



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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) HASTALARINDA
SERUM AMİLOİD A İLE İDRAR ISI-ŞOK PROTEİNİ
(HSP70) DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Meltem Korkmaz Vural

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Rukiye Nurten Ömeroğlu

**İSTANBUL
2021**



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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) HASTALARINDA
SERUM AMİLOİD A İLE İDRAR ISI-ŞOK PROTEİNİ
(HSP70) DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Meltem Korkmaz Vural

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Rukiye Nurten Ömeroğlu

**İSTANBUL
2021**

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren başta İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Sıcaklık ve samimiyetini her zaman hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ve titizlik ile aktaran, tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Rukiye Eker Ömeroğlu'na,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük emekleri ve destekleri olan sayın Prof. Dr. Alev Yılmaz ve Prof. Dr. Nuray Aktay Ayaz'a,

Tez sürecinde yardımları ve desteklerini hissettiğim Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda çalışan tüm uzman ve çalışanlara,

Bu zorlu asistanlık sürecimde beraber çalışmaktan her zaman mutlu olduğum, beraber gülüp yeri geldiğinde beraber ağladığım, beni her zaman destekleyen arkadaşlarım başta Dr. Çağla İncesu, Dr. Pınar Odalı, Dr. Serra Bülbül Acar, Dr. Mavera Uşaklıoğlu Erol, Dr. N. Ceyda Bayraktar Eltutan, Dr. Zeynep Ertür olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tüm uzmanlarıma, hemşirelerimiz ve yardımcı personellerimize,

Lise sıralarından itibaren her daim yanımda olan, bana yol gösteren canım arkadaşım Merve Nur Doğanay'a,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi, koşulsuz destekleriyle bana güç katan sevgili anneme, babama, abilerim ve ablama,

Hayatın, mesleğimin tüm zorluklarına beraber göğüs gerdiğim, her zaman beni destekleyen, yanımda olan, huzur durağım, yol arkadaşım, canım eşim Özgür Vural'a,

Varlığıyla bana can katan, anneliği ve gerçek bir pediatrist olmayı öğreten, gülüşü ile dünyamı aydınlatan canım kızım Bilge'ye

Teşekkür ediyorum.

Dr. Meltem Korkmaz Vural

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	6
2.1.1. Tanım.....	6
2.1.2. Tarihçe.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Genetik.....	7
2.1.5. Patogenez.....	8
2.1.6. Klinik.....	10
2.1.6.1. Ateş.....	11
2.1.6.2. Karın Ağrısı.....	11
2.1.6.3. Eklem Ağrısı.....	11
2.1.6.4. Göğüs Ağrısı.....	12

2.1.6.5. Cilt Bulguları.....	12
2.1.6.6. Kas Ağrısı.....	12
2.1.6.7. Vaskülit.....	13
2.1.6.8. Amiloidoz.....	13
2.1.6.9. Diğer Bulgular.....	14
2.1.7. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.8. Serum Amiloid A.....	15
2.1.9. Tanı.....	15
2.1.10. Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi.....	18
2.1.11. Ayırıcı Tanı.....	22
2.1.12. Tedavi.....	24
2.1.13. AAA Tedavi ve Takip Önerileri.....	26
2.2. ISI ŞOK PROTEİNLERİ.....	28
2.2.1. Tanım.....	28
2.2.2. Isı Şok Proteinin Fonksiyonları.....	28
2.2.3. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite.....	29
2.2.4. HSP 70.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmanın Türü ve İzin.....	31
3.2. Hasta Seçimi.....	31
3.3. Laboratuvar Yöntemleri.....	32

3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
3.5. Mali Kaynak.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER.....	52
8.1. Özgeçmiş.....	52
8.2. Etik Kurul Onayı.....	53
8.3. Hasta Değerlendirme Formu.....	54
8.4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	55

KISALTMALAR

AA: Amiloid Associated

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşı

ASC: Apoptosis-associated specklike protein with a CARD

ATPaz: Amino -terminal adenzin-trifosfataz

CRP: C-Reaktif Protein

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

HSP: Isı şok protein (Heat shock protein)

IL: İnterlökin

MEFV: MEditerranean FeVer

SAA: Serum amiloid A

TLR: Toll like reseptörü

TNF: Tümör nekrozis faktör

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tel-Hashomer Kriterleri.....	16
Tablo 2: Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler.....	17
Tablo 3: Yalçinkaya ve Özen'in önerdiği yeni AAA tanı kriterleri	18
Tablo 4: Pras ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru	19
Tablo 5: Mor ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru	20
Tablo 6: AİDAİ Aylık Değerlendirme Formu.....	21
Tablo 7: AAA Hastalarında Semptomlara Göre Ayırıcı Tanı	23
Tablo 8: EULAR 2015 AAA Tedavi Önerileri	27
Tablo 9: Gruplara göre yaş karşılaştırması.....	33
Tablo 10: Gruplara göre cinsiyet karşılaştırması	33
Tablo 11: Hasta grubunda MEFV mutasyon dağılımı	34
Tablo 12: SAA normal ve SAA yüksek hastaların mutasyon tipine göre dağılımı.....	36
Tablo 13: SAA düzeyi normal ve yüksek olan hastaların ilaç kullanım durumu.....	37
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ortalama idrar Hsp70 değerlerinin karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı.....8

Şekil 2: Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi.....10

Grafik 1: Hasta gruplarında M694V mutasyonu homozigotluk oranı
grafığı.....35

Grafik 2: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ortalama idrar Hsp70 değerlerinin
grafığı.....38

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, perikardiyal enflamasyon ve artrit atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflatuar bir hastalıktır. Isı şok proteinlerinden (HSP) olan HSP70 ise inflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı gibi stres faktörleri ile ilişkili olarak düzeyi artan bir grup proteindir. Çalışmamızda; Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında Serum Amiloid A (SAA) düzeyi ile idrar ısı-şok proteini (HSP70) düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve idrar HSP70 düzeyinin atak dışı süregelen subklinik inflamasyonun takibinde non-invaziv bir test olarak SAA yerine kullanılabilir olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde AAA tanısı ile takipli 18 yaşının altında toplam 119 hasta ve 47 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. AAA hastalarının dosyaları incelendiğinde 91'inin SAA düzeyi normal ve 28'inin SAA düzeyi yüksek saptandı. Hasta ve kontrol gruplarından idrar örneği alınarak idrarda HSP70 çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri ve laboratuvar sonuçları hastane otomasyon sistemi, hasta dosyaları ve hasta görüşmeleri ile edinildi.

Bulgular: SAA düzeyi normal olan hasta grubunun 47'si kadın (%51.6), 44'ü erkek (%48.4) ve ortalama yaşları 12.2 ± 3.8 yılıdır. SAA düzeyi yüksek olan hasta grubunun 17'si kadın (%60.7), 11'i erkek (%39.3) ve ortalama yaşları 13.6 ± 3.8 yılıdır. Sağlıklı kontrol grubunun 16'sı kadın (%34), 31'i erkek (%66) ve ortalama yaşları 8.8 ± 4.0 yılıdır. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Toplam 119 hastanın 70'inde (%58.8) M694V mutasyonu pozitif saptandı. SAA düzeyi normal olan hastalardan 12'si (%13.2), SAA düzeyi yüksek olan hastalardan 12'si (%42.9) M694V homozigot saptandı. Hastaların ilaç kullanım durumu incelendiğinde SAA düzeyi yüksek olan grupta kolışin direnci (anti-IL-1, anti-IL-6 veya anti-TNF-alfa kullanımı) oranı SAA normal olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubu, SAA düzeyi normal ve SAA düzeyi yüksek olan grupta idrar HSP70 değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p = 0.228$). Mutasyon tipine göre idrar HSP70 değerleri karşılaştırıldığında homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve 3

alelde heterozigot mutasyona sahip grupların ortalama idrar HSP70 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda SAA düzeyi normal hastalar, SAA düzeyi yüksek olan hastalar ve kontrol grubu idrar HSP70 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamız AAA hastalarında SAA düzeyi ile idrar HSP70 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk alışmadır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Serum Amiloid A, SAA, ısı şok proteini, HSP70



ABSTRACT

Introduction and Objective: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease characterized by recurrent attacks of fever, peritonitis, pleuritis, pericardial inflammation and arthritis. HSP70, which is one of the heat shock proteins (HSP), is a group of proteins whose levels increase in relation to stress factors such as inflammation, infection and tissue damage. In our study; It was aimed to evaluate the relationship between Serum Amyloid A (SAA) level and urinary heat-shock protein (HSP70) levels in Familial Mediterranean Fever (FMF) patients and to investigate whether urinary HSP70 level can be used instead of SAA as a non-invasive test in the follow-up of chronic subclinical inflammation without exacerbation.

Materials and Methods: A total of 119 patients under the age of 18, who were followed up with the diagnosis of FMF in the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic of Istanbul University, Istanbul Medical Faculty and 47 healthy controls were included in the study. 91 of the patients had normal SAA levels and 28 of them had high SAA levels, when the files of FMF patients were examined. Urine samples were taken from the patient and control groups and HSP70 was studied in the urine. Demographic information and laboratory results of the patient and control groups were obtained through the hospital automation system, patient files and patient interviews.

Results: The patient group with normal SAA levels consisted of 47 women (51.6%), 44 men (48.4%) and their mean age was 12.2 ± 3.8 years. 17 women (60.7%) and 11 men (39.3%) of the patient group with high SAA levels had a mean age of 13.6 ± 3.8 years. The healthy control group consisted of 16 women (34%), 31 men (66%) and their mean age was 8.8 ± 4.0 years. There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of gender and age distribution ($p > 0.05$). M694V mutation was positive in 70 of 119 patients (58.8%). 12 patients (13.2%) with normal SAA levels and 12 patients (42.9%) with high SAA levels were found to be M694V homozygous. When the drug use status of the patients was

examined, the rate of colicin resistance (anti-IL-1, anti-IL-6 or anti-TNF-alpha use) was found to be significantly higher in the group with high SAA level than in the group with normal SAA ($p < 0.05$). There was no significant difference between urine HSP70 values in the control group, the group with normal SAA and high SAA level ($p=0.228$).

Conclusion: In our study, no significant difference was found between the urine HSP70 values of patients with normal SAA levels, patients with high SAA levels, and the control group. Our study is the first to investigate the relationship between SAA level and urine HSP70 level in FMF patients.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Serum Amyloid A, SAA, heat shock protein, HSP70

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş atakları, steril peritonit, plevral ve perikardiyal inflamasyon, artrit ve/veya erizipel benzeri döküntü ile karakterize monogenik kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır[1]. Ataklar genellikle birkaç hafta ile ay arasında gerçekleşir, 1-4 gün sürer ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler[2]. AAA; Akdeniz ülkelerinde, özellikle Türk, Ermeni, Askenazi olmayan Yahudiler ve Araplarda oldukça sık görülür [3].

Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteins, HSP); stres veya yüksek sıcaklığa tepki olarak denatürasyon veya hücrel proteinlerin açılmasını tersine çevirme veya inhibe etme işlevini gören bir protein grubudur. Hücreler aşırı sıcaklık, anoksi, hipoksi, stres, ağır metaller, ilaçlar veya protein denatürasyonunu indükleyebilecek diğer kimyasal ajanlar gibi homeostatik zorluklara maruz kaldıklarında protein katlanmasını, doğal yapıların ve diğer proteinlerin fonksiyonlarının korunmasını kolaylaştırır[4]. HSP70 adlı protein, bu aileden hücrel immun yanıt, renal iskemi, böbrek yetersizliği, renal enfeksiyonlarla ilişkili olarak düzeyi artan gruptur[5].

AAA hastalığının prognozunda en belirleyici olan renal amiloidozdur. Amiloidoz, proteinüri ile kendini gösterir. Sıklığı etnik köken ve bazı çalışmalara göre gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir [6]. AAA’de inflamatuvar olayın şiddeti ile amiloidoz sıklığı arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Amiloidoz gelişen AAA hastalarının bir kısmında öncesinde herhangi bir atak öyküsü bulunmamaktadır[7, 8]. Yaşam boyu, günlük kolşisin tedavisi, enflamatuvar atakların tekrarını ve artmış mortalite ile ilişkilendirilen hastalığın en yıkıcı komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önler[9].

Bu çalışmamızda Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak karaciğer tarafından sentezlenen Serum Amiloid A (SAA) ile inflamasyonda protein fonksiyonlarının korunmasında rol oynayan ısı-şok proteinlerinden HSP70 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve idrar HSP70 düzeyinin atak dışı süregelen subklinik inflamasyonun takibinde non-invaziv bir test olarak SAA yerine kullanılabilir olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ataklarla seyreden karın, göğüs veya eklem ağrılarının eşlik ettiği ateş atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır [1]. Deri bulguları ve serözit ataklarının da görülebildiği AAA ataklarının süresi 12-96 saat sürebilmekte, sıklığı ise haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir [2]. Akdeniz ülkelerinde, özellikle Türk, Ermeni, Yahudiler ve Araplarda oldukça sık görülür. Bu toplumlarda hastalık sıklığı 1/250 ile 1/1000 arasındadır [3].

