metildopadır (Katz 2010). Bizim vakalarımız ortalama 1.4 mg dozunda kolşisin kullanmaktaydı. Ancak literatürde kolşisinin indüklediği SLE vakası raporlanmadığından hastalarımızdaki ANA

pozitifliğinin kolşisin ile ilişkili olmadığını düşünüyoruz (Yıldız 2010). Çalışmamızdaki 108 hastanın sadece 7'si yüksek doz kolşisin (2 mg/gün) kullanmaktaydı. Yani kolşisin dirençli hasta sayımız azdı. Bir diğer deyişle inflamasyonun daha yoğun, atakların daha sık olduğu hasta sayısı azdı.

Literatürde FMF hastaları arasında Crohn, seronegatif spondiloartropatiler ve poliarteritis nodoza, HSP, Behçet hastalığı gibi hastalıkların prevalansının arttığı (Schlesinger 1985, Glikson 1989, Langevitz 1997, Gur 1999, Schwartz 2000, Balaban 2005, Fidler 2005), SLE prevalansının ise artmadığı bildirilmektedir (Bakır 1989, Lidar 2008). Bu veriyi destekler nitelikte FMF'in SLE'ye karşı koruyucu olduğunu speküle eden otörler vardır (Ozen 2005). Özen ve ark. (Ozen 2005), 1000 pediatrik FMF hastasında vaskülit ve juvenil artrit gibi pek çok romatolojik hastalığın FMF ile birliktelik gösterdiğini saptamışlar. Ancak bu FMF'li hastaların hiçbirisinde SLE yoktu. Tersinden bakıldığında da SLE hastalarının hiçbirisinde FMF saptamamışlardır. Yine 3000 Türk hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada belirli inflamatuvar hastalıklar anlamlı oranda yüksek iken SLE değildi (Tunca 2005). M Lidar ve ark. (Lidar 2008), 8500 FMF hastasını takip ettikleri çalışmalarında toplam 4 adet SLE ve FMF birlikteliği olan vaka sunumu yapmışlardır. Yayınlanan bu vakaların 3'ünde düşük titreli ANA saptanmış ve bu hastaların SLE bulgu ve semptomlarını kontrol altına almak için düşük doz medikasyon yeterli olmuştur. FMF hastalarındaki düşük SLE insidansını bu iki hastalık birlikte olduğu zaman SLE fenotipinin hafif olmasına bağlamışlardır (Lidar 2008). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 108 hastanın hiçbirisinde klinik olarak SLE yoktu.

FMF hastalarımızdaki klinik özellikler ile ANA arasındaki ilişkiyi incelediğimizde 1/100 titrede ANA (+) olan hastalarla kıyaslandığında ANA (-) olan hastalarda daha yüksek oranda ateş, göğüs atağı ve artrit görülmüştür. ANA (-)'lerde ateş, göğüs atağı ve artrit sırasıyla % 97.5, % 16.0, % 25.9 iken 1/100 titrede ANA (+) olan hastalar ise aynı klinik bulgular sırasıyla % 89.4, % 10.5, % 10.5 oranında saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ateş, artrit, göğüs atağı daha sık olan FMF'li hastalarda CRP başta olmak üzere akut faz proteinlerinin daha fazla yükseldiği ve böylece antikor negatifliğine yol açtığı yorumuna bizi götürmektedir.

Apoptotik hücreler içerisindeki potansiyel otoantijenlerin defektif yada bozulmuş temizlenme işleminin SLE patogeneze katkıda bulunduğu bilinmektedir (Ozen 2005). SLE ve FMF birlikteliğinin az sayıda raporlanmış olması

