

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) HASTALARINDA SEMAFORİN 3A DÜZEYİ'NİN KOLŞİSİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeymanur ALA ENLİ

Ankara/2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA) HASTALARINDA SEMAFORİN 3A DÜZEYİ'NİN KOLŞİSİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeymanur ALA ENLİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Orhan KÜÇÜKŞAHİN

Ankara/2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalarında Semaforin 3a Düzeyinin Kolşisin Direnci İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Şeymanur ALA ENLİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Orhan KÜÇÜKŞAHİN

Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Rıza GÖKLER
Doç. Dr. Melahat DEMİRBİLEK
Dr. Öğr. Üyesi Esra KILIÇ CEYHAN

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta Uzmanlık Tezi derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN
Enstitü Müdürü

Bu tezin Tıpta Uzmanlık derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.
00.00.2021

Dr. Şeymanur ALA ENLİ

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimi sırasında üzerimde büyük emekleri olan verdikleri kıymetli eğitimle yetişmemde katkıları sonsuz olan saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman ERSOY'a, rotasyonunu yaptığım bilim dallarında bilgileriyle bizlere eğitim veren, iyi hekim olma yolunda bizlere örnek teşkil eden kıymetli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof.Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Prof.Dr. Oya TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof.Dr. Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Doç. Dr. Muhammed Bülent AKINCI'ya, Prof.Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR'a, Doç. Dr. Kamile SINAY' a, Dr. Öğretim Üyesi Salih BAŞER' e

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini sürekli yanımda hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Orhan KÜÇÜKŞAHİN'e

Sabrını esirgemeyerek tezimin hazırlanmasında her daim yol gösteren saygıdeğer Doç. Dr. Abdulsamet ERDEN'e, veri toplama aşamasında yardımcı olan başta Uz. Dr. Hakan APAYDIN olmak üzere kıymetli Romatoloji Kliniği'ne

Uz. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na ve beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza, birlikte yol yürüdüğüm asistan arkadaşlarıma

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim sevgili annem Emine ALA ve babam İhsan ALA'ya, hem yol arkadaşım hem de meslektaşım olarak her zaman arkamda olan sevgili eşim Dr.Kamil ENLİ'ye teşekkür ederim.

Şeymanur ALA ENLİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER ..... **i**
ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **v**
KISALTMALAR ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi 3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Genetik 3
2.1.4. Patogenez 4
2.1.5. Klinik 5
2.1.6. Komplikasyonlar 8
2.1.7. Laboratuvar Bulguları 8
2.1.8. AAA Tanı Kriterleri 8
2.1.9. AAA Hastalık Şiddet Skorlaması 10
2.1.10. AAA Tedavi Seçenekleri 12
2.1.10.1. Kolşisin 12
2.1.10.2. IL-1 Antagonistleri 15
2.2. Semaforinler Tanım ve Tarihçe 17
2.3. Semaforin ve AAA İlişkisi 18
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER **20**
3.1. Çalışma Yöntemi 20
3.2. Çalışma Grupları 20
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 21
3.4. Laboratuvar Ölçümleri 21
3.5. Verilerin Toplanması 21
3.6. İstatistiksel Analiz 22

Sayfa No:

4. BULGULAR 23
4.1. AAA Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve Semaforin 3a Düzeyleri 23
4.2. Kolşisin Dirençli Ve Kolşisin Duyarlı Grubun Demografik Özellikleri 23
4.3. Kolşisin Dirençli Ve Kolşisin Duyarlı Grubun Klinik Özellikleri 24
4.4. Kolşisin Dirençli ve Duyarlı Grubun Laboratuvar Özellikleri 28
4.5. AAA Hastalarında MEFV Mutasyon Durumu ve Semaforin 3a Düzeyi İlişkisi 30
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇLAR 39
7. KAYNAKLAR 41
8. EKLER 46
EK-1. Etik Kurulu Raporu 46
EK-2. Özgeçmiş 47