2.1.2. Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway and Mosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir Yahudi kızda “olağandışı tekrarlayan peritonit” olarak tanımlanmıştır [10]. Siegal tarafından 1945'te benzer bulguların olduğu 10 hastada hastalık “benign rekürren peritonit” olarak tanımlanmıştır[11]. Hastalığın amiloidoz ile ilişkisi ve genetik geçişi Mamau ve Kattan tarafından 1950’lerin başında gösterilmiştir[12]. Heller ve arkadaşları hastalığın otozomal resesif geçişini, Akdeniz kökenli insanlarda yüksek sıklığını ve tekrarlayan febril ataklarla gittiğini göstermiş ve hastalığı ilk kez 1958'de “Ailevi Akdeniz Ateşi” olarak adlandırmıştır[13]. Tedavide kolşisin ilk kez 1972 yılında Özkan ve Goldfinger tarafından kullanılmıştır[14]. 1997 yılında ise hastalıktan sorumlu tutulan MEFV geni 16. Kromozomun kısa kolunda izole edilmiştir [15, 16].

2.1.3. Epidemiyoloji

AAA, Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap toplumlarında sık görülen bir hastalıktır. Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinden, ABD ve Avustralya'dan da bildirilmiş vakalar olmasına rağmen, dünyanın geri kalanında oldukça nadir görülen bir hastalıktır[17, 18]. Hastalık prevalansı İsrail'de 1: 1.000,

Ermenistan'da 1: 500 olarak bildirilmiştir[19]. Türkiye muhtemelen dünyadaki en fazla AAA hastasına sahip ülkedir. FMF prevalansı yaklaşık 1: 400 ila 1: 1.000 arasında değişmektedir ve Türkiye'nin 100.000'den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir[20, 21]. Ülkemizde İç Anadolu, Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde görülme sıklığı diğer bölgelere göre yüksektir[22]

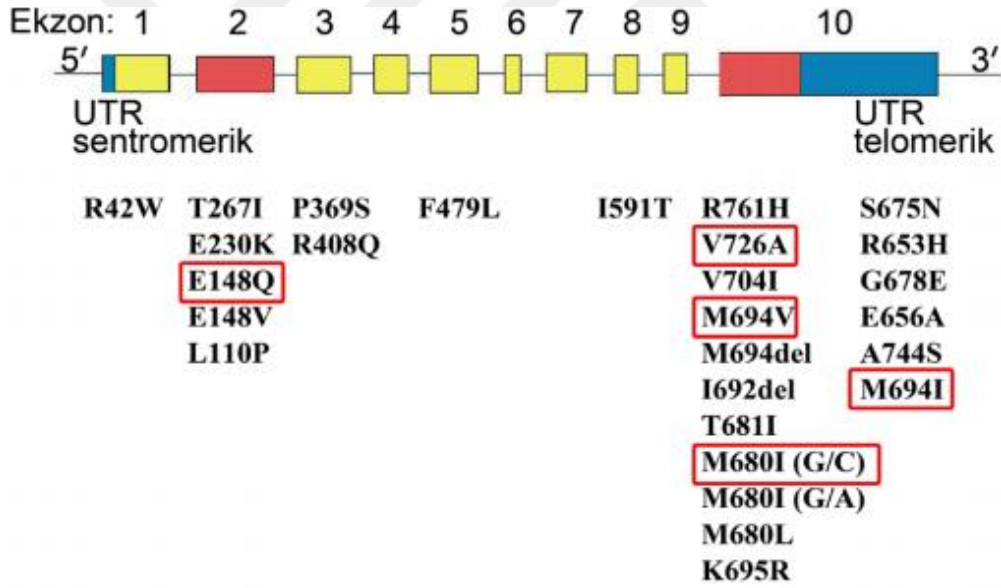
2.1.4. Genetik

AAA, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu olan gen Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak 1997'de 16. Kromozomun kısa kolunda klonlanmıştır. Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından “pirin” (Latince pyrexia: ateş düzenleyen protein) ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından “marenostrin” (Latince mareo nostrum: bizim deniz) olarak adlandırılan MEFV geni (**ME**diterranean **FeV**er) 16. kromozomun kısa kolunda (16p) 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kilobazlık bir gendir ve 3505 nükleotitten oluşmaktadır[23, 24]. Hastalıktan sorumlu tutulan bu gen; 781 aminoasitlik ‘pirin/marenostrin’ olarak adlandırılmış proteini kodlamaktadır[25]. Bu protein lökositler üzerinde otoregülatör etki göstererek inflamasyonun düzenlenmesinde rol almaktadır.

MEFV geninde saptanan mutasyonların %85'i ekzon 10 ve ekzon 2'de saptanmıştır. En sık rastlanan 5 mutasyondan M694V, V726A, M680I, M694I ekzon 10 üzerinde; E148Q ekzon 2 üzerinde yer almaktadır[13]. M694V mutasyonunun Non-askenazi Yahudiler’inde ve Türkler’de, M680I mutasyonunun Ermeniler’de; V726A mutasyonunun Askenazi ve Irak Yahudiler’inde; M694I mutasyonunun ise Araplar’da sık olduğu gösterilmiştir. Genetik kalıtım genellikle homozigot veya birleşik heterozigot (2 allelde farklı 2 mutasyon taşıyan) olarak görülmektedir. Ailevi Akdeniz ateşi kliniği olan hastaların beşte birinde tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı) ya da bilinen mutasyonlardan biri gösterilememektedir. Dolayısıyla genetik incelemenin tanıdaki yeri kısıtlıdır [26].

Ailesel Akdeniz ateşli hastalarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda; hastalığın fenotipik varyasyonlarının belirli mutasyonların varlığına bağlı olduğu düşüncesi ortaya çıkmıştır[27, 28]. Amiloidozlu hastalarda en sık M694V

homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğunu düşündürse de bazı çalışmalar bu düşüncenin aksini ortaya koymaktadır[29, 30]. Ülkemizde Tekin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AAA'ya bağlı amiloidozlu 18 hastanın hiçbirinde M694V mutasyonu homozigot olarak saptanmamıştır. 11 tanesinde bir allelde V726A mutasyonu bulunmuştur. Aynı genotipi taşıyan ve aynı aileden olan bireylerin birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmediği ortaya konulmuştur. Bu bilgiler ışığında mutasyonların amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yeterli olmadığı, çevresel etkenler ve/veya etnik kökene bağlı genetik değişimlerin de hastalığın prognozunda rolü olabileceği, M694V homozigotluğu olsun ya da olmasın tüm AAA hastalarının risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır[31].



Şekil 1: MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı

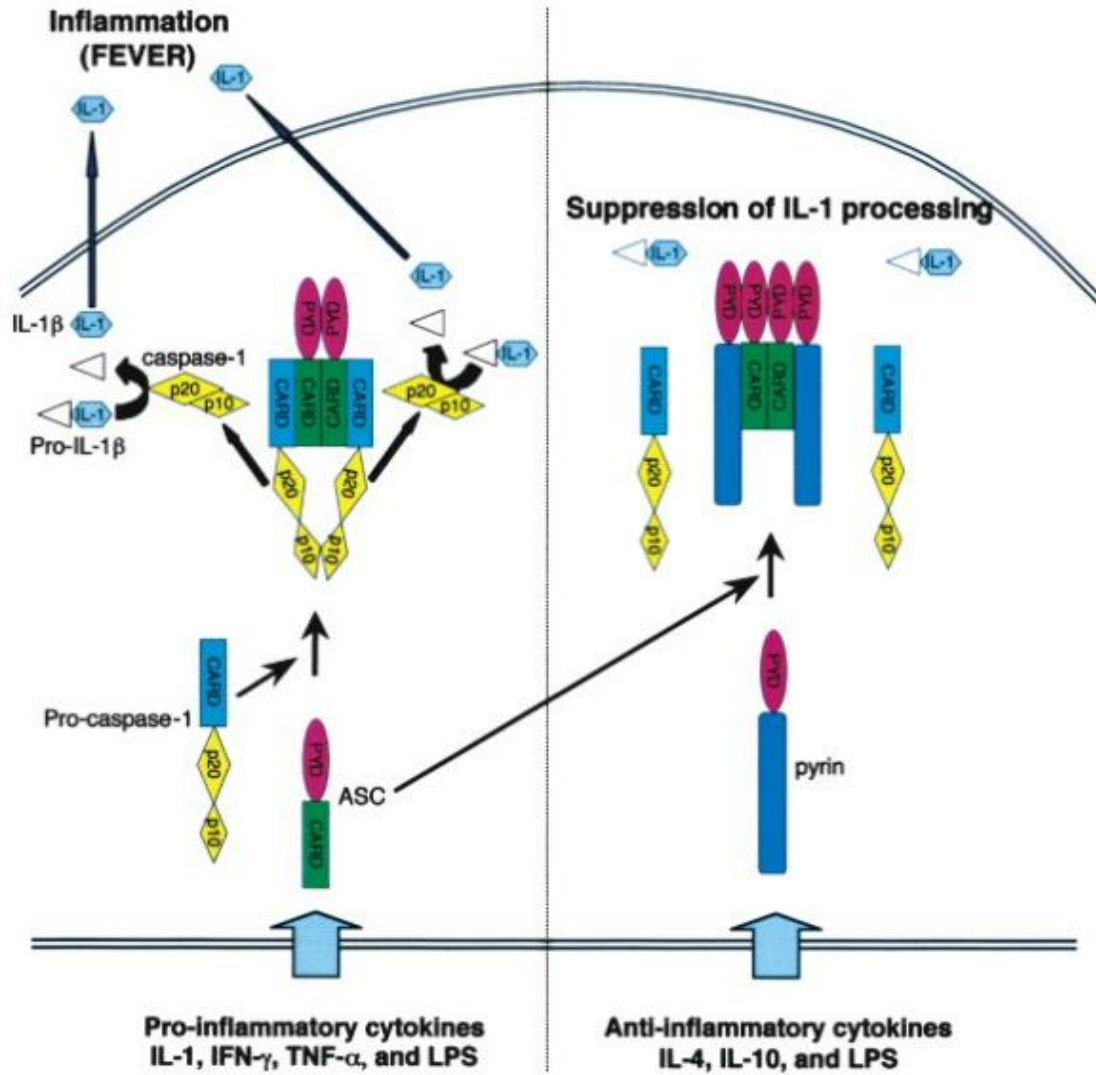
2.1.5. Patogenez

MEVF geninin kodladığı Pirin proteini nötrofil, eozinofil, monosit ve dentritik hücrelerde gösterilmiştir. Bu proteinin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir. MEFV genindeki herhangi bir mutasyon bu proteinin antiinflamatuvar görevini engellemekte, sonuçta abartılı inflamasyon bulguları ortaya çıkmaktadır [32]. MEFV geni ayrıca nötrofillerden daha düşük

düzeylerde sinovyumda, peritonda ve ciltte bulunan fibroblastlarda da eksprese edilmiş ve IL-1 β ve forbol miristat asetat (PMA) ile ekspresyonun arttığı saptanmıştır[33]. Bu durum AAA atağında görülen serozal, sinovyal ve cilt tutulum bulgularını açıklamaktadır. Monositlerde MEFV düzeyi değişken olup proinflamatuvar ajanlar olan interferon (IFN) γ , tümör nekrozis faktör (TNF), lipopolisakkarit (LPS) ile ekspresyon artmaktadır[34].

Pirin, pyrin domain (PyD) bölgesi aracılığıyla ASC (Apoptosis-associated specklike protein with a CARD) proteini ile etkileşime girer. ASC; pyrin domain (PyD) ve Caspase recruitment domain (CARD) leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir. ASC, Pyrin domaini sayesinde diğer PyD içeren proteinlerle protein-protein etkileşimine girmektedir. ASC; apoptosis, IL-1 β 'nin işlenme ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli olan NF- κ B aktivasyonunda rol almaktadır. ASC, IL-1 β converting enzim olan prokaspaz-1'e bağlanarak, prokaspaz-1'in otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif Kaspaz-1, pro IL1 β 'yı IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 β kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Aktive Pyrin proteininin ASC'ye bağlanıp ASC-prokaspaz-1 birleşmesini engelleyerek, IL-1 aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir. Mutant pyrin ise ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyememektedir[35] (Şekil 1).

C5a; önemli bir inflamatuvar mediyatör olup, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. Peritoneal ve sinovyal sıvılar içerisinde bulunan, komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'i inhibe eder. MEFV mutasyonları sonucunda, açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli miktarda inhibitör olmamasının, AAA ataklarına yol açacağı öne sürülmüştür. Normal pirin molekülü, C5a inhibitör düzeylerini artırarak nonspesifik inflamatuvar yanıtları baskılayabilmektedir. Bu sayede inflamasyon kontrol altında tutulmuş olur[36, 37]. Ayrıca çalışmalarda ataklarda serum IL-8 düzeyinin arttığı saptanmış ve kontrolsüz IL-8 salınımının da proinflamatuvar yanıtta rol aldığı vurgulanmıştır. Tüm bu değişiklikler AAA patogenezindeki esas nedenden çok ikincil değişiklikler gibi görünmektedir[38].



Sol: Lipopolisakkarit ve proinflamatuvar sitokinler ASC'yi tetikleyerek, prokaspaz-1 aktivasyonu ve CARD interaksiyonları oluşumuna sebep olmakta ve inflamasyon başlatılmaktadır.