SLE'deki bu fizyopatolojik durum ile açıklanabilir. Pentraksin ailesinden olan serum amiloid P (SAP) proteini ve CRP, ANA oluşumuna yol açan apoptotik ve nekrotik hücrelerin nükleer ligandlarının temizlenmesinde rol oynar(Emsley 1994, Dieker 2004). SAP geni delesyonu yapılan farelerde, SLE benzeri fenotipin ortaya çıktığı bilinmektedir (Gillmore 2004). Araştırmacılar, yüksek anti-SAP antikor titrelerinin aktif SLE ile ilişkili olduğunu (Zandman-Goddard 2005), ancak FMF ve FMF-SLE hastalarında bu antikorların olmadığını göstermişlerdir (Lidar 2008). Bu hipoteze göre FMF-SLE vakalarındaki anti-SAP antikorların yokluğu, SAP tarafından hafif SLE fenotipine yol açan kromatin ve diğer apoptotik ürünlerin hızlıca temizlenmesini sağlar. Benzer şekilde Özen ve ark.(Ozen 2005), FMF hastalarına SLE'nin eşlik etmemesini apoptotik hücreleri temizleyen CRP'nin yüksek seviyelerine bağlamışlardır. Russel ve ark.(Russell 2004), CRP geninde düşük CRP seviyeleri ile ilişkili bir polimorfizm göstermişlerdir. Bu polimorfizm antinükleer antikor oluşumu ile ilişkilidir. Aynı otörler azalmış bazal CRP ekspresyonun SLE gelişimine tetiklediğini düşünmüşlerdir. FMF hastalarında SLE'nin seyrek görülmesi CRP'nin otoimmün hastalıklara karşı koruyucu rolünü indirekt olarak doğrulamaktadır(Ozen 2005). Bu çalışmadaki yazarlar SLE'ye karşı koruyuculuğun muhtemelen mutasyona uğramış genden dolayı olmadığını ancak artmış akut faz cevabının SLE'den korunmada bir avantaj sağladığını düşünmüşlerdir (Ozen 2005).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında FMF grubunda 1/100 titrede bakılan ANA sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az oranda görüldü. Bu sonuç literatürdeki verilere paralel olarak FMF hastalarında hem ataklarda hem de ataksız dönemde devam eden inflamasyonla açıklanabilir. Çalışmamızda eklem yakınmaları olan bireylerin kontrol grubuna dahil edilmiş olması, bu grupta olası subklinik inflamasyonun ANA sıklığını azaltacağından gruplar arasındaki farkın kapanmasına yol açmış olabilir.

Sonuç olarak FMF hastalarında 1/100 titrede bakılan ANA sıklığı kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az saptanmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Akse-Onal, V., E. Sag, S. Ozen, A. Bakkaloglu, N. Cakar, N. Besbas, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr*.2010;169(8): 971-4.
- Aladag, A., M. E. Comlekoglu, M. Dundar, M. A. Gungor and C. Artunc. Effects of soldering and laser welding on bond strength of ceramic to metal. *J Prosthet Dent*.2011;105(1): 28-34.
- Bakir, F. and B. Saaed. Systemic lupus erythematosus and periodic peritonitis (FMF). *Br J Rheumatol*.1989;28(1): 81-2.
- Balaban, B., E. Yasar, A. Ozgul, K. Dincer and T. A. Kalyon. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthropathy: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int*.2005;25(8): 641-4.
- Balat, A., I. Islek, M. Cekmen, M. Yurekli, D. Tekin, A. Muslu, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Paediatr Child Health*.2006;42(5): 240-3.
- Basar, O., M. A. Ozturk, S. Koklu, S. Ayaz, O. Yuksel, S. Kiraz, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*.2007;74(1): 52-5.
- Ben-Chetrit, E. and A. Ben-Chetrit. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG*.2001;108(4): 403-7.
- Ben-Chetrit, E., A. Gutman and M. Levy. Dopamine-beta-hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. *Lancet*.1990;335(8682): 176.
- Ben-Chetrit, E. and M. Levy. Familial Mediterranean fever. *Lancet*.1998;351(9103): 659-64.
- Ben-Zvi, I. and A. Livneh. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*.2011;7(2): 105-12.
- Bertin, J. and P. S. DiStefano. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ*.2000;7(12): 1273-4.
- Bijl, M., H. Bootsma, Y. Van Der Geld, P. C. Limburg, C. G. Kallenberg and M. H. Van Rijswijk. Serum amyloid P component levels are not decreased in patients with systemic lupus erythematosus and do not rise during an acute phase reaction. *Ann Rheum Dis*.2004;63(7): 831-5.
- Birtane, M. Diagnostic Role of Anti-Nuclear Antibodies in Rheumatic Diseases. *Turk J Rheumatol*.2012;27(2): 79-89.
- Bonyadi, M., M. Esmaeili, H. Jalali, M. H. Somi, A. Ghaffari, M. Rafeey, et al. MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet*.2009;76(5): 477-80.
- Bossuyt, X., A. Hendrickx and J. Frans. Antinuclear antibody titer and antibodies to extractable nuclear antigens. *Arthritis Rheum*.2005;53(6): 987-8.
- Brydges, S. and D. L. Kastner. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol*.2006;305(127-60).
- Cakir, N., O. N. Pamuk, E. Dervis, N. Imeryuz, H. Uslu, O. Benian, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*.2012;32(4): 895-908.
- Calguneri, M., S. Apras, Z. Ozbalkan, M. A. Ozturk, I. Ertenli and S. Kiraz. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive

- agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol*.2004;22(4 Suppl 34): S41-4.
- Celkan, T., M. Celik, O. Kasapcopur, A. Ozkan, H. Apak, S. Ocak, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Oncol*.2005;22(8): 657-65.
- Cervera, R., M. A. Khamashta, J. Font, G. D. Sebastiani, A. Gil, P. Lavilla, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*.1993;72(2): 113-24.
- Chae, J. J., H. D. Komarow, J. Cheng, G. Wood, N. Raben, P. P. Liu, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell*.2003;11(3): 591-604.
- Chae, J. J., G. Wood, S. L. Masters, K. Richard, G. Park, B. J. Smith, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2006;103(26): 9982-7.
- Cobankara, V., Balkarli A .2011;Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pam Med J*; 4(2) : 86-98.
- Cobankara, V., G. Fidan, T. Turk, M. Zencir, M. Colakoglu and S. Ozen. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol*.2004;22(4 Suppl 34): S27-30.
- Colglazier, C. L. and P. G. Sutej. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J*.2005;98(2): 185-91.
- Courillon-Mallet, A., N. Cauet, M. Dervichian, J. M. Launay and D. Cattan. Plasma dopamine beta-hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*.1992;28(7): 427-9.
- Creagh, E. M. and L. A. O'Neill. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol*.2006;27(8): 352-7.
- Cronin, M. E. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*.1988;14(1): 99-116.
- de Benedetti, F., M. Massa, P. Robbioni, A. Ravelli, G. R. Burgio and A. Martini. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1991;34(9): 1158-63.
- Demirturk, L., A. M. Ozel, K. Cekem, Y. Yazgan and M. Gultepe. Co-existence of *Helicobacter pylori* infection in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) and the effect of *Helicobacter pylori* on the frequency and severity of FMF attacks. *Dig Liver Dis*.2005;37(3): 153-8.
- Dieker, J. W., J. van der Vlag and J. H. Berden. Deranged removal of apoptotic cells: its role in the genesis of lupus. *Nephrol Dial Transplant*.2004;19(2): 282-5.
- Dinarello, C. A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res*.2004;10(4): 201-22.
- Dinarello, C. A. Unraveling the NALP-3/IL-1 β inflammasome: a big lesson from a small mutation. *Immunity*.2004;20(3): 243-4.
- Dinarello, C. A. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med*.2005;201(9): 1355-9.