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalarında Semaforin 3a Düzeyi'nin Kolşisin Direnci İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Semaforin 3a molekülünün immün sistem regülasyonunda rol oynadığı, anti inflamatuar ve immunsupresif özellik gösterdiği düşünülmektedir. Daha önceki otoimmün hastalıklarda yapılan çalışamalarda, kandaki Semaforin 3a düzeyinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda amaç Semaforin 3a düzeyinin Kolşisin Direnci ile ilişkisini tespit edebilmektir. Bu amaçla tedavi altındaki Kolşisin Dirençli AAA Hastalarında, Kolşisin Yanıtlı AAA Hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda Semaforin 3a düzeyini saptamayı planlamaktayız.

Materyal ve Yöntem: Çalışmamıza Yıldırım Beyazıt Üniversitesi-Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Dahiliye ve Romatoloji polikliniklerine başvuran,18-70 yaş arasındaki, Tel Hashomer kriterlerine göre Ailesel Akdeniz Ateşi tanısını karşılayan, MEFV gen mutasyonu ile tanısı desteklenen AAA hastaları dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise Dahiliye-Romatoloji Polikliniğine başvuran, sistemik hastalığı olmayan, malignite ve otoimmun hastalık tanısı olmayan, kronik böbrek hastalığı olmayan, sigara kullanmayan, ilaç kullanımı olmayan 18-70 yaş arası gönüllü birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak, kabul edenlere ilgili form imzalatılarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hasta ve kontrol grubuna ait veriler hastane bilgi işlem birimi aracılığıyla romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, hastalar ile birebir görüşülerek edinilen anamnez ve muayene bilgileri ile oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri(yaş, cinsiyet), klinikopatolojik bilgileri (hastalık başlangıç yaşı, semptom başlangıç yaşı, aile öyküsü, klinik semptomlar, atak tetikleyici faktörler, atak sayısı/ay ve atak süresi) ve bilgi işlem birimi aracılığıyla takipleri sırasındaki laboratuar değerleri ile MEFV gen mutasyon analizleri tespit edilip kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların aldığı mevcut ve önceki tedaviler, ilaç dozları, ek hastalıkları, AAA ilişkili kronik hastalık varlığı, kolşisin yan etki durumu, biyolojik ajana geçiş nedeni, biyolojik ajan kesilme nedeni, hastalık şiddet skoru(ISSF) kayıt altına alınmıştır. Araştırmada laboratuvar parametrelerden tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, aminotransferazlar, eritrosit sedimentasyon hızı(sed), c-reaktif

protein(crp), fibrinojen, serum amiloid a, tam idrar tetkiki/spot idrar/24 saatlik idrarda proteinüri kullanıldı. Semaforin 3A düzeyi olarak Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza 78 kolşisin duyarlı ve 49 kolşisin dirençli olarak 127 AAA hastası ve 46 sağlıklı gönüllü dahil edildi. AAA hasta grubunun semaforin 3a düzeyi ortalama 49,88±15,72, kontrol grubunda ise 58,64±20,20 olarak bulunmuş ve AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. ($p<0,01$). Semaforin 3A düzeyi kolşisin duyarlı grupta 48.62 ng/ml ±16.94 ve kolşisin dirençli grupta ise 51.90 ng/ml ±13.47 olarak ölçüldü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Kolşisin dirençli hastalarda amiloidoz, kbh, renal transplantasyon varlığı ile proteinüri şiddeti ve ISSF skorunda artış görüldü.($p<0,05$) Proteinüri, amiloidoz, kronik böbrek hastalığı, renal transplantasyon ve ISSF skoru ve Semaforin 3a düzeyi arasında ilişki görülemedi. Kolşisin dirençli grupta artrit ve tanı anında proteinüri kliniği daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Kolşisin dirençli ve duyarlı grup arasında CRP, SAA, fibrinojen, sedimantasyon değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, WBC değeri kolşisin dirençli grupta daha düşük bulundu($p<0,05$). Genetik mutasyon analizi bilinen hastalar içerisinde kolşisin duyarlı grupta en sık görülen mutasyon 19 kişi(%24,4) ile M694V dışı tek mutasyon taşıyanlar olurken, kolşisin dirençli grupta ise 11 kişi ile (%22,4) M694V homozigot genetik oldu. Gruplar arasında mevcut mutasyon dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$). M694V Homozigot bireylerin semaforin 3a düzeyi ile MEFV mutasyonu bilinen diğer hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç: Tüm AAA hastalarının Semaforin 3a düzeyi, sağlıklı kontol grubuna göre düşük bulundu. Kolşisin dirençli ve kolşisin duyarlı AAA hastalarında ise Semaforin 3a düzeyleri arasında fark görülmedi. Semaforin 3a molekülünün AAA patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak kolşisin direnç mekanizması ile ilişkisini kanıtlamak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Kolşisin Direnci, Kolşisin Yanıtsızlığı, Semaforin 3A