Sağ: Lipopolisakkarit ve antiinflamatuvar sitokinlerin pirini tetiklemesi ile pirin ASC'ye bağlanmakta ve ASC'nin diğer bağlantılarını bloke etmektedir. Böylece IL-1 işlenmesi baskılanmaktadır.

Şekil 2. Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi

2.1.6. Klinik

Ailevi Akdeniz Ateş'li hastaların %90'ında klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. İlk AAA atağı ise hastaların %75'inde

yaşamın ilk 10 yılı içerisinde görülür. Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceği bildirilmesine karşın ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir[39, 40].

Hastalık, yineleyen ateş ve serözit atakları ile karakterizedir. Atığın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmektedir. Ataklar, çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Ataklar en sık ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada olduğu atak şeklindedir[38].

2.1.6.1. Ateş

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en sık görülen klinik bulgusudur. Ateş çoğunlukla diğer klinik bulgular ile birlikte görülür ve atak boyunca yüksek kalır. Sıcaklık 38-40 ° C'ye yükselebilir, ancak hafif ataklara düşük dereceli ateş eşlik eder. Ateş genellikle 12 saat ile 3 gün arasında sürer. Çocukluk çağında tek bulgu olabilen ateş, eklem ataklarında hiç olmayabilir[41].

2.1.6.2. Karın ağrısı

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Hastaların ortalama %95'inde bulunur. Karın ağrısına yol açan peritonda oluşan aseptik serözittir. Karın ağrısı çoğunlukla orta karın bölgesinde başlar, atak şiddetine göre tüm kadrana yayılabilir. Klinikte sıklıkla akut karın tablosu ile karıştırılabilen karın ağrısı nedeni ile hastaların ortalama %30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi uygulanmaktadır.

Ağrı şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişkenlik gösterir. Fizik muayenede rebound, hassasiyet, tahta karın, rijidite ve karında distansiyon sık rastlanan bulgulardır. Karın ağrısı genellikle ateşten birkaç saat önce başlayıp, ateşin düşmesini takiben 1-2 gün içerisinde sona erer. Karın ağrısına genelde kabızlık, bulantı, kusma eşlik edebilir; ancak çocuklarda konstipasyondan çok ishal daha sık görülür. Bu dönemde gaitada gizli kan pozitif saptanabilir[42, 43].

2.1.6.3. Eklem ağrısı

Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nin en sık görülen üçüncü klinik bulgusudur (%75). Ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartritir. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ailevi Akdeniz Ateşi'ndeki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir[44, 45]. Eklem ponksiyonu yapılan hastalarda sinovial sıvıda yoğun nötrofil infiltrasyonu olur, viskozite azalmış, sıvı bulanıktır, ancak gram boyamada bakteri saptanamaz ve kültürde üreme olmaz.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde görülen diğer eklem tutulumu da seronegatif spondiloartropati tablosudur. Bu tabloda sakroiliyak eklem tutulumu da olur. Bu olguların çoğunda HLA-B27 negatif bulunmakla birlikte bir kısmında pozitif olabilir[46].

2.1.6.4. Göğüs ağrısı

Göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Ağrı genellikle tek taraflıdır ve 24-72 saat sürer. Genelde göğüs alt yarısı dış yana yerleşen ağrı sırasında etkilenen tarafta solunum sesleri azalabilir ve görüntülemelerde plevral sıvı saptanabilir. Bu sıvı atak geçtikten sonra kaybolur. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz [47, 48].

2.1.6.5. Cilt bulguları

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık rastlanan cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Bu lezyonlar genellikle alt ekstremitelerde çoğunlukla ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde, ağrılı, ödemli döküntülerdir. Genellikle ayak bileği artritinin de eşlik ettiği lezyonlar 2-3 gün içinde geriler [46, 47].

2.1.6.6. Kas ağrısı

AAA hastalarının %25'inde kas ağrıları ortaya çıkabilir. Genellikle alt ekstremitelerde egzersiz sonrası gelişen ağrı epizodik bir karaktere sahip değildir. Ağrı genelde 1-24 saat sürer. Kolşisine yanıt vermez, istirahat ve NSAID ile düzelir [49, 50].

Uzamış Febril Miyalji, hastalarda ataksız dönemde genellikle alt ekstremitelerde kaslarında ciddi kuvvet kaybına neden olan 8 haftaya kadar sürebilen miyalji ve beraberinde ateş ile karakterize eklem tutulumunun eşlik etmediği bir tablodur. AAA şiddeti ve M694 V homozigotluğuyla ilişkilendirilen bu durumda hastalarda ESH artarken, serum kreatinin kinaz düzeyi ve EMG normaldir. Bu hastalar kortikosteroid tedavisinden yarar görürler [51].

2.1.6.7. Vaskülit

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında bazı vaskülitlerin görülme sıklığı genel popülasyondan yüksektir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein purpurası'dır (HSP). HSP kliniği çoğunlukla AAA kliniğinden önce başlar. Özellikle riskli gruplar AAA açısından araştırılmalıdır [43].

Normal topluma göre AAA'da artmış sıklıkta görülen bir diğer vaskülit tablosu ise poliarteritis Nodosa'dır (PAN). Hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan ve perirenal hematoma sıklıkla eşlik etmesi sebebiyle ciddi bir tablodur. Küçük yaşta PAN tanısı almış olan bir hastada mutlaka AAA birlikteliği araştırılmalıdır [52].

AAA'de Behçet sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur [53]. Türkiye'de AAA ve Behçet birlikteliği %0,5 olarak bildirilmiştir [53]

2.1.6.8. Amiloidoz

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en önemli ve klinik gidişi belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. AAA'de oluşan ikincil amiloidoz AA tipindedir. AA (Amiloid Associated) tipinde amiloidozun öncü proteini karaciğerde yapılan akut faz reaktanlarından Serum Amiloid A'dır. Hastalık Serum Amiloid A (SAA)'nın yıkım ürününün bazı organlarda birikmesi sonucu gelişir. Böbrekler, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, akciğerler, testisler, tiroid ve adrenaller en sık tutulan organlardır [54]. Renal amiloidoz kendini proteinüri ile gösterir. Etkin tedavi

uygulanmazsa yaklaşık 7 yıl içinde nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliği gelişir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde oluşan amiloidozun nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan gen çalışmaları ile amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Tanı için renal, rektal veya gingival biyopsi kullanılmaktadır [55].

Kolşisinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra AAA tanılı hastalarda amiloidoz daha nadir görülmüştür. Kolşisin tedavisi altında ataklar gelişebilmesine rağmen, AAA'lı hastaların çoğunda kolşisinin amiloidoz gelişimini engellediği gösterilmiştir [54].

2.1.6.9. Diğer Tutulumlar

1) Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulumda en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren de hastalığın gidişi sırasında aseptik menenjit atakları görülebilir. Bazı AAA hastalarında BOS' ta hücre ve protein miktarlarında artış saptanmıştır [56].

2) Skrotal Tutulum

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında Tunica vaginalisin inflamasyonuna bağlı olarak skrotal tutulum görülebilir. Genellikle tek taraflı ağrı, şişlik, kızarıklık olarak görülür ve testis torsiyonuna neden olabilir. Tekrarlayan orşit ayırıcı tanısına AAA mutlaka girmelidir [57].

3) Hepatomegali, Splenomegali

AAA hastalarında hepatomegali ve splenomegali görülebilir. Amiloidoza bağlı olarak da gelişebilir fakat hastaların bazılarında amiloidoza bağlı olmaksızın kot altını 1-4 cm geçen splenomegali olabilir [58].

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi için tanı koydurucu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Atak esnasında lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif

Protein (CRP), fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 ve SAA da dahil olmak akut faz reaktanları yüksek saptanır. Laboratuvar bulgularının tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son çalışmalarda serum amiloid A'nın (SAA) ataklar arası dönemde subklinik inflamasyonu belirlemede iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir [59, 60]. Serum interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), solubl IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin de atak dönemlerinde arttığı belirtilmektedir [61].

Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri gözlemlenebilir. Devam eden proteinüri varlığında amiloidoz akla gelmelidir.

2.1.8. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A (SAA), aktif monositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlere (IL1, IL-6 ve TNF- α vb.) yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili bir apo-lipoproteindir. Enfeksiyon, travma, toksinler veya malignitelerde kan düzeylerinde ciddi artışlar gösterebilir [62]. SAA lenfositlerin antikor üretimine, endotel hücrelerinde lökosit adezyonuna ve trombosit aglütinasyonda artışa yol açarken, kollojenazı inhibe eder. Ayrıca hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agresyonunu da etkilediği gösterilmiştir[63]. SAA düzeyinin uzun süreli yüksek kalması, kronik inflamatuvar hastalıkların nadir görülen bir komplikasyonu olan AA amiloidoz'a zemin hazırlar.

2.1.9. Tanı

AAA için kesin tanı koydurucu muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine yanıtı göre konur. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur [38].

MEFV gen mutasyon analizi, şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Kesin tanı koydurmaz. Mutasyon saptanamayan FMF hastaları olduğu gibi toplumda taşıyıcılık oranı yüksek olduğu için sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir.

Tanı için tablolar geliştirilmiştir ve en sık kullanılan Tel- Hashomer kriterleridir (Tablo 1) [64]. Kullanılan bir başka kriter de Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen yeni kriterlerdir (Tablo 2) [65].

Tablo 1: Tel-Hashomer tanı kriterleri

Major kriterler: 1. Peritonit, sinovit veya plörit/perikarditin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler: 1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritemin varlığı 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör +2 minör kriter
Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Tablo 2: Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler

Major kriterler: Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması) 1. Yaygın peritonit 2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Yalnızca ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör kriterler: 1. İnkomplet göğüs atakları 2. İnkomplet artrit atakları 3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi cevap
İnkomplet ataklar: Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta) Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması Lokelize abdominal ataklar Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu
Destekleyici Kriterler: 1. Ailesinde AAA bulunması 2. Etnik köken 3. Atakların 20 yaşından önce başlaması 4. Atağın ciddi yatak istirahat gerektirmesi 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arası semptom olmaması 7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı) 8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri 9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı 10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 major kriter veya; En az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Yalçinkaya ve Özen tarafından yapılan çalışmada AAA'da yeni tanı kriterleri gözden geçirilmiştir (Tablo 3) [66]. Bu çalışma Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısallık yaklaşımında eksiklikleri nedeniyle yapılmış olup, hastaların klinik tanı almasında kolaylık sağlamak amaçlanmıştır. Fransız AAA çalışma grubu Yalçinkaya ve ark. önerdiği 2 kriter değil 3 kriter esas alındığında spesifitenin arttığını göstermiştir.

Tablo 3: Yalçinkaya ve Özen'in önerdiği yeni AAA tanı kriterleri

Kriter	Tanımlama
Ateş Aksiler	$>38^{\circ}\text{C}$, 6–72 saat boyunca, ≥ 3 atak
Karın ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥ 3 atak
Göğüs ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥ 3 atak
Artrit	6–72 saat boyunca, ≥ 3 atak, oligoartrit
Aile öyküsü	

5 kriterden en az ikisinin varlığı AAA tanısı olarak değerlendirilir.

2.1.10. Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skoring Sistemi

Ailevi Akdeniz Ateşinde Pras ve arkadaşları[67] ve Mor ve arkadaşları'nın[68] geliştirdiği 2 farklı skoring sistemi hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır.

Tablo 4: Pras ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru

Parametre	Özellik	Skor
Başlangıç Yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	1
	6-10	3
	<6	4
Aylık Atak Sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel Benzeri Eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2 veya kolşisine direnç	4

3-5 puan: Hafif, 6-8 puan: Orta, >9 puan: Ağır

Mor ve ark. tarafından geliştirilen şiddet skorlaması şiddetli ve şiddetli olmayan hastalığı ayırmak için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ($\geq 92\%$). Ayrıca bu skorlama sisteminin, kolşisin kullanımından önce yaşadığı atak sıklığını ve şiddetini hatırlamayan hastalarda kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir[68].

Tablo 5: Mor ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalık şiddet skoru

Kriterler
Tek atakta >1 bölge
Tüm hastalık boyunca >2 bölge
Remisyonu sağlamak için 2 mg/gün kolşisin tedavisi
Tüm hastalık boyunca ≥ 2 plöretik atak
Tüm hastalık boyunca ≥ 2 erizipel benzeri eritem atakları
Başlangıç yaşı ≤ 10 yaş

≤ 1 kriter hafif hastalığı, 2 kriter orta düzey hastalığı, ≥ 3 kriter şiddetli hastalığı gösterir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin de içinde olduğu dört majör herediter tekrarlayan ateş sendromları ile ilişkili 2010-2011 yılları arasında Fransa, İtalya, Hollanda, Almanya, İngiltere ve Türkiye dahil olmak üzere altı ülkenin oluşturduğu PRINTO/EUROFEVER bilgi dağarcığı oluşturularak "Otoenflamatuar Hastalıkların Aktivite İndeks Validasyonu" (AİDAİ) yayınlanmıştır. AIDAI skoru sayesinde FMF, MKD, TRAPS, CAPS'deki hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde geçerli ve basit bir araç oluşturmuştur. AIDAI skorunun klinik kullanımı kolaydır ve klinik çalışmalarda standart etkinlik ölçüsü olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir[69].