- Direskeneli, H., H. Ozdogan, C. Korkmaz, T. Akoglu and H. Yazici. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*.1999;26(9): 1983-6.
- Dundar, M., E. F. Emirogullari, A. Kiraz, S. Taheri and M. Baskol. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep*.2011;38(8): 5065-9.
- Duzova, A., A. Bakkaloglu, N. Besbas, R. Topaloglu, S. Ozen, F. Ozaltin, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*.2003;21(4): 509-14.
- Duzova, A., F. Ozaltin, A. Ozon, N. Besbas, R. Topaloglu, S. Ozen, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*.2004;23(3): 230-4.
- Emsley, J., H. E. White, B. P. O'Hara, G. Oliva, N. Srinivasan, I. J. Tickle, et al. Structure of pentameric human serum amyloid P component. *Nature*.1994;367(6461): 338-45.
- Farr, M., D. L. Scott, T. J. Constable, R. J. Hawker, C. F. Hawkins and J. Stuart. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*.1983;42(5): 545-9.
- Fernandez, S. A., A. Z. Lobo, Z. N. Oliveira, L. M. Fukumori, P. r. AM and E. A. Rivitti. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*.2003;58(6): 315-9.
- Fidder, H., Y. Chowers, Z. Ackerman, R. D. Pollak, J. B. Crusius, A. Livneh, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*.2005;100(2): 338-43.
- Fishbein, E., D. Alarcon-Segovia and J. M. Vega. Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*.1979;36(1): 145-50.
- Fonnesu, C., C. Cerquaglia, M. Giovinala, V. Curigliano, E. Verrecchia, G. de Socio, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*.2009;76(3): 227-33.
- Frensdorff, A., E. Sohar and H. Heller. Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med*.1961;55(448-55).
- Gang, N., J. P. Drenth, P. Langevitz, D. Zemer, N. Brezniak, M. Pras, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*.1999;26(4): 890-7.
- Gershoni-Baruch, R., R. Brik, M. Shinawi and A. Livneh. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet*.2002;10(2): 145-9.
- Gillmore, J. D., W. L. Hutchinson, J. Herbert, A. Bybee, D. A. Mitchell, R. P. Hasserjian, et al. Autoimmunity and glomerulonephritis in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene: SAP deficiency or strain combination? *Immunology*.2004;112(2): 255-64.
- Glikson, M., E. Galun, M. Schlesinger, D. Cohen, L. Haskell, A. Rubinow, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *J Rheumatol*.1989;16(4): 536-9.
- Goldfinger, S. E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*.1972;287(25): 1302.
- Gur, H., L. Tchakmakjian, M. Eherenfeld and Y. Sidi. Polyarteritis nodosa: a report from Israel. *Am J Med Sci*.1999;317(4): 238-42.

- Hayashi, N., M. Koshiba, K. Nishimura, D. Sugiyama, T. Nakamura, S. Morinobu, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol*.2008;18(2): 153-60.
- Heller, H., E. Sohar and L. Sherf. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*.1958;102(1): 50-71.
- Holborow, E. J., G. L. Asherson, G. D. Johnson, R. D. Barnes and D. S. Carmichael. Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases. *Br Med J*.1963;1(5331): 656-8.
- Inal, A., M. Yilmaz, S. G. Kendirli, D. U. Altintas and G. B. Karakoc. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int*.2009;29(11): 1279-85.
- Janeway TC and H. Mosenthal. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. . *Trans Assoc Am Physicians*. .1908;23:504-518.(
- Kallinich, T., H. Wittkowski, R. Keitzer, J. Roth and D. Foell. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*.2010;69(4): 677-82.
- Katz, U. and G. Zandman-Goddard. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*.2010;10(1): 46-50.
- Kavanaugh, A., R. Tomar, J. Reveille, D. H. Solomon and H. A. Homburger. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*.2000;124(1): 71-81.
- Kavanaugh, A. F., D. H. Solomon and G. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*.2002;47(5): 546-55.
- Kees, S., P. Langevitz, D. Zemer, S. Padeh, M. Pras and A. Livneh. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*.1997;90(10): 643-7.
- Keven, K., S. Sengul, S. Kutlay, Y. Ekmekci, E. Anadol, G. Nergizoglu, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc*.2004;36(9): 2632-4.
- Khan, S., A. Alvi, S. Holding, M. L. Kemp, D. Raine, P. C. Dore, et al. The clinical significance of antinucleolar antibodies. *J Clin Pathol*.2008;61(3): 283-6.
- Kiraz, S., I. Ertenli, M. Arici, M. Calguneri, I. Haznedaroglu, I. Celik, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*.1998;16(6): 721-4.
- Kisacik, B., B. Yildirim, T. Tasliyurt, H. Ozyurt, B. Ozyurt, S. Yuce, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int*.2009;29(11): 1307-9.
- Koffler, D., V. Agnello, R. Winchester and H. G. Kunkel. The occurrence of single-stranded DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus and other diseases. *J Clin Invest*.1973;52(1): 198-204.
- Koklu, S., M. A. Ozturk, M. Balci, O. Yuksel, I. Ertenli and S. Kiraz. Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*.2005;72(1): 38-40.