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between Semaphorin 3a Level and Colchicine Resistance in Patients with Familial Mediterranean Fever

Objective: Semaphorin 3a molecule is thought to play a role in the regulation of the immune system and has anti-inflammatory and immunosuppressive properties. In previous studies of autoimmune diseases, it was determined that the level of Semaphorin 3a in the blood was lower than in healthy controls. The aim of our study is to determine the relationship between Semaphorin 3a level and Colchicine Resistance. For this purpose, we plan to determine the level of Semaphorin 3a in Colchicine-Resistant FMF Patients, Colchicine-Responsive FMF Patients, and healthy control group.

Materials and Methods: FMF patients aged 18-70 years, who comply with the diagnosis of Familial Mediterranean Fever according to Tel Hashomer criteria, whose diagnosis was supported by MEFV gene mutation, and who applied to Yıldırım Beyazıt University-Ankara Bilkent City Hospital General Internal Medicine and Rheumatology outpatient clinics were included in our study. The control group included volunteers between the ages of 18-70 who applied to the Internal Medicine-Rheumatology Polyclinic, without any systemic disease and a diagnosis of malignancy and autoimmune disease, without chronic kidney disease, non smoker and no drug use. The patients and control groups were included in the study by reading the informed consent form and having the consent form signed by those who accepted it. The data of the patient and control groups were created with the rheumatology outpatient clinic epicrisis, re-evaluation notes, anamnesis and examination information obtained by one-on-one interviews with the patients through the hospital data processing unit. Demographic information (age, gender), clinicopathological information (age of onset of disease, age of symptom onset, family history, clinical symptoms, triggering factors, number of attacks/months and duration of attacks) of the patient and control groups, and laboratory values during follow-up via the data processing unit. and MEFV gene mutation analyzes were detected and recorded. In addition, current and previous treatments, drug doses, additional diseases, presence of fmf-related chronic diseases, colchicine side effects, the reason for switching to a biological agent, the reason for discontinuation of the biological agent, and the disease severity score (ISSF) were recorded. In this study, laboratory parameters such as complete blood count,