Hasta Adı Soyadı:				Yaş:		Ay:		Yıl:					
Otoinflamatuvar Hastalıkla İlişkili Semptomlar													
Günler	Ateş≥38C	Genel Semptomlar	Karın Ağrısı	Bulantı/ Kusma	İshal	Baş ağrısı	Göğüs Ağrısı	Ağrılı LAP	Artralji veya miyalji	Artrit	Göz Semptomları	Cilt Döküntüsü	Ağrı Kesici İlaç Alımı
Skorlar	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
1													
2													
3													
4													
5													
...													
31													

Tablo 6: AİDAİ Aylık Değerlendirme Formu

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi; karın ağrısı nedeniyle akut apandisit, renal kolik, intermittan porfiri, kolelitiazis, rekürren piyelonefrit, rekürren kolesistit , ince barsak obstrüksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık, rekürren pankreatit, peptik ülser, ovulasyon veya menstruasyon ağrısı, rekürren hemolitik ataklar, orak hücreli anemi, abdominal epilepsi, Herediter anjioödem, Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit ile karışabilir.

Behçet Hastalığı ülkemizde AAA gibi yüksek prevalansa sahip bir hastalıktır. 1937 yılında Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Kliniğinde oral-genital ülserler, üveit ön planda olmakla birlikte birçok sistemi etkilemektedir. Sıklıkla genç erişkin döneminde görülmekte birlikte çocuklarda da vakalara rastlanmaktadır. Karın ağrısı, eklem ağrısı gibi inflamasyon sonucu meydana gelen semptomların olması nedeniyle AAA ayırıcı tanısında yer almaktadır. Ayrıca AAA-Behçet Hastalığı birlikteliği de görülmektedir. Tanıda HLA doku antijenleri (HLA-B) ve paterji testi yardımcı olmaktadır[70].

Artrit atakları nedeni ile akut romatizmal ateş, Reiter sendromu, spondiloartropatiler, sarkoidoz, juvenil idiyopatik artrit, gut ve septik artrit ile karışabilir. Ayrıca göğüs ağrısı nedeni ile plörit, pnömoni, tekrarlayan pulmoner emboli, perikardit ile karışabilir.

Ailevi Akdeniz Ateşi ayırıcı tanısında inflamatuvar ataklarla ve tekrarlayıcı ateşle seyreden Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit Sendromu(PFAPA), Hiperimmünglobülinemi D Sendromu (HIDS), Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Kryopyrin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)(Ailesel soğuk otoimmün sendrom, Muckle Wells sendromu, Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık/Kronik İnfanitil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendrom) gibi periyodik ateş sendromları da dışlanmalıdır.

Tablo 7: AAA Hastalarında Semptomlara Göre Ayırıcı Tanı

Febril Ataklar:	Abdominal Ataklar:
PFAPA HIDS TRAPS CAPS Febril Nötropeni Enfeksiyolar(sıtma) Lenfoma	Apendisit Divertikülit Böbrek Taş Hastalığı Peptik Hastalık Tekrarlayan Pylonefrit Pelvik İnflamatuvar Hastalık Menstrasyon Ağrısı Kolesistit Ülseratif Kolit Behçet Hastalığı Orak hücreli anemi Porfiri Abdominal Epilepsi
Eklem Atakları:	Göğüs Atakları:
Septik Artrit Juvenil Romatoid Artrit Akut Eklem Romatizması Behçet Hastalığı Reiter Hastalığı Spondiloartropatiler Gut, pseüdogut	Pnömoni Pulmoner Emboli Enfeksiyöz, idiyopatik, otoimmün perikardit/Plörit
Skrotal Ataklar:	
Testis Torsiyonu Epididimit/ Orşit Behçet Hastalığı	

2.1.12. Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında tedavinin amacı; atakların tedavisi, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması, ataklar arası periyotta inflamasyonun baskılanması ve AAA'ya sekonder gelişebilecek amiloidozun önlenmesidir.

Kolşisin, Özkan ve Goldfinger tarafından 1972 de tanımlandığından beri AAA' nın ana tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır[71].

Kolşisin:

Kolşisin, 1972 yılında Özkan ve Goldfinger tarafından etkinliğinin gösterilmesinden beri AAA tedavisinin temel ilacıdır. Çiğdem çiçeğinden elde edilen bir alkaloid olup; tam olarak hangi mekanizma ile hastalıkta etkili olduğu hala net anlaşılamamıştır. Temelde mikrotübülleri hedef alır ve tubulin monomerlerine bağlanarak mikrotübül uzamasına engel olur[72].

AAA hastalarında pirin inflamasyonunu suprese ederek IL1-b indüklenmesine engel olan kolşisin, böylece atakların tekrarlamasını engellemekte ve uzun vadede de sublinik inflamasyonu baskılayarak; en korkulan komplikasyon olan amiloidoz gelişimine engel olmaktadır[73].

AAA tedavisinde kolşisin; 5 yaş altındaki çocuklarda günde 0.5 mg, 5-10 yaş arasında günde 0.5-1 mg, 10 yaştan büyük çocuklar ve erişkinlerde günde 1-1,5 mg önerilmektedir. Atak sıklığında artış ve/veya ataksız dönemde de akut faz yanıtı yüksekliği tespit edilirse doz erişkinlerde 3 mg/gün , çocuklarda ise 2 mg/gün'e çıkarılabilir[74].

Kolşisin genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri karın ağrısı, ishal ve mide bulantısıdır. İlacı tolere edemeyen hastalarda yavaş yavaş artırılarak etkili doza ulaşılabilir[75].

Kolşisin karaciğer tarafından metabolize edilir, safra yolları ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Kolşisinin bir diğer yan etkisi karaciğer enzimlerinde yükselme olup karaciğer enzim düzeyleri üst limitin iki katına çıktığında doz ayarlaması gerekmektedir[76]. Kreatinin klirensi de yakından izlenmelidir. GFR'de 25 mL/dk altındaki değerler vücutta kolşisin birikimine ve toksisiteye neden olabilir. Bir diğer önemli yan etki ise

ilerleyici kas güçsüzlüğü, yaygın miyalji ve kas enzimlerinde artış ile karakterize miyopatidir. Kolşisinin normal dozlarında nadir görülür, genellikle toksisite durumlarında karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle AST,ALT ile birlikte Kreatinin Kinaz (CK)'da belirli aralıklarla kontrol edilmelidir[77]. Kolşisin, terapötik aralıkta nadiren lökopeni , trombositopeni ve çok nadiren de aplastik anemiye sebep olabilir[77].

Hastaların yaklaşık %60'ı kolşisin tedavisine tam cevap verirken, %20- 30'u parsiyel cevap verir ve %5-10'u ise hiç cevap vermez. Tedaviye uyumsuzluk, tedavi başarısızlıklarının en önemli sebebidir. Etkili kolşisin dozu alan hastaların sadece %5'i devam eden aktif hastalık gösterir. Yalnızca uygun tedavi dozlarını aşan çok yüksek konsantrasyonlarda kolşisin, hücre bölünmesi sırasında mitozu inhibe edebilir. Bu nedenle, erkeklerde konsepsiyon öncesi veya kadınlarda hamilelik ve emzirme boyunca tedaviyi durdurmaya gerek yoktur[78].

Kolşisin direnci 'European league Against Rheumatism ' tarafından maksimum tolere edilen dozda ilaç kullanıp, ayda bir yada daha fazla atak geçirmek olarak tanımlanmıştır[79].

Ataksız dönemlerde CRP ve SAA seviyelerindeki yüksekliğin devam etmesi subklinik inflamasyonun bir işaretidir. Bu durum kolşisine yetersiz yanıt ve devam eden amiloidoz riski ile ilişkili bulunmuştur[80]. Ek olarak, kolşisin, eforla artan bacak ağrısı, uzun süreli miyozit veya artrit , vaskülit veya daha önceden gelişen amiloidoz gibi AAA'nın bazı belirtilerini kontrol etmede etkili değildir .

Anakinra:

Anakinra , rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 β ve IL-1 α 'nın yarışmalı olarak IL-1 reseptörüne bağlanmasını engeller. Günlük subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Kolşisine dirençli AAA hastalarında kullanımının etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Yara yeri enfeksiyonu ve interstisyel pnömoni gibi Anakinra'nın kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler bildirilmiştir[81, 82].

Canakinumab:

Rekombinant insan anti-IL-1 β monoklonal antikorudur. Yarı ömrü 21–28 gündür, bu nedenle her 4-8 haftada bir subkutan olarak uygulanabilir. Canakinumab 2016 yılında kolşisin dirençli AAA hastalarında kullanım onayı almıştır[81, 83]

Rilonacept:

Rilonacept ekstraselüler IL-1 α ve IL-1 β 'ya bağlanan ve IL-1 reseptör yolağını inhibe eden insan dimerik füzyon proteinidir. Haftalık enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. AAA hastalarında atak sıklığını azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir[82].

Tocilizumab:

Tocilizumab hem membrana bağlı hem de çözünür halde bulunan IL-6 reseptörlerine bağlanarak SAA genlerinin indüklenmesinde kritik bir rol oynayan pro-inflamatuar sitokinlerden biri olan IL-6 sinyal iletimini engeller. Bu nedenle klinikte, özellikle sekonder amiloidozu olan AAA hastalarında kullanılmaktadır. IL-6 reseptör antikor olan tocilizumabın akut faz reaktanlarının seviyesini düşürdüğü ve atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir ancak AA amiloidozda etkinliğini göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır[84, 85].

TNF alfa inhibitörleri:

İnfliksimumab, Adalimumab ve Etanercept TNF-alfa'yı antagonize ederek etki gösteren ilaçlardır. TNF alfa inhibitörleri, genellikle AAA'ya eşlik eden spondiloartropatisi veya inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda denenmiştir. AAA hastalarında kullanımına yönelik sistematik çalışmalar kısıtlıdır[86].

2.1.13. AAA Tedavi ve Takip Önerileri

EULAR (European League Against Rheumatism), 2015 yılında farklı ülkelerden tecrübeli uzmanların katılımıyla AAA'lı hastaların tedavisinde ve takibinde kullanılmak üzere 18 maddelik kanıta dayalı öneriler hazırlamıştır (Tablo 8)[87].

Tablo 8: EULAR 2015 AAA Tedavi Önerileri

Öneri	Öneri Gücü
1. İdeal olan; AAA tanısı ve tedavi başlangıcının AAA ilgili tecrübeli bir hekim tarafından yapılmasıdır.	D
2. AAA tedavisinin ana hedefi atakların tamamen kontrol altına alınması ve ataklar arasındaki subklinik inflamasyonun en az düzeye indirilmesidir.	C
3. Kolşisin tedavisi, klinik tanı konulduğunda en kısa zamanda başlanmalıdır.	A
4. Tolerans ve uyuma bağlı olarak kolşisin dozu, tek doz veya bölünmüş dozlar şeklinde uygulanabilir.	D
5. Sebat eden ataklar veya subklinik inflamasyon varlığında kolşisin dozunu arttırma endikasyonu vardır.	C
6. Maksimum tolere edilen kolşisin dozuna yanıt vermeyen uyumlu hastalar, yanıtız veya dirençli olarak kabul edilebilir; bu hastalarda alternatif biyolojik tedaviler endikedir.	B
7. AA amiloidoz varlığı, tolere edilebilen maksimum kolşisin dozuna çıkılarak ve gerektiğinde biyolojik ajanlar eklenerek tedavinin yoğunlaştırılmasını gerektirir.	C
8. Fiziksel veya duygusal stres dönemleri AAA ataklarını tetikleyebilir ve geçici olarak kolşisin dozunu arttırmak uygun olabilir.	D
9. Tedaviye yanıt, toksisite ve uyum her 6 ayda bir izlenmelidir.	D
10. Kolşisin ile tedavi edilen AAA'lı hastalarda karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir; karaciğer enzimleri normal üst sınırın iki katından daha yüksekse, kolşisin dozu azaltılmalı ve neden araştırılmalıdır.	D
11. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda toksisite riski çok yüksektir ve bu nedenle CK ile birlikte kolşisin toksisitesi belirtileri dikkatle izlenmeli ve buna göre kolşisin dozu azaltılmalıdır.	C
12. Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur ve yeterince şüphelenilmeli ve önlenmelidir.	C
13. Bir ataktan şüphelenirken, her zaman diğer olası nedenleri göz önünde bulundurun. Ataklar sırasında, normal kolşisin dozuna devam edin ve NSAİİ kullanın.	C
14. Kolşisin konsepsiyon, gebelik veya emzirme döneminde kesilmemelidir; mevcut kanıtlar amniyosentez yapılmasını doğrulamamaktadır.	C
15. Genel olarak, erkeklerin konsepsiyondan önce kolşisini kesmesi gerekmez; nadir vakalarda azoospermi veya oligosperminin kolşisin ile ilişkili olduğu kanıtlanmış ise geçici doz azaltımı veya kesilmesi gerekebilir.	C
16. AAA'lı bir hastada kronik artrit tedavisinde, DMARD, intra-artiküler steroid enjeksiyonları veya biyolojik ilaçlar gibi ek ilaçlara ihtiyaç duyabilir.	C
17. Uzun süren febril miyaljide, glukokortikoidler semptomların düzelmesine yol açar; NSAİİ ve IL-1 blokörleri de bir tedavi seçeneği olabilir. Egzersizle artan bacak ağrısının tedavisinde NSAİİ önerilmektedir.	C
18. Beş yıldan uzun süreli atağı olmayan ve akut faz reaktanları yükselmeyen stabil bir hastada uzman konsültasyonunun alınması ve sürekli takip şartıyla doz azaltımı düşünülebilir.	D

2.2 ISI ŞOK PROTEİNLERİ

2.2.1. Tanım

İlk olarak 1962 yılında F. Ritossa tarafından keşfedilen Isı Şok Proteinleri (HSP), *Drosophila Melanogaster* (sirke sineği) tükrük bezi hücrelerindeki kromozomal kümelenmelerde tariflenmiştir[88]. Daha sonra yapılan birçok çalışmada, HSP'nin filogenetik olarak prokaryotlar, mayalar ve bitkilerden ökaryotlara kadar tüm organizmalarda bulunduğu gösterilmiştir[89].