- Korkmaz, C., H. Ozdogan, O. Kasapcopur and H. Yazici. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1): 79-81.
- Kumar, Y., A. Bhatia and R. W. Minz. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol*. 2009;4(1).
- Lachmann, H. J., B. Sengul, T. U. Yavuzsen, D. R. Booth, S. E. Booth, A. Bybee, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6): 746-50.
- Langevitz, P., A. Livneh, D. Zemer, J. Shemer and M. Pras. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;27(2): 67-72.
- Langevitz, P., D. Zemer, A. Livneh, J. Shemer and M. Pras. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1994;21(9): 1708-9.
- Li, Q. Z., D. R. Karp, J. Quan, V. K. Branch, J. Zhou, Y. Lian, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2): R38.
- Lidar, M., A. Doron, R. Kedem, A. Yosepovich, P. Langevitz and A. Livneh. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4): 568-73.
- Lidar, M., R. Kedem, A. Mor, D. Levartovsky, P. Langevitz and A. Livneh. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2005;32(5): 859-62.
- Lidar, M., M. Yaqubov, N. Zaks, S. Ben-Horin, P. Langevitz and A. Livneh. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6): 1089-92.
- Lidar, M., G. Zandman-Goddard, Y. Shinar, N. Zaks, A. Livneh and P. Langevitz. Systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever: a possible negative association between the two disease entities--report of four cases and review of the literature. *Lupus*. 2008;17(7): 663-9.
- Livneh, A., P. Langevitz, D. Zemer, S. Padeh, A. Migdal, E. Sohar, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26(3): 612-27.
- Livneh, A., P. Langevitz, D. Zemer, N. Zaks, S. Kees, T. Lidar, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10): 1879-85.
- Livneh, A., D. Zemer, P. Langevitz, A. Laor, E. Sohar and M. Pras. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(12): 1804-11.
- Livneh, A., D. Zemer, B. Siegal, A. Laor, E. Sohar and M. Pras. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992;60(4): 418-22.
- Mahler, M., J. G. Hanly and M. J. Fritzler. Importance of the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9): 642-5.
- Mamou, H. and R. Cattani. [The periodic disease]. *Sem Hop*. 1952;28(25): 1062-70.
- Marin, G. G., M. H. Cardiel, H. Cornejo and M. E. Viveros. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(7): 325-9.