liver and kidney function tests, aminotransferases, erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), fibrinogen, serum amyloid a, 24-hour urine proteinuria were used. Semaphorin 3A level was measured by Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: 127 FMF patients who had 78 colchicine responsive and 49 colchicine resistant, and 46 healthy volunteers were included to our study. The mean semaphorin 3a level in the FMF patient group was 49.88±15.72, while it was 58.64±20.20 in the control group, and it was statistically low in the FMF group. The semaphorin 3A level was measured as 48.62 ng/ml ±16.94 in the colchicine responsive group and 51.90 ng/ml ±13.47 in the colchicine resistant group, and the difference between the groups was not statistically significant ($p>0.05$). The presence of amyloidosis, CKD, renal transplantation, and the severity of proteinuria and ISSF scores were increased in colchicine-resistant patients ($p<0.05$). No correlation was observed between proteinuria, amyloidosis, chronic kidney disease, renal transplantation, ISSF score and Semaphorin 3a level. Arthritis and proteinuria at the time of diagnosis were higher in the colchicine resistant group ($p<0.05$). While no significant difference was found between the CRP, SAA, Fibrinogen and Sedimentation values between the colchicine resistant and responsive groups, the WBC value was found to be lower in the colchicine resistant group ($p<0.05$). Among the patients whose genetic mutation analysis is known, the most common mutation in the colchicine responsive group was 19 individuals (24.4%) carrying a single gene mutation other than M694V, while the colchicine resistant group had 11 (22.4%) M694V homozygous inheritance. A statistically significant difference was found between the groups in terms of mutation distribution ($p<0.05$). No statistically significant difference was found between semaphorin 3a level M694V homozygous patients and other patients with known MEFV mutation ($p>0.05$).

Conclusion: Semaphorin 3a level of all FMF patients was found to be lower than the healthy control group. There was no difference between Semaphorin 3a levels in colchicine resistant and colchicine responsive FMF patients. Semaphorin 3a molecule is thought to be effective in the pathogenesis of AAA. However, additional studies are needed to prove its relationship with colchicine resistance mechanism.

Keywords: Colchicine Resistance, Colchicine Unresponsiveness, Familial Mediterranean Fever, Semaphorin 3A

KISALTMALAR

AA Amiloidoz	Sekonder/İnflamasyon İlişkili Amiloidoz
AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
ALT	Alanin Aminotransferaz
AS	Ankilozan Spondilit
AST	Aspartat Aminotransferaz
CK	Kreatinin Kinaz
CRP	C-reaktif Protein
DAMP	Nonmicrobial Damage-Associated Molecular Patterns
ELE	Erizipel Benzeri Eritem
ESR	Sedimentasyon
EULAR	Avrupa Romatoloji Birliği
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası
INF-alfa	İnterferon Alfa
ISSF	Uluslararası Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalık Şiddet Skoru
KBH	Kronik Böbrek Hasarı
MEFV	Meditterian Fever Gen
NRP	Nörofilin
PAMP	Microbial Pathogen-Associated Molecular Patterns
PAN	Poliarteritis Nodosa
PFAPA	Periyodik Ateş Sendromu(Ateş aftöz stomatit farenjit ve adenit)
RA	Romatoid Artrit
Renal tx	Renal Transplantasyon
SAA	Serum amiloid A
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SED	Sedimentasyon
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TNF	Tümör Nekroz Faktör
WBC	Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. AAA patogenezinde inflamazom kompleksi 5
Şekil 2.2. AAA akut atakta bazı klinik bulgular 7
Şekil 2.3. Interlökin-1 antagonistleri 16
Şekil 2.4. Semaforinlerin patogenezi 17
Şekil 2.5. Semaforin 3a patogenezi 18