HSP'ler, stres veya yüksek sıcaklığa yanıt olarak hücrel proteinlerin denatürasyonunu veya açılmasını tersine çevirme veya engelleme işlevi gören bir protein grubudur. Geleneksel olarak HSP'ler, hücrelerdeki fizyolojik ve koruyucu rolleri nedeniyle moleküler şaperonlar olarak da bilinirler. Hücreler aşırı sıcaklık, anoksi, hipoksi, ağır metaller, ilaçlar, stres veya protein denatürasyonunu indükleyebilecek diğer kimyasal ajanlar gibi homeostatik zorluklara maruz kaldıklarında protein katlanmasını ve diğer proteinlerin doğal yapılarının ve işlevlerinin korunmasını kolaylaştırırlar [90, 91]. HSP'lerin sınıflandırılması temel olarak moleküler boyutlarına dayanmaktadır. Genellikle yedi ana aileye girerler: HSP110, HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 ve küçük HSPs (yaklaşık 15-30 kDa). [92]. Hücrel seviyede HSP'ler endoplazmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta günlük streslere cevap olarak düşük seviyelerde bulunurlar. İskemi, inflamasyon, ağır metaller maruziyet, çevresel stres, ısı şoku ve oksidanlar gibi faktörler HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında sayılabilir[93].

2.2.2. Isı şok proteini fonksiyonları

HSP'ler, strese veya yüksek sıcaklığa yanıt olarak hücrel proteinlerin denatürasyonunu veya açılmasını tersine çevirme veya engelleme işlevi gören bir protein grubudur. HSP'lerin işlevleri tam olarak anlaşılamasa da bazı HSP'lerin belirli işlevlerle ilgili olduğu gösterilmiştir.

HSP27 küçük HSP ailesinin bir üyesidir. Oksidatif stres durumlarında hücre içi glutasyonu artırıp demiri azaltarak reaktif oksijen türevlerini azaltıp antioksidan etki gösterir. Ayrıca HSP27, çeşitli yolları bloke ederek apoptozu önler ve aktin polimerizasyonunu uyararak hücre iskeletinin aktin yapısını düzenleyebilir[94, 95]. HSP60 öncelikle mitokondriyal matraste bulunur ve stres koşulları altında hasarlı proteinlerin yeniden katlanmasında mitokondriyal HSP70'e yardımcı olur[94]. HSP70 ailesi, hücrelerde en çok bulunan HSP'lerdir. HSP73'ün deneysel nefrotik sendromda tübüler geri emilim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. HSP72'nin iskemik böbrek hasarında kriyoprotektan bir protein olduğu bulunmuştur[94].

2.2.3. Isı şok proteinleri ve immünite

Isı şok proteinleri ve onların gen ürünleri, organizmada iyi derecede korunmuş sistemlerden biridir. Yapılan çalışmalarda, HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like-reseptörler (TLR) ve diğer reseptörlerle etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir. HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğer reseptörler için ligand görevi yaptıkları anlaşılmıştır[96].

Yapılan son çalışmalarda HSP'lerin; selektif kemokinler ve reseptörlerini, sitokinleri, akut faz proteinlerini, NK hücre reseptör ve moleküllerini, TLR sinyal yollarının akış yönünün değişmesini indükleyerek doğal immün sistemin 'tehlike sinyalleri' olduğu anlaşılmıştır. HSP'ler, antijen tanınmasında ve antijen sunan hücrelerin aktive edilmesinde görev alırlar, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. HSP70 virüs, bakteri ve tümör peptidlerine bağlanarak; HSP60 ise makrofajları ve dendritik hücreleri uyararak onları daha immünojenik hale getirmekte ve böylelikle immün sistem hücreleri tarafından daha iyi tanınmasını sağlamaktadır. Her iki ısı şok proteini TNF-alfa, IL-6 ve nitrik oksit ürünleri gibi inflamasyon mediatörlerinin sentezini indükler[97].

2.2.4. HSP 70

HSP ailesi içerisinde en çok çalışılan, en iyi korunan grup ve hücrede en sık bulunan tip HSP70'tir. HSP70, strese yanıt olarak salınan moleküler bir şaperondur. Stres durumlarında HSP70, protein substratlarına bağlanır ve koşullar düzelene kadar onları denatürasyona veya agregasyona karşı stabilize eder[98]. Stres durumlarındaki bu fonksiyonuna ek olarak HSP70'in normal büyüme sırasında yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasına, proteinlerin hücre içi transportuna, istenmeyen proteinlerin bozunmasına yardımcı olmak gibi birçok fonksiyonu vardır. Böylece, bu şaperon hem normal hem de stres koşullarında proteinlerin kalite kontrolünü ve devrini kontrol ederek protein homeostazını geniş ölçüde şekillendirir[99, 100]. Hücresel kompartmanlar içine proteinlerin taşınması, sitozol, mitokondri ve endoplazmik retikulumda proteinlerin katlanması, stabil olmayan proteinlerin yıkımı, protein komplekslerinin bozulması, düzenleyici proteinlerin kontrolü, hatalı katlanmış proteinlerin geri katlanması, mitokondri içine öncü proteinlerin translokasyonu HSP70'in bazı önemli fonksiyonları arasında sayılabilir[101].

Son yıllarda HSP70 ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Artmış HSP70 düzeylerinin tümör hücrelerinin büyümesi ve migrasyonunda rolü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalarda HSP70'in hepatoselüler karsinomda [102], prostat kanserinde [103], özofagus adenokarsinomunda [104], kolorektal karsinomda lenf nodu metastazı [105], akciğer , over ve meme kanserlerinde [106] potansiyel bir tanısal belirteç olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada HSP70'in beyinde nöbet ve serebral iskemi gibi patolojik durumlarda indüklendiği gösterilmiştir[107]. HSP70 düzeyinin idrar yolu enfeksiyonunda da arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur[108]. İdrar HSP70 düzeyleri renal hasar ile giden hastalıklarda da yüksek bulunmuştur[109].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın türü ve izin

Bu çalışma; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tek merkezli ve prospektif olarak planlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Akademik Kurulu'nun 18.10.2018 tarihli toplantısında alınan onay doğrultusunda yürütüldü. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.08.2019 tarihinde 311166 numaralı karar ile etik kurul onayı alındı (Ek 2).

3.2. Hasta seçimi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı ile takipli, 01.05.2019-01.01.2020 tarihleri arasında, 18 yaşının altında toplam 119 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları incelendiğinde 91'inin SAA düzeyinin normal ve 28'inin yüksek olduğu görüldü.

Herhangi bir sistemik bir rahatsızlığı olmayan, sürekli kullandığı ilacı olmayan ve son 1 hafta içerisinde enfeksiyon geçirmemiş, 18 yaşının altındaki 47 çocuk gönüllü olarak çalışmaya alınarak kontrol grubu oldu. Hasta ve kontrol grubundan birer tüp idrar örneği alınarak -80°C'de muhafaza edildi ve idrarda HSP70 çalışıldı.

Hasta grubundaki çocukların özellikleri 'Takip Formu' ile kayıt altına alındı (Ek 3). Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların ve kontrol grubunun ebeveynlerine “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatılarak yazılı olarak onamları alındı (Ek 4).

Kontrol grubundaki çocukların yaş ve cinsiyetleri kayıt altına alınırken; hasta grubundaki çocukların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, tanı yaşı, hastalık süresi, genetik analiz sonucu, kullandığı ilaçlar, son 1 yıldaki atak sayısı, SAA sonucu, eşlik eden hastalık bilgileri kayıt altına alındı.

3.3. Laboratuvar yöntemleri

Hasta ve kontrol grubunun idrar örnekleri alındıktan sonra çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 °C de saklandı. Hasta grubu ve kontrol grubu idrar örneklerinde HSP70, tek bir hekim tarafından ELISA tekniği kullanılarak çalışıldı. HSP70 düzeyleri ng/ml, SAA düzeyleri mg/dL olarak birimlendirildi.

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney-U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

3.5. Mali kaynak

Araştırmaya ait tüm giderler araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Tel Hashomer tanı kriterlerini karşılayan AAA tanılı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji polikliniğinde takipli 18 yaşının altında toplam 119 hasta ve herhangi bir sistemik bir rahatsızlığı, sürekli kullandığı ilacı olmayan ve son 1 hafta içerisinde enfeksiyon geçirmemiş, 18 yaşının altındaki 47 sağlıklı kontrol dahil edildi. AAA hastalarının 91'inin SAA düzeyi normal ve 28'inin SAA düzeyi yüksek saptandı.

SAA düzeyi normal olan hasta grubunun 47'si kadın (%51.6), 44'ü erkek (%48.4) ve ortalama yaşları 12.2 ± 3.8 yıldır. SAA düzeyi yüksek olan hasta grubunun 17'si kadın (%60.7), 11'i erkek (%39.3) ve ortalama yaşları 13.6 ± 3.8 yıldır. Sağlıklı kontrol grubunun 16'sı kadın (%34), 31'i erkek (%66) ve ortalama yaşları 8.8 ± 4.0 yıldır. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplara göre yaş karşılaştırması

	SAA normal hasta (n=91)	SAA yüksek hasta (n=28)	Kontrol (n=47)	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	12.2±3.8	13.6±3.8	8.8±4.0	0.051

Tablo 10: Gruplara göre cinsiyet karşılaştırması

Cinsiyet	SAA normal hasta	SAA yüksek hasta	Kontrol	P
Kadın	47 (%51.6)	17 (%60.7)	16 (%34)	0.058
Erkek	44 (%48.4)	11 (%39.3)	31 (%66)	

SAA düzeyi normal olan hastaların ortalama izlem süresi 4.9 ± 3 yıl, SAA düzeyi yüksek olan hasta grubunda ortalama izlem süresi 6.7 ± 4.2 yıldır ve istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Hastaların son 1 yıldaki atak sayısı incelendiğinde; SAA düzeyi normal olan grupta son 1 yılda atak sayısı ortalama 0.3 ± 0.6 /yıl (ort:0.0), SAA düzeyi yüksek olan grupta ortalama 1.4 ± 1.4 /yıl (ort:11.0) idi. SAA düzeyi yüksek olan grupta yıllık atak sayısı, SAA düzeyi normal olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

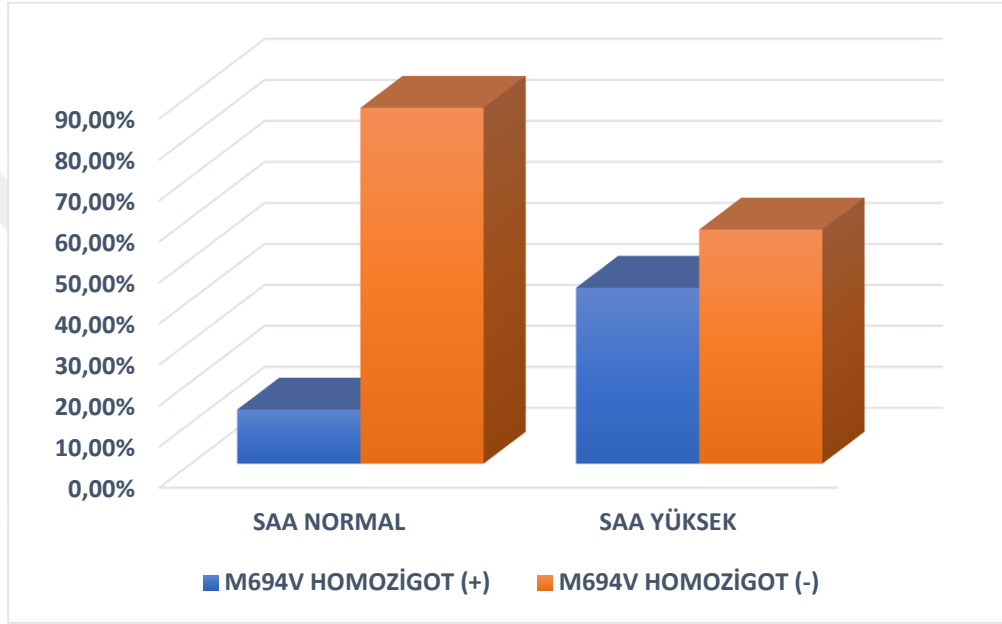
Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastaların MEFV mutasyon dağılımı aşağıda gösterilmektedir (Tablo 11). SAA düzeyi normal hastaların 47'si (%51.6) ve SAA düzeyi yüksek hastaların 23'ü (%82.1) olmak üzere toplam 119 hastanın 70'inde (%58.8) M694V mutasyonu pozitif saptandı.