- Marmarali, A. Garip bir karin sendromu. *Turk Tip cem y mecm* .1946.1946;12;436-443.(
- Martinon, F. and J. Tschopp. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell*.2004;117(5): 561-74.
- Miyawaki, S., K. Kohmoto, N. Kurata and T. Ofuji. Identification and characterization of two new soluble nuclear antigens reactive with sera of patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum*.1978;21(7): 803-10.
- Mutasim, D. F. and B. B. Adams. A practical guide for serologic evaluation of autoimmune connective tissue diseases. *J Am Acad Dermatol*.2000;42(2 Pt 1): 159-74; quiz 74-6.
- Nakano, M., Y. Ohuchi, H. Hasegawa, T. Kuroda, S. Ito and F. Gejyo. Clinical significance of anticentromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*.2000;27(6): 1403-7.
- Notarnicola, C., M. N. Didelot, F. Seguret, J. Demaille and I. Touitou. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun*.2002;3(1): 43-5.
- Onat, A. M., M. A. Ozturk, L. Ozcakar, K. Ureten, S. U. Kaymak, S. Kiraz, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med*.2007;211(1): 9-14.
- Onen, F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*.2006;26(6): 489-96.
- Onen, F., H. Sumer, S. Turkay, O. Akyurek, M. Tunca and H. Ozdogan. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*.2004;22(4 Suppl 34): S31-3.
- Orbach, H. and E. Ben-Chetrit. Familial mediterranean fever - a review and update. *Minerva Med*.2001;92(6): 421-30.
- Ozcakar, Z. B., F. Yalcinkaya, S. Yuksel, B. Acar, D. Gokmen and M. Ekim. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*.2006;25(2): 149-52.
- Ozdogan, H., N. Arisoy, O. Kasapcapur, L. Sever, S. Caliskan, N. Tuzuner, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*.1997;24(2): 323-7.
- Ozel, A. M., L. Demirturk, A. Aydogdu, M. Gultepe, Y. Yazgan, N. Imirzalioglu, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy on interleukin-6 levels in patients with Familial Mediterranean Fever. *Int J Clin Pract*.2008;62(5): 754-61.
- Ozen, S. and A. Bakkaloglu. C reactive protein: protecting from lupus in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*.2005;64(5): 786-7.
- Ozkan, E. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* .1972;5:44 - 49 .(
- Pras, E., A. Livneh, J. E. Balow, Jr., D. L. Kastner, M. Pras and P. Langevitz. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*.1998;75(2): 216-9.
- Rabinovich, E., A. Livneh, P. Langevitz, N. Brezniak, E. Shinar, M. Pras, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis*.2005;64(7): 1009-14.
- Richards, N., P. Schaner, A. Diaz, J. Stuckey, E. Sheldon, A. Wadhwa, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*.2001;276(42): 39320-9.

- Roldan, R., A. M. Ruiz, M. D. Miranda and E. Collantes. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4): 504-5.
- Rozenbaum, M. and I. Rosner. Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34): S75-8.
- Russell, A. I., D. S. Cunninghame Graham, C. Shepherd, C. A. Robertson, J. Whittaker, J. Meeks, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2004;13(1): 137-47.
- Saatci, U., S. Ozen, S. Ozdemir, A. Bakkaloglu, N. Besbas, R. Topaloglu, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. 1997;156(8): 619-23.
- Sakalliglu, O., F. Gok, S. Kalman, D. Gul and E. Gokcay. The phenotype-genotype correlations of FMF patients: a single center study. *Rheumatol Int*. 2006;26(7): 638-40.
- Sampaio, E. P., E. N. Sarno, R. Galilly, Z. A. Cohn and G. Kaplan. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. 1991;173(3): 699-703.
- Samuels, J., I. Aksentjevich, Y. Torosyan, M. Centola, Z. Deng, R. Sood, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(4): 268-97.
- Satoh, M., M. Vazquez-Del Mercado and E. K. Chan. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2009;19(3): 219-28.
- Schlesinger, M., A. Rubinow and P. A. Vardy. Henoch-Schonlein purpura and familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1985;21(1): 83-5.
- Schwartz, T., P. Langevitz, D. Zemer, E. Gazit, M. Pras and A. Livneh. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(5): 286-95.
- Seyahi, E., H. Ozdogan, S. Masatlioglu and H. Yazici. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(4 Suppl 26): S43-4.
- Shinar, Y., A. Livneh, Y. Villa, A. Pinhasov, I. Zeitoun, A. Kogan, et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun*. 2003;4(3): 197-203.
- Shohat, M. and G. J. Halpern. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med*. 2011;13(6): 487-98.
- Siegal, S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945;13:1-22.
- Simon, A. and J. W. van der Meer. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1): R86-98.
- Solomon, D. H., A. J. Kavanaugh, P. H. Schur and G. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4): 434-44.