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. AAA genetik tanısında kullanılan mutasyonlar 4
Tablo 2.2. Tel hashomer tanı kriterleri 9
Tablo 2.3. Linveh ve arkadaşları tarafından önerilen AAA tanı kriterleri 10
Tablo 2 4. Tipik atak-inkomplet atak tanımı 10
Tablo 2.5. Pras ve mor skorlama sistemlerinin kriterleri 11
Tablo 2.6. Ailesel akdeniz ateşi için uluslararası hastalık şiddet skorlama sistemi .. 12
Tablo 4.1. AAA hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ve semaforin düzeyleri 23
Tablo 4.2. Kolşisin dirençli ve kolşisin duyarlı hasta grubunun demografik özellikleri 24
Tablo 4.3. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak klinik özellikleri 24
Tablo 4.4. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak sıklığı 25
Tablo 4.5. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak süresi 25
Tablo 4.6. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak tetikleyici özelliklerinin karşılaştırılması 25
Tablo 4.7. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun batın içi operasyon öyküsü 26
Tablo 4.8. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun proteinüri varlığı ve proteinüri miktarı 26
Tablo 4.9. Kolşisin dirençli ve duyarlı grupların kronik böbrek hastalığı-renal transplantasyon öyküsü 26
Tablo 4.10. Kolşisin dirençli ve duyarlı grupların kolşisin tedavi dozu 27
Tablo 4.11. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun hastalık şiddet skoru(ıssf) kıyaslaması 27
Tablo 4.12. Kolşisin dirençli ve duyarlı gruplarda aaa ilişkili hastalık varlığı 28
Tablo 4.13. Kolşisin dirençli ve duyarlı grupta laboratuvar özellikleri ve semaforin 3a düzeyi 28
Tablo 4.14. Hastalık şiddet skoru ile laboratuvar bulguları ve semaforin 3a düzeyi 29
Tablo 4.15. AAA komplikasyonlarının semaforin 3a düzeyi ile ilişkisi 29
Tablo 4.16. AAA hasta grubunda MEFV mutasyon dağılımı 30
Tablo 4.17. M694V homozigotluk ve semaforin 3a düzeyi ilişkisi 30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA) Dünya' da en sık görülen monogenetik herediter otoinflamatuar hastalık olup özellikle Türk, Ermeni, Kuzey Afrika**,** Yahudi Ve Arap kökenli bireylerde yaygın olarak görülmektedir. Hastalık genellikle otozomal resesif kalıtımda kabul edilip etkilenen bireylerde 16.kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geninde biallelik patojenik mutasyon görülmektedir (1,2). En sık görülen mutasyon %20 ile %65 arasında değişen yaygınlıkta görülen M694V gen mutasyonudur (3). Bu gen inflamatuar yanıtta ve İnterlökin-1 beta üretiminde rol oynayan İnflamazom işlevinin bir bileşeni olan Pirin proteinini kodlar ve Pirin proteini doğal bağışıklık sisteminde büyük rol oynar (4). AAA hastalarında pirin protein mutasyon sonucunda enfeksiyon ya da toksin etkisi olmasa bile inflamazom oluşumu sonrası; İnterlökin-1, İnterlökin-18 gibi mediyatörlerin salınımıyla gelişen inflamasyon yanıtı sonucu AAA ataklarının gelişir (5). Hastalığın kliniği tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, serozit, artrit atakları ile seyretmekte olup, zamanla kronik veya subklinik inflamasyon sonrası sekonder amiloidoz tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir.

Hastalığın temel tedavisi ise; atak sıklığı, şiddeti ve subklinik inflamasyonu azaltarak amiloidoza gidişi yavaştan kolşisindir. Ancak %5 kadar hastada; kolşisin direnci ve %2-%5 hastada ise gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kolşisin intoleransı görülebilir (6). En az 6 ay boyunca maksimum tolere edilebilen Kolşisin dozuna rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçiren kişiler kolşisin dirençli kabul edilir (7). Kolşisin direnci durumunda son kılavuzlar ışığında tedavide IL-1 inhibitörleri ikinci basamak tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkar (8,9).

Semaforinler birçok fizyolojik sistemin gelişiminde ve işlevinde rol oynayan geniş bir protein ailesidir. Bu protein ailesi salgılanan hücre yüzeyine ve zara bağlı proteinler içerir ve en önemli bölgesi Sema alanı adındaki yaklaşık 500 amino asitten oluşan, hücre dışı alanda bulunan kısımdır. Bu proteinler sinir, kardiyovasküler, immün, endokrin, hepatik, renal, üreme, solunum ve kas-iskelet sistemlerinin gelişimi ve çalışması sırasında hücrelerin şeklini ve hareketliliğini düzenleyen sinyal ligandları görevi görür aynı zamanda sema sinyali, bu sistemleri etkileyen hastalıklarla ve

kanserin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (10). Semaforinler 8 sınıfa ayrılır. Sınıf 1 ve 2 Semalar ve Sema 5c omurgasızlarda, sınıf 3-7 Semalar omurgalılarda, sınıf V Semalar virüslerde bulunur (11).

Suzuki ve arkadaşlarının yayınına göre; Semaforin 3a immün sistemin tüm basamaklarında etkin olduğunu göstermiştir. Semaforin 3a B Lenfosit, T Lenfosit, Dentritik Hücrelerden eksprese edilir ve özellikle timustan ve dolaşımdan inflamasyon alanına lenfosit migrasyonunda rol oynarlar. Semaforin 3a CD 72 ekspresyonunu arttırarak B Lenfosit proliferasyonunu azaltır, Makrofajlar ve T Lenfositler tarafından İnterferon Alfa(INF-Alfa) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) sekresyonunu azaltarak antiinflamatuvar ve immünsupresif özellik gösterirler (12,13). Son yıllarda yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıkların patogenezinde Semaforin 3a'nın önemi incelenmiştir. Semaforin 3a düzeyinin, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Sistemik Skleroz hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğu saptandı (14-16). Özellikle SLE'li hastalarda hastalık aktivitesi ve böbrek hasarının artmasıyla, Semaforin 3a düzeyinin azalması, hastalığın tedavisinde yeni bir terapötik hedef şansını doğurmuş olabilir (17). Literatürde Ailesel Akdeniz Ateşi Akut Atağı esnasında Semaforin 3a Düzeyinin remisyondaki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir (18). Ancak kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarında Semaforin 3a düzeyini tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda amaç semaforin 3a düzeyinin kolşisin direnci ile ilişkisini tespit edebilmektir. Bu amaçla tedavi altındaki kolşisin dirençli AAA hastalarında, kolşisin yanıtlı AAA hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda Semaforin 3a düzeyini saptamayı planlamaktayız. Semaforin 3a'nın kolşisin direnç patogenezi ile ilişkisi kanıtlanabilirse hastalığın tedavisinde ve kolşisin direncinin erken tanısında yeni odaklar geliştirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ailesel akdeniz ateşi tipik olarak kendi kendini sınırlayan ve tekrar eden ateş (genellikle 12-72 saat süren), poliserozit, artrit ve dermal bulguların eşlik ettiği yüksek akut faz reaktanlarının saptandığı ataklar şeklinde tanımlanabilir (19). Ailesel akdeniz ateşi ilk olarak Siegal tarafından 1945 yılında ‘‘benign paroksismal peritonitis’’ olarak tanımlanmıştır (20). 1955-1958 yıllarında Sohar ve Heller tarafından AAA ismi verilerek hastalığın ayrıntılı tanımlaması yapılmıştır ve 1961 yılında aynı grup, AAA’nın otozomal resesif kalıtım ile aktarıldığını bildirmiştir (21-23). 1972 yılında kolşisinin tedavide kullanılmasıyla AAA hastalığında etkinliği saptandı (24). 16. kromozomdaki MEFV geninin 1997 keşfi sonrası AAA hastalığı ile ilişkili bulunmuştur ve bu genin kodladığı pirin proteinin immün regülasyonda rol oynaması hastalık patogenezinin açığa kavuşturmuştur (1,25).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA) özellikle Akdeniz bölgesindeki toplulukları etkiler ve Türk, Ermeni, İtalyan, Kuzey Afrika, Yahudi Ve Arap kökenli bireylerde yaygın olarak görülmektedir (26). Türkiye’de yapılan bir çalışmada hastalık prevalansının 1/1000 olarak rapor edilmiş olup en sık orta-doğu anadolu (Sivas, Tokat), karadeniz bölgesinde tespit edilmiştir (27). Türkiye’de 100,000’in üzerinde AAA hastası bulunduğu düşünülmektedir ve taşıyıcılık oranı 1/5 olarak bildirilmiştir (28). İsrail ve Ermenistan’da ise prevalansı 1-2/1000 olarak bildirilen çalışmalar mevcuttur (29).

2.1.3. Genetik

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA) Dünya’da en sık görülen monogenetik herediter otoinflamatuar hastalık olup otozomal resesif kalıtıldığı kabul edilmiştir. 1997 yılında 16.kromozomun kısa kolunda yer alan (16p13.3) ve 10 eksondan oluşan MEFV (Mediterranean FeVer Gen) geni keşfedildi ve ilgili gende biallelik patolojik mutasyonların AAA ile ilişkisi saptandı (1). AAA ile ilişkili mutasyonların çoğu ekzon

2, 3, 5 ve 10 da bulunur. Ermeniler, Araplar, Yahudiler ve Türklerde görülen tipik FMF vakalarının %75 ini özellikle 5 temel kromozomal mutasyonun; ekson 10 daki V726A, M694V, M694I, M680I ve ekzon 2 deki E148Q oluşturduğu görüldü (30). Bu 4 etnik grupta en sık görülen mutasyon ise %20-65 arasında olan M694V mutasyonuydu. Özellikle M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde ise diğer MEFV gen mutasyonlarına kıyasla atak şiddeti-sıklığı, yüksek ateş, splenomegali artrit, erizipel benzeri eritem, sekonder amiloidoz gibi klinik bulgular daha şiddetli görülmektedir (31). Dolayısıyla M694V homozigot bireylerde hastalığı kontrol altına almak, atak sıklığı-şiddetini azaltmak amacıyla kullanılan kolşisin dozu daha fazladır. MEFV genindeki tek alleldeki mutasyon (MEFV heterozigot) bireylerin %95 inin asemptomatik olduğu bildirilmiş ancak bu bireylerde MEFV mutasyonu olmayanlara göre 6-8 kat AAA görülme riskinde artış saptanmıştır (32) (Tablo 2.1).

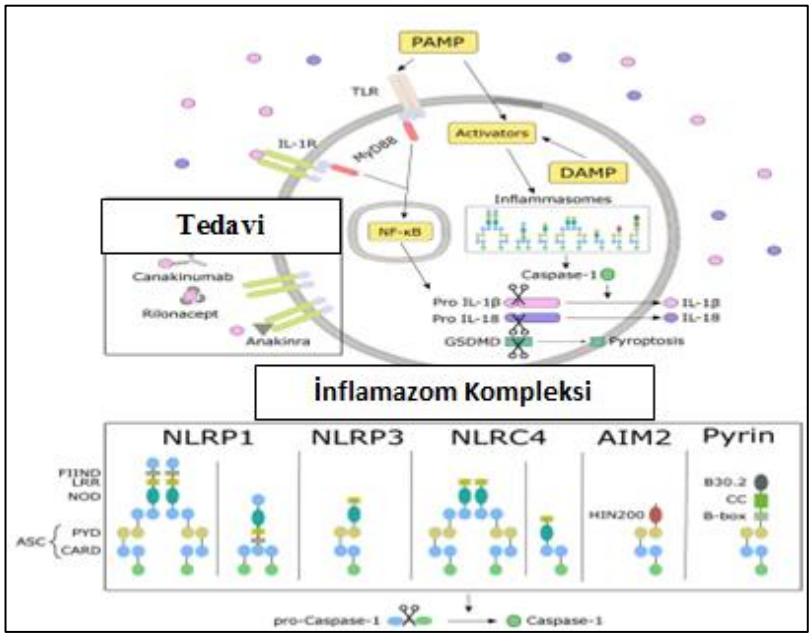
Tablo 2.1. AAA genetik tanısında kullanılan mutasyonlar (33)