Tablo 11: Hasta grubunda MEFV mutasyon dağılımı

MEFV Mutasyonu	SAA normal hastalar			SAA yüksek hastalar		
	Toplam	Homozigot	Heterozigot	Toplam	Homozigot	Heterozigot
M694V	47 (%51.6)	12	35	23 (%82.1)	12	11
R202Q	13 (%14.2)	1	12	4 (%14.2)	-	4
M680I	13 (%14.2)	-	13	3 (%10.7)	-	3
E148Q	19 (%20.8)	2	17	2 (%7.1)	-	2
P369S	1 (%1.0)	-	1	-	-	-
V726A	13 (%14.2)	1	12	2 (%7.1)	-	2
K695R	-	-	-	1 (%3.5)	-	1
A744S	2 (%2.1)	-	2	-	-	-
R761H	4 (%4.3)	-	4	--	-	-

SAA düzeyi normal olan hastalardan 12'si (%13.2), SAA düzeyi yüksek olan hastalardan 12'si (%42.9) M694V homozigot saptandı. SAA yüksek olan grupta M694V homozigot saptanma oranı, SAA normal olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Grafik 1: Hasta gruplarında M694V mutasyonu homozigotluk oranı grafiği



Mutasyon tipine göre değerlendirildiğinde; SAA düzeyi normal olan hastaların 14'ünde (%15.4) homozigot mutasyon, 46'sında (%50.5) heterozigot mutasyon, 24'ünde (%26.4) birleşik heterozigot mutasyon, 2'sinde (%2.2) üç alelde heterozigot mutasyon saptandı. 4 hastada (%4.4) genetik inceleme sonucunda mutasyon saptanmadı. 1 hastanın (%1.1) mutasyon sonucuna ulaşılamadı.

SAA düzeyi yüksek olan hastaların 12'sinde (%42.9) homozigot mutasyon, 7'sinde (%25.0) heterozigot mutasyon, 4'ünde (%14.3) birleşik heterozigot mutasyon, 3'ünde (%10.7) üç alelde heterozigot mutasyon saptandı. 1 hastada (%3.6) genetik inceleme sonucunda mutasyon saptanmadı. 1 hastanın (%3.6) mutasyon sonucuna ulaşılamadı.

SAA düzeyi yüksek olan grupta homozigot mutasyon oranı, SAA düzeyi normal olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SAA düzeyi yüksek olan grupta heterozigot mutasyon oranı, SAA düzeyi normal olan gruptan anlamlı (p

< 0.05) olarak daha düşüktü. SAA düzeyi normal ve yüksek olan grupta birleşik heterozigot mutasyon, üç alelde heterozigot mutasyon, negatif mutasyon oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan hastaların MEFV mutasyon tipine göre dağılımı aşağıda gösterilmektedir (Tablo 12).

Tablo 12: SAA normal ve SAA yüksek hastaların mutasyon tipine göre dağılımı

Mutasyon tipi	SAA normal hastalar		SAA yüksek hastalar	
	N	%	n	%
Homozigot	14	%15.4	12	%42.9
Heterozigot	46	%50.5	7	%25.0
Birleşik heterozigot	24	%26.4	4	%14.3
Üç alelde heterozigot	2	%2.2	3	%10.7
Negatif	4	%4.4	1	%3.6
Bilinmiyor	1	%1.1	1	%3.6

Hastaların ilaç kullanım durumu incelendiğinde SAA düzeyi normal grupta 78 hasta (%85.7) kolşisin kullanıyorken, 13 hasta (%14.3) ilaç kullanmıyordu. SAA düzeyi yüksek grupta 23 hasta (%82.1) sadece kolşisin kullanırken, 4 hasta (%14.3) kolşisine ek olarak Anti IL-1 ajan kullanıyordu, 1 hasta (%3.6) ilaç kullanmıyordu. SAA düzeyi yüksek olan grupta kolşisin direnci (anti-IL-1, anti-IL-6 veya anti-TNF-alfa kullanımı) oranı SAA normal olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13: SAA düzeyi normal ve yüksek olan hastaların ilaç kullanım durumu

	SAA normal hastalar		SAA yüksek hastalar	
	n	%	n	%
İlaç almıyor	13	14.3	1	3.6
Kolşisin	78	85.7	23	82.1
Kolşisin direnci	-	-	4	14.3

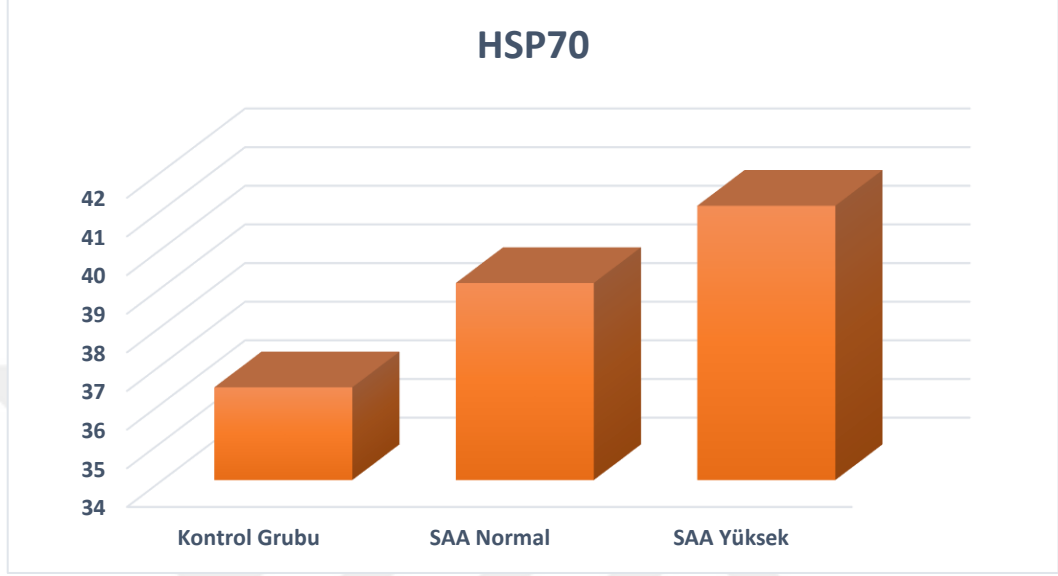
Çalışmamızda proteinüri saptanan hasta sayısı yeterli olmadığından sonuçlar karşılaştırılamadı. Proteinüri saptanan 6 hastanın 4'ünün SAA düzeyi normal, 2'sinin SAA düzeyi yüksekti ve idrar HSP70 değerleri ortalaması 33.64 ng/ml idi.

SAA düzeyi normal olan hasta grubunda idrar HSP70 değerleri ortalama 39.1 ± 9.7 ng/ml, SAA düzeyi yüksek olan hasta grubunda ortalama 41.1 ± 11.4 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise ortalama 36.4 ± 6.5 ng/ml saptandı. Kontrol grubu, SAA düzeyi normal ve SAA düzeyi yüksek olan grupta idrar HSP70 değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ortalama idrar Hsp70 değerlerinin karşılaştırılması

		SAA normal hastalar	SAA yüksek hastalar	Kontrol	P
HSP70 (ng/ml)	Ort $\pm$ ss	39.1 $\pm$ 9.7	41.1 $\pm$ 11.4	36.4 $\pm$ 6.5	0.228
	Medyan	35.1	38.8	35.1	

Grafik 2: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ortalama idrar Hsp70 değerlerinin grafiği



Çalışmaya dahil edilen toplamda 26 hasta homozigot mutasyona sahipti ve ortalama idrar HSP70 değeri 39.246 ng/ml idi. Heterozigot mutasyona sahip 53 hastanın ortalama idrar HSP70 değeri 40.103 ng/ml idi. Birleşik heterozigot mutasyona sahip 28 hastanın ortalama idrar HSP70 değeri 39.968 ng/ml idi. 3 alelde heterozigot mutasyona sahip 5 hastanın ortalama idrar HSP70 değeri 34.577 ng/ml idi. Mutasyon tipine göre idrar HSP70 değerleri karşılaştırıldığında homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve 3 alelde heterozigot mutasyona sahip grupların ortalama idrar HSP70 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), monogenik “periyodik ateş sendromları”nın en yaygın görülen tipidir. Tekrarlayan ateş atakları, steril peritonit, plevral ve perikardiyal inflamasyon, artrit ve/veya erizipel benzeri döküntü ile karakterize ataklarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır[1]. AAA hastalığının prognozunda en belirleyici olan renal amiloidozdur ve proteinüri ile kendini gösterir. Sıklığı etnik köken ve bazı çalışmalara göre gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir [6].

Serum Amiloid A (SAA), AA amiloidoziste depolanan fibröz proteinin prekürsör proteinidir. Akut faz belirleyicilerinden olan SAA, inflamasyona sekonder oluşan IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğer hücrelerinde sentezlenir ve kronik inflamatuvar uyarı ile yüksek değerlere ulaşır. Fakat serumda artmış olan SAA her zaman amiloidoza yol açmaz. Yani her kronik inflamasyon sonucu amiloidoz gelişmemektedir. Çünkü tek başına artmış SAA düzeyi amiloid depolanması için yeterli değildir. Amiloidoz gelişen hastalarda SAA’nın metabolize edilmesinde bir yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Ancak yetersizliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bunun iki olası nedeni olduğu düşünülmektedir. İlk görüşe göre, AA normalde monosit kaynaklı enzimlerin etkisi ile parçalanır ama amiloidoziste enzimatik defekt sonucu eriyemeyen AA molekülleri oluşur ve monosit kaynaklı enzimler tarafından yıkılamaz sonra da ekstraselüler alanda birikir. Bir diğer görüşe göre de AA molekülündeki genetik yapısal bir defekt sonucu makrofajlar tarafından yıkılmaya direnç oluşmakta ve böylece yıkılamayan AA, dokularda birikerek amiloidoza neden olmaktadır[110, 111]. Yüksek SAA düzeyleri sekonder amiloidozdan sorumlu tutulsa da sadece SAA veya SAA izoform ölçümleri ile hangi hastada amiloidoz gelişeceği kestirilemez. AA amiloidozda en sık biriken SAA1 izoformu olsa da bu, normal insanlarda da en sık görülen izoformdur[112, 113].

SAA düzeyinin arttığı kronik inflamatuvar hastalıkların başında Romatoid artrit, Ailevi Akdeniz Ateşi, juvenil idiyopatik artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Behçet hastalığı ve Crohn hastalığı gelir ve artan SAA düzeyi amiloidozdan sorumlu tutulur. Kronik inflamasyonla belirgin SAA artışı ve buna sekonder

amiloidoz görülmeyen iki kronik inflamatuvar durum ise ülseratif kolit ve sistemik lupus eritematozudur. Bu iki durumda önemli inflamatuvar aktiviteye rağmen, muhtemelen hastalığa yanıt olarak anormal sitokin üretimi nedeniyle SAA üretiminde göreceli bir eksiklik olduğu düşünülmektedir[114]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise aktif sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında SAA düzeyi, inaktif SLE hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesini belirlemekte potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir[124].

Subklinik inflamasyon son dönemlerde AAA hastalarında dikkat çeken bir konu haline gelmiştir. Atak dışı dönemde gerçekleşen bu inflamasyon amiloidoz gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Subklinik inflamasyon hiçbir klinik bulgu vermeksizin sadece akut faz belirteçlerinin yüksekliğiyle saptanabileceği gibi aynı zamanda normokrom normositer anemi, splenomegali, azalmış kemik dansitesi ve büyüme gelişme geriliğiyle de kendini gösterebilir. Diğer akut faz reaktanlarının aksine SAA, ataksız dönemde AAA hastalarının %30 ila %100'ünde yüksek kaldığından, AAA hastalarında subklinik inflamasyonun en iyi belirteci gibi görünmektedir[115, 116] Yapılan çalışmalarda yüksek CRP düzeyine sahip olmak ve ekson 10'da homozigot mutasyona sahip olmak, ataksız dönemlerde yüksek SAA ile ilişkilendirilmiştir[117].

HSP70, HSP ailesi içerisinde en çok çalışılan, en iyi korunan grup ve hücrede en sık bulunan tiptir. İnflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı gibi stres faktörleri ile ilişkili olarak düzeyi artan bir grup proteindir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle kronik inflamasyon durumlarındaki düzeyleri değerlendirilmiş ve yol göstericiliği tartışılmıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında Serum Amiloid A (SAA) düzeyi ile idrar ısı-şok proteini (Hsp70) düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladığımız çalışmamızda 91 SAA düzeyi normal AAA hastası, 28 SAA düzeyi yüksek AAA hastası ve 47 sağlıklı kontrol değerlendirildi. Daha önce yapılan çalışmalarda inflamasyon durumunda idrarda HSP70 düzeyinin yüksek saptanması nedeni ile idrar HSP70'in AAA hastalarında Serum Amiloid A (SAA) yüksekliği ile ilişkili olabileceği dolayısıyla hastalarda özellikle subklinik inflamasyon için ek gösterge olup olamayacağı araştırıldı. Yapılan diğer çalışmalarda inflamasyon

durumlarında artmış idrar HSP70 düzeyi saptanırken çalışmamızda kontrol grubu, SAA düzeyi normal ve SAA düzeyi yüksek olan grupta idrar HSP70 değeri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürde AAA hastalarında SAA düzeyi ile idrar HSP 70 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışma bulunamadığından sonuçlarımızla karşılaştırma yapılamadı.