- Spronk, P. E., P. C. Limburg and C. G. Kallenberg. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*.1995;4(2): 86-94.
- Steiner, A. A., S. Chakravarty, A. Y. Rudaya, M. Herkenham and A. A. Romanovsky. Bacterial lipopolysaccharide fever is initiated via Toll-like receptor 4 on hematopoietic cells. *Blood*.2006;107(10): 4000-2.
- Suh, C. H., H. Y. Chun, Y. M. Ye and H. S. Park. Unresponsiveness of C-reactive protein in the non-infectious inflammation of systemic lupus erythematosus is associated with interleukin 6. *Clin Immunol*.2006;119(3): 291-6.
- Tan, E. M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol*.1989;44(93-151).
- Tan, E. M., A. S. Cohen, J. F. Fries, A. T. Masi, D. J. McShane, N. F. Rothfield, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*.1982;25(11): 1271-7.
- Tan, E. M., T. E. Feltkamp, J. S. Smolen, B. Butcher, R. Dawkins, M. J. Fritzler, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*.1997;40(9): 1601-11.
- Tan, E. M. and H. G. Kunkel. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*.1966;96(3): 464-71.
- Ting, J. P., D. L. Kastner and H. M. Hoffman. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol*.2006;6(3): 183-95.
- Toubi, E., R. Gershoni-Baruch and A. Kuten. Cisplatin treatment triggers familial Mediterranean fever attacks. *Tumori*.2003;89(1): 80-1.
- Tozzoli, R. Recent advances in diagnostic technologies and their impact in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*.2007;6(6): 334-40.
- Tunca, M., S. Akar, F. Onen, H. Ozdogan, O. Kasapcopur, F. Yalcinkaya, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*.2005;84(1): 1-11.
- Tunca, M., S. Akar, F. Onen, H. Ozdogan, O. Kasapcopur, F. Yalcinkaya, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*.2005;84(1): 1-11.
- Tunca, M., S. Akar, M. Soy Turk, G. Kirkali, H. Resmi, H. Akhunlar, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*.2004;22(4 Suppl 34): S37-40.
- Tunca, M., G. Kirkali, M. Soy Turk, S. Akar, M. B. Pepys and P. N. Hawkins. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet*.1999;353(9162): 1415.
- Tunca, M., E. Tankurt, H. Akbaylar Akpinar, S. Akar, N. Hizli and O. Gonen. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*.1997;36(9): 1005-8.
- Volkman, E. R., M. Taylor and A. Ben-Artzi. Using the antinuclear antibody test to diagnose rheumatic diseases: when does a positive test warrant further investigation? *South Med J*.2012;105(2): 100-4.
- Walravens, M. Systemic diseases and the detection of antinuclear and anticytoplasmic antibodies. An historical review. *Clin Rheumatol*.1987;6 Suppl 1(9-17).
- Yalcinkaya, F., S. Ozen, Z. B. Ozcakar, N. Aktay, N. Cakar, A. Duzova, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*.2009;48(4): 395-8.

- Yildiz, G., M. Kayatas, Y. Uygun, M. Timucin and F. Candan. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2010;49(8): 767-9.
- Yilmaz, E., S. Ozen, B. Balci, A. Duzova, R. Topaloglu, N. Besbas, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7): 553-5.
- Yu, J. W., J. Wu, Z. Zhang, P. Datta, I. Ibrahimi, S. Taniguchi, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ.* 2006;13(2): 236-49.
- Zadeh, N., T. Getzug and W. W. Grody. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med.* 2011;13(3): 263-9.
- Zandman-Goddard, G., M. Blank, P. Langevitz, L. Slutsky, M. Pras, Y. Levy, et al. Anti-serum amyloid component P antibodies in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12): 1698-702.
- Zemer, D., A. Livneh, Y. L. Danon, M. Pras and E. Sohar. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8): 973-7.
- Zemer, D., M. Pras, E. Sohar, M. Modan, S. Cabili and J. Gafni. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1986;314(16): 1001-5.
- Zemer, D., M. Revach, M. Pras, B. Modan, S. Schor, E. Sohar, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974;291(18): 932-4.