	Patojenik Varyant	**Önemi Bilinmeyen**
Ekson 10	M694V	K695R
	V726A	
	M680I	
	M694I	
	R761H	
	A744S	
	I692del	
Ekson 2	E167D	E148Q
	T267I	
Ekson 3		P369S
Ekson 5		F479L
Ekson 9		I591 T

.1.4. Patogenez

Dünya'da en sık görülen sistemik otoinflamatuar herediter hastalık olan ailesel akdeniz ateşinde doğal immün yanıtta disregülasyon görülürken; otoimmün hastalık patogenezinde ise kazanılmış immün yanıtta hasar vardır ve otoantikor ilişkili mekanizmaya sahiptir. AAA ilişkili MEFV geninin 781 aminoasitlik pirin isimli proteini kodladığı, bu proteinin özellikle nötrofil, monosit, dendritik hücreler ve fibroblastlardan eksprese ediliği saptandı. Pirin proteini; inflamatuar yanıtta ve İnterlökin-1 beta üretiminde rol oynayan İnflamazom işlevinin bir bileşenidir ve doğal bağışıklık sisteminde büyük rol oynar (4). Hücre zarında bulunan eksojen(PAMP) ve endojen (DAMP) patojenleri algılayan reseptörler, inflamazom aktivitesine neden olur

ve MEFV mutasyonu olan hastalarda mutasyona uğrayan pirin proteini normal haline göre daha az fosforile edilir, prokaspazı kaspaz'a dönüştürür. Kaspaz molekülü pro IL-1beta ve pro IL-18 i aktif formalarına dönüştürerek inflamasyonu başlatır. AAA hastalarında mutasyon sonucunda enfeksiyon ya da toksin etkisi olmasa bile inflamazom oluşumuna; İnterlökin-1,İnterlökin-18 gibi mediyatörlerin salınımı sonrası gelişen kemotaksis ve nötrofili ile inflamasyon yanıtı sonucu AAA ataklarının gelişmesinde rol oynar (5).



Şekil 2.1. AAA patogenezinde inflamazom kompleksi (34)

2.1.5. Klinik

Ailesel akdeniz ateşi tipik olarak kendi kendini sınırlayan ve tekrar eden ateş (genellikle 12-72 saat süren),poliserozit(peritonit, plörit, perikardit) ,artrit ve dermal bulguların eşlik ettiği yüksek akut faz reaktanlarının saptandığı ataklar şeklinde tanımlanabilir (19). Ateş ve peritonit tüm etnik ve yaş gruplarında %90 oranında en sık görülen atak şeklidir (35). Atakların başlangıç yaşı genellikle çocukluk çağı olup %80-90'ı 20 yaş öncesinde semptomatik hale gelir (22). Ataklar ortalama 1-3 gün sürer ve kendi kendini sınırlayarak sona erer. Hastalar ataklar arasında asemptomatiktir ancak atak sıklığının ne olacağı hastadan hastaya göre değişir ve bazı hastalarda atakları tetikleyici faktörler tanımlanabilir; stres, egzersiz, menstrüasyon, araya giren enfeksiyonlar gibi.

Ateş: Genellikle 38-40^0 C bulan 12-72 saat süren, AAA ataklarının temel semptomlarındandır. Ancak kolşisin tedavisi sonrası hastalarda ateşsiz AAA atakları da görülebilir.

Peritonit: Karın ağrısı ve hassasiyet generalize olup, fizik muayenede defans, rebound, barsak seslerinde azalma gibi bulgular mevcuttur. Bu bulgular akut batın nedenleri ile karışabilir ve AAA hastalarının yaklaşık 3'te birinde apendektomi, kolesistektomi gibi operasyon öyküsü bulunmaktadır. Peritonit semptomları ise 12-72 saat arasında sekel bırakmaksızın geriler. Tekrarlayan peritonit