2018 yılında Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Dr. Eren Yıldız tarafından Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı pediatrik hastalarda idrarda HSP 70 protein düzeyi ve idrar HSP 70/kreatinin oranının değerlendirilmesi amacıyla yapılan tez çalışmasında 55 pediatrik AAA hastası ve 46 sağlıklı kontrolle çalışılmış ve hasta grubun idrar HSP 70 değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunurken, iki grup arasında HSP 70/kreatinin değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamış. Çalışmanın sonucunda hasta grubunda idrar HSP 70 değerlerinin kontrol grubuna göre düşük saptanması kolşisin tedavisinin etkisine bağlanmıştır [123].

Behçet hastalarında ısı şok proteinlerinin çalışıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Üveit hastalarıyla yapılan bir çalışmada kronik inflamasyonun eşlik ettiği Behçet ve Sarkoidoz hastalarında anti-HSP70 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur[118]. Sahebari ve arkadaşları tarafından yapılan ve Behçet hastalığına bağlı üveit gelişen 53 hastanın değerlendirildiği çalışmada; üveiti olan Behçet hastalarında HSP-70 serum seviyeleri, idiyopatik üveiti olan ve üveiti olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur[119]. Birtas-Atesoglu ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada Behçet hastalarında HSP-70 ve anti-HSP-70'in serum değerleri sağlıklı gönüllülerdekinden daha yüksek olarak bulunmuştur[120].

Diyabet, artan inflamasyon, oksidasyon ve glikasyonu içeren bir hastalıktır. Shamaei-Tousi ve arkadaşları tarafından tip 1 veya tip 2 diyabetli 855 hasta üzerinde yapılan çalışmada, klinik olarak belirgin kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde HSP60'ın daha yüksek ortalama plazma seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir[121]. Yapılan başka birkaç çalışmada, tip 1 ve 2 diyabetli hastalarda HSP ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda şaperon

aktivitesindeki azalmanın ve diyabetik komplikasyonların başlamasının bu farklılığa neden olduğu düşünülmektedir[122].

Yılmaz ve arkadaşları tarafından idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan çocuklarda idrar HSP70/kreatinin oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada, İYE olan çocuklarda idrar HSP70/kreatinin oranı sağlıklı kontrol grubu, asemptomatik bakteriyel kontaminasyonu olan ve İYE dışı ateşli enfeksiyonu olan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Enfeksiyon tedavisi alan çocuklarda idrar HSP70/kreatinin değerleri önceki değerlerine göre anlamlı ölçüde düşüş göstermiştir[108]. Çalışma sonucunda, yüksek idrar HSP70/kreatinin oranlarının çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunun öngörülmesi için yüksek duyarlılık ve özgüllük ile yararlı bir biyobelirteç olabileceği ve İYE'yi diğer enfeksiyonlardan, bakteriyel kontaminasyondan ayırt etmekte yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Yine Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, Tip 1 Diabetes Mellituslu çocuklarda idrar HSP70/kreatinin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmış, bu verilerin renal hasarın bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür[109]. Çalışmamıza dahil edilen 119 AAA hastasının 6'sında proteinüri saptanmıştır. Proteinüri saptanan 6 hastanın 4'ünün SAA düzeyi normal, 2'sinin SAA düzeyi yüksekti ve idrar HSP70 değerleri ortalaması 33.64 ng/ml idi. Çalışmamızda proteinüri saptanan hasta sayısı yeterli olmadığından sonuçlar karşılaştırılamadı.

Mutasyon tipine göre idrar HSP70 değerleri karşılaştırıldığında homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve 3 alelde heterozigot mutasyona sahip grupların ortalama idrar HSP70 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

Hastaların toplamda sadece 4'ü atakta idi ve ortalama idrar HSP70 değerleri 36.36 ng/ml idi. Atak geçiren AAA hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak anlamlı bir karşılaştırma yapılamadı.

AAA'ndeki inflamatuvar süreçte rol alan makrofajlardaki NF- κ B 'nin anormal aktivasyonu birçok inflamatuvar hastalıkta aşırı proinflamatuvar sitokin ekspresyonuna yol açar. Çalışmalar Hsp70'in NF- κ B aktivitesini önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermekte. Çalışmaya dahil edilen 119 AAA tanılı hastanın 101'i kolşisin tedavisi alıyordu. Kolşisin AAA hastalarında pirin inflamasyonunu suprese ederek

inflatuar mediatörlerin indüklenmesine engel olmakta. Dolayısı ile kolşisin tedavisi altında atak dönemleri dışında inflamatar mediatörler artmadığı için inflamasyonu modüle eden Hsp70'in artışına neden olmayabilir. Atak döneminde olan hastalarda idrar Hsp70 çalışılması daha anlamlı sonuçlar verebilir.

Çalışma sonucunda AAA hastalarında SAA düzeyi ile idrar HSP70 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığından idrar HSP70 düzeyinin subklinik inflamasyon göstergesi olarak kullanılmasının mümkün olmadığını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda SAA düzeyi normal hastalar, SAA düzeyi yüksek olan hastalar ve kontrol grubu idrar HSP70 değeri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

SAA düzeyi yüksek olan grupta yıllık atak sayısı, SAA düzeyi normal olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların ortalama izlem süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen 119 AAA hastasında en sık saptanan mutasyon %58.8 ile M694V mutasyonu idi. SAA yüksek olan grupta M694V homozigot saptanma oranı, SAA normal olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.

Mutasyon tipine göre idrar HSP70 değerleri karşılaştırıldığında homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot ve 3 alelde heterozigot mutasyona sahip grupların ortalama idrar HSP70 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

SAA düzeyi yüksek olan grupta kolşisin direnci (anti-IL-1, anti-IL-6 veya anti-TNF-alfa kullanımı) oranı, SAA normal olan gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız AAA hastalarında SAA düzeyi ile idrar HSP70 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır, dolayısıyla bu konuda özellikle de daha fazla sayıda ataktaki AAA hastasında idrar HSP70 çalışılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ozen, S., I. Kone-Paut, and A. Gul, *Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments*. Semin Arthritis Rheum, 2017. 47(1): p. 115-120.
2. Habib, G. and U. Levinger, *Medical Cannabis in Treatment of Resistant Familial Mediterranean Fever*. Am J Case Rep, 2019. 20: p. 1340-1342.
3. Ozen, S., et al., *Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study*. J Rheumatol, 1998. 25(12): p. 2445-9.
4. Wu, J., et al., *Heat Shock Proteins and Cancer*. Trends Pharmacol Sci, 2017. 38(3): p. 226-256.
5. Chebotareva, N., I. Bobkova, and E. Shilov, *Heat shock proteins and kidney disease: perspectives of HSP therapy*. Cell Stress Chaperones, 2017. 22(3): p. 319-343.
6. Kucuk, A., et al., *Familial Mediterranean Fever*. Acta Medica (Hradec Kralove), 2014. 57(3): p. 97-104.
7. Ezra Sohar, M.D., et al., *Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature*. The American Journal of Medicine, 1967. 43(2): p. 227-253.
8. A BLUM, J.G., E SOHAR, S SHIBOLET, H HELLER, *Amyloidosis as the sole manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). Further evidence of its genetic nature*. Ann Intern Med, 1962. 57: p. 795.
9. Ugurlu, S., et al., *Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever*. Orphanet J Rare Dis, 2017. 12(1): p. 105.
10. TC, J. and M. H., *Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism*. Trans Assoc Am Physicians 1908. 23.
11. S., S., *Benign paroxysmal peritonitis*. Ann Intern Med, 1945. 13: p. 1-22.
12. H, M. and C. R., *La maladie periodique*. Sem Hop Paris 1952: p. 1062-70.
13. H, H., S. E., and S. L., *Familial Mediterranean fever*. AMA Arch Intern Med 1958. 102(1): p. 50-71.
14. SE, G., *Colchicine for familial Mediterranean fever*. N Engl J Med 1972. 287(25): p. 1302.
15. Consortium, T.I.F., *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever*. 1997. 90(4): p. 797-807.
16. Consortium, F.F., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nat Genet, 1997. 17(1): p. 25-31.
17. Tutar, E., et al., *Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease*. Heart, 2002. 87(6): p. 568-9.
18. Touitou, I., *The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations*. Eur J Hum Genet, 2001. 9(7): p. 473-83.
19. Sarkisian, T., et al., *Familial Mediterranean Fever in Armenian population*. Georgian Med News, 2008(156): p. 105-11.
20. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial mediterranean Fever in the world*. Arthritis Rheum, 2009. 61(10): p. 1447-53.
21. Cobankara, V., et al., *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): p. S27-30.

22. H., Ö., *Ailesel Akdeniz Ateşi*. . İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik hastalıklar, 2003. (34):63-6.
23. *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell*, 1997. 90(4): p. 797-807.
24. *A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet*, 1997. 17(1): p. 25-31.
25. Yilmaz, E., 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): p. 553-5.
26. Tunca, M., et al., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore)*, 2005. 84(1): p. 1-11.
27. Consortium, T.F.F., *Candidate gene for familial Mediteranean fever. Natur Genet*, 1997. 17: p. 25-31.
28. Chen, X., et al., *Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). Hum Mutat*, 1998. 11(6): p. 456-60.
29. Kone Paut, I., et al., *Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. Rheumatology (Oxford)*, 2000. 39(11): p. 1275-9.
30. Padeh, S., et al., *Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. J Rheumatol*, 2003. 30(1): p. 185-90.
31. Tekin, M., et al., *MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? Clin Genet*, 2000. 57(6): p. 430-4.
32. DL, K., *FMF: The genetics of inflammation. Hosp Prac* 1998. 33: p. 131-146.
33. Chae, J.J., et al., *The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(26): p. 9982-7.
34. Matzner, Y., et al., *Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. Blood*, 2000. 96(2): p. 727-31.
35. Chae, J.J., 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): p. 591-604.
36. Ozel, A.M., et al., *Familial Mediterranean fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. Dig Liver Dis*, 2000. 32(6): p. 504-9.
37. Dizdar, O., et al., *Macrophage inflammatory protein-1alpha: a link between innate immunity and familial Mediterranean fever? Cytokine*, 2007. 37(1): p. 92-5.
38. Direskeneli, H., et al., *Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. J Rheumatol*, 1999. 26(9): p. 1983-6.
39. Ö, K. and A. N., *Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi* 2006. 41: p. 9-17.
40. Padeh, S., *Periodic fever syndromes. Pediatr Clin North Am*, 2005. 52(2): p. 577-609, vii.
41. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Familial Mediterranean fever. Lancet*, 1998. 351(9103): p. 659-64.
42. Mor, A., R. Gal, and A. Livneh, *Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. Am J Gastroenterol*, 2003. 98(12): p. 2594-604.

43. Ozdogan, H., et al., *Vasculitis in familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1997. 24(2): p. 323-7.
44. C, K., *Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım*. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi 2003. 35: p. 1-6.
45. Ince, E., et al., *Arthritis in children with familial Mediterranean fever*. Rheumatol Int, 2002. 21(6): p. 213-7.
46. Buskila, D., et al., *Quality of life of patients with familial Mediterranean fever*. Clin Exp Rheumatol, 1997. 15(4): p. 355-60.
47. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature*. Am J Med, 1967. 43(2): p. 227-53.
48. Zimand, S., et al., *Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade*. Clin Exp Rheumatol, 1994. 12(1): p. 67-9.
49. Ertekin, V., et al., *Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases*. Rheumatol Int, 2005. 25(5): p. 398-400.
50. M, H., D. A, and K. H, *Familial Mediterranean Fever*. Shiraz E Medical Journal, 2006. 7: p. 1-18.
51. Langevitz, P., et al., *Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1994. 21(9): p. 1708-9.
52. Sachs, D., et al., *Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever* Rheumatology 1987. 26(2): p. 139-141.
53. Drenth, J.P. and J.W. van der Meer, *Hereditary periodic fever*. N Engl J Med, 2001. 345(24): p. 1748-57.
54. Zemer, D., et al., *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever*. N Engl J Med, 1986. 314(16): p. 1001-5.
55. Heller, H., et al., *Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character*. Arch Intern Med, 1961. 107: p. 539-50.
56. Capron, J., G. Grateau, and O. Steichen, *Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review*. Clin Exp Rheumatol, 2013. 31(3 Suppl 77): p. 127-32.
57. Livneh, A., et al., *Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever*. J Urol, 1994. 151(2): p. 431-2.
58. Moskovitz, B., M. Bolkier, and O. Nativ, *Acute orchitis in recurrent polyserositis*. J Pediatr Surg, 1995. 30(10): p. 1517-8.
59. Bakkaloglu, A., *Familial Mediterranean fever*. Pediatr Nephrol, 2003. 18(9): p. 853-9.
60. Shiohara, M., et al., *ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils*. Biochem Biophys Res Commun, 2002. 293(5): p. 1314-8.
61. Gang, N., et al., *Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1999. 26(4): p. 890-7.
62. S, U.-S., et al., *Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues: predominant localisation to the epithelium*. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 1998. 46: p. 1377-84.
63. S, H., *İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri*. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 2005. 43: p. 55-65.
64. Daniels, M., et al., *Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel*. Am J Med Genet, 1995. 55(3): p. 311-4.

65. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1997. 40(10): p. 1879-85.
66. Yalcinkaya, F., et al., *A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood*. Rheumatology (Oxford), 2009. 48(4): p. 395-8.
67. Pras E, L.A., Balow JE, et al., *Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever*. Am J Med Genet, 1998. 75(2): p. 216-219.
68. Mor, A., et al., *Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever*. Semi Arthritis Rheum 2005. 5.
69. al., M.P.e., *Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes*,. 2014: p. 2168–2173.
70. E, A. and P. FN, *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, 2011. 1: p. 65-73.
71. RBG, R., et al., *Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain*. Nature, 2004. 428(6979): p. 198–202.
72. SE, G., *Colchicine for Familial Mediterranean Fever*. New England Journal of Medicine, 1972. 287: p. 1302.
73. YH, P., et al., *Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS*. Nat immunol, 2016. 17(8): p. 914.
74. D, Z., et al., *Long- term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever*. Arthritis Rheum. 34(8), 1991: p. 973–7.
75. T, K., et al., *Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement*. Pediatrics, 2007.
76. C, C., et al., *Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: An update*. Current Drug Targets: Inflammation and Allergy. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005. 4: p. 117–24.
77. A, S., et al., *Update on colchicine*. Rheumatol, 2017. 57: p. i4-i11.
78. E, B.-C. and L. M, *Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview*. Ann Rheum Dis, 2003. 62: p. 916-919.
79. S, O., et al., *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever*. Ann Rheum Dis, 2016. 75: p. 644–51.
80. C, K., et al., *Acute phase response in familial Mediterranean fever*. Ann Rheum Dis, 2002. 61(1): p. 79-81.
81. M., A., *Familial Mediterranean fever, review of the literature*. Clin Rheumatol, 2017. 36(8): p. 1707-1713.
82. S, O., K.-P. I, and G. A, *Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments*. Semin Arthritis Rheum., 2017. Elsevier.
83. A, G., et al., *Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever*. Arthritis research & therapy, 2015. 17: p. 243.
84. Ugurlu S, H.A., Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H., *Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever*. . Orphanet J Rare Dis, 2017. 12(1): p. 105.
85. Hamanoue S, S.T., Hoshino J, et al., *Successful treatment with humanized anti– interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever*. . Mod Rheumatol, 2016. 26(4): p. 610-613.

86. Bilgen SA, K.L., Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al., *Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment.* . Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. , 2011. 17: p. 358-62.
87. Ozen S, D.E., Erer B, et al., *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever.* Ann Rheum Dis, 2016. 75(4): p. 644-651.
88. Milani V, N.E., Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, et al., *Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation.* Int J Hyperthermia 2002. 18: p. 563–75.
89. Rylander MN, F.Y., Bass J, Diller KR, *Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues.* Ann N Y Acad Sci, 2005. 1066: p. 222-242.
90. T. Liu, e.a., *Comprehensive review on the HSC70 functions, interactions with related molecules and involvement in clinical diseases and therapeutic potential.* Pharmacol. Ther., 2012. 136: p. 354-374.
91. A.J. Macario, E.C.d.M., *Molecular chaperones: multiple functions, pathologies, and potential applications.* Front. Biosci, 2007. 1: p. 2588-2600.
92. Rappa F., F.F., Zummo G., David S., Campanella C., Carini F., Tomasello G., Damiani P., Cappello F., de Macario E.C., et al., *HSP-molecular chaperones in cancer biogenesis and tumor therapy: An overview.* Anticancer Res., 2012. 32: p. 5139–5150.
93. Chaudiere J, F.I.R., *Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms.* Food Chem Toxicol, 1999. 37: p. 949-62.
94. Beck FX, N.W., Muller E, *Molecular chaperones in the kidney: Distribution, putative roles and regulation.* 279, 2000: p. 203–215.
95. Vidyasagar A, W.N., Djamali A, *Heat shock protein 27 (HSP27): Biomarker of disease and therapeutic target.* Fibrogenesis Tissue Repair, 2012. 5: p. 7.
96. Lehner T, W.Y., Whittall T, McGowan E, Kelly CG, Singh M, *Functional domains of HSP70 stimulate generation of cytokines and chemokines, maturation of dendritic cells and adjuvant activity.* Biochem Soc Trans, 2004. 32: p. 629–32.
97. Milani V, N.E., Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, et al., *Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation.* Int J Hyperthermia, 2002. 18: p. 563–75.
98. Mayer MP, B.B., *Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism.* Cell Mol Life Sci., 2005. 62: p. 670–684.
99. Schaffitzel E, R.S., Bukau B, Deuerling E, *Functional dissection of trigger factor and DnaK: interactions with nascent polypeptides and thermally denatured proteins.* Biol Chem., 2001. 382: p. 1235–1243.
100. Pratt WB, T.D., *Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery.* Exp Biol Med (Maywood) 2003. 228: p. 111–133.
101. Li CY, L.J., Ko YG, Kim JI, Seo JS., *Heat shock protein 70 inhibits apoptosis downstream of cytochrome c release and upstream of caspase-3 activation.* J Biol Chem, 2000. 275: p. 665-671.
102. Sakamoto, M., *Early HCC: diagnosis and molecular markers.* J. Gastroenterol, 2009. 44: p. 108-111.
103. Alan So, B.H., Richard Sowery, Martin Gleave, *The role of stress proteins in prostate cancer.* Curr. Genom, 2007. 8: p. 252-261.

104. H.K. Söderström, J.T.K., N. Oksala, T. Paavonen, L. Krogerus, J. Räsänen, T. Rantanen, *Overexpression of HSP27 and HSP70 is associated with decreased survival among patients with esophageal adenocarcinoma*. World J. Clin. Cases, 2019. 7: p. 260-269.
105. T.S. Hwang, H.S.H., H.K. Choi, Y.J. Lee, Y.-J. Kim, M.-Y. Han, Y.-M. Park, *Differential, stage-dependent expression of Hsp70, Hsp110 and Bcl-2 in colorectal cancer*. J. Gastroenterol. Hepatol, 2003. 18: p. 690-700.
106. N. Gupta, N.J., A. Surolia, A. Suri, *Heat shock protein 70-2 (HSP70-2) a novel cancer testis antigen that promotes growth of ovarian cancer*. Am. J. Cancer Res., 2017. 7: p. 1252-1269.
107. Hightower LE, G.P., *Selective release from cultured mammalian cells of heat-shock proteins that resemble gliaaxon transfer proteins*. J Cell Physiol, 1989. 138: p. 257-266.
108. Yilmaz A, e.a., *Urine heat shock protein 70 levels as a marker of urinary tract infection in children*. Pediatr Nephrol, 2016. 31: p. 1469-1476.
109. Yilmaz A, e.a., *“Higher urine heat shock protein 70/creatinine ratio in type 1 diabetes mellitus*. Ren Fail, 2016. 38: p. 404-410.
110. Büyükberber S, D.Ş., Örmeci N, *Amiloidozis ve gastrointestinal sistem tutulumu*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 1992. 12(5): p. 346-54.
111. Kyle R, G.P., editors., *Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases*. Mayo Clinic Proceedings, 1983.
112. Yamada T, K.-B.B., Liepnieks JJ, Benson M, *Fibril formation from recombinant human serum amyloid A*. Biochim Biophys Acta, 1994. 1226: p. 323-9.
113. Kluve-Beckerman B, L.J., Benson M, *Characterization of amyloid A protein in human secondary amyloidosis: the predominant deposition of serum amyloid A1* Biochim Biophys Acta, 1995. 1270: p. 81-6.
114. De Beer Fc, F.E., Hughes GRV, Mallya RK, Lanham JG, Pepys MB, *Serum Amyloid-A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis*. Lancet, 1982: p. 231-3.
115. (A. Duzova, A.B., N. Besbas, R. Topaloglu, S. Ozen, F. Ozaltin, Y. Basso, E. Yilmaz, *Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever*. Clin. Exp. Rheumatol, 2003. 21: p. 509-514.
116. H.J. Lachmann, B.S., T.U. Yavuzsen, D.R. Booth, S.E. Booth, A. Bybee, J.R. Gallimore, M. Soytürk, S. Akar, M. Tunca, P.N. Hawkins, *Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations* Rheumatology (Oxford), 2006. 45: p. 746-750.
117. Çakan, M.M.K., Şerife Gül MD; Tanatar, Ayşe MD; Sönmez, Hafize Emine MD; Ayaz, Nuray Aktay MD, *The Value of Serum Amyloid A Levels in Familial Mediterranean Fever to Identify Occult Inflammation During Asymptomatic Periods*. Journal of Clinical Rheumatology, 2021. 27(1): p. 1-4.
118. M D de Smet , A.R., *Circulating antibodies to inducible heat shock protein 70 in patients with uveitis*. Ocul Immunol Inflamm, 2001. 9: p. 85-92.
119. M. Sahebari, K.H., M. Mahmoudi, Z. Saremi, Z. Mirfeizi, *Diagnostic Yield of Heat Shock Protein 70 (HSP-70) and Anti-HSP-70 in Behcet-Induced Uveitis*. Human Immunology, 2013. 77: p. 476-481.

120. Birtas-Atesoglu E, I.N., Yavuz S, Ergun T, Direskeneli H., *Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HSP70 are elevated in Behcet's disease.* . Clin Exp Rheumatol, 2008. 26: p. 96– 8.
121. A. Shamaei-Tousi, J.W.S., R. Bin, et al., *Association between plasma levels of heat shock protein 60 and cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus.* Eur Heart J, 2006. 27: p. 1565-1570.
122. A. Jafarnejad, S.B., M. Nakhjavani, M. Hassan, S. Banasadegh, *The improvement effect of L-Lys as a chemical chaperone on STZ-induced diabetic rats, protein structure and function.* Diabetes Metab Res Rev, 2008. 24: p. 64-73.
123. Yıldız Eren, G.A.u., *Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda idrarda HSP 70 protein düzeyi ve idrar HSP 70/kreatinin oranının değerlendirilmesi* Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Tez Çalışması, 2018.
124. Cai-Mei Wang, Jin-Huan Deng, Guo-Fei Mao, B Yong-Ling He and Xiang Shi, *Serum Amyloid A: A Potential Biomarker Assessing Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus*, Med Sci Monit, 2020,26, DOI: 10.12659/MSM.923290

EK-3: Hasta değerlendirme formu

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ROMATOLOJİ BİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) HASTALARINDA KLİNİK,
LABORATUVAR BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
HASTA TAKİP FORMU

Ad-soyad:**Doęum tarihi/Yaş:****Fizik muayene:****Başvuru şikayeti:****Tanı yaşı:****Hastalık süresi:****Genetik sonucu:****Kullandığı ilaçlar:****Yıllık atak sayısı:****Serum Amiloid A (SAA) sonucu:****Eşlik eden hastalılar:**

EK-4: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu “**Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında Serum Amiloid A ile idrar ısı-şok proteini (Hsp70) düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**” başlıklı araştırma hakkında sizi bilgilendirmek ve onay vererseniz araştırmaya katılımınızı sağlamak için düzenlenmiş bir belgedir.

Bu araştırmayla Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında hastalık aktivitesi ve hastaların idrar ısı-şok proteini arasındaki ilişkinin belirlenmesi planlanmıştır. Hastaların rutin poliklinik kontrollerinde verdikleri idrar örnekleri alınarak idrar ısı-şok proteini çalışılacak ve serum amiloidi normal, yüksek hastalar ve sağlıklı çocuklarda sonuçlar karşılaştırılarak hastalık aktivitesi ve idrar ısı-şok proteini arasındaki ilişki değerlendirilecektir. Gönüllülerin kimlik ve iletişim bilgileri sorgulanmayacak, gönüllülerin maruz kalacağı risk veya rahatsızlıklar olmayacaktır.

Bu araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Gönüllü istediği zaman herhangi bir ceza ya da yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir ya da araştırmadan çekilebilir. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına erişebilir. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formuyla gönüllü söz konusu erişime onay vermektedir. Gönüllünün kimlik bilgileri istenmediğinden ilgili mevzuat gereğince gönüllünün kimlik bilgileri gizli kalacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçları açıklansa dahi gönüllülerin kimlik bilgileri gizli kalacaktır.

Gönüllü araştırma, kendi hakları ve araştırmayla ilgili herhangi bir advers olayla hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için Meltem Korkmaz Vural ile 00905368536288 numaralı telefondan temasa geçebilir.

Gönüllü katılımdan vazgeçmesi durumunda araştırmaya katılımı sona erdirilecektir. Araştırmaya katılması beklenen yaklaşık 300 gönüllü kişidir.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.”

“Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
İmzası:

Gönüllünün Velisinin
Adı-Soyadı:
İmzası:

Araştırmacının,
Adı-Soyadı:
İmzası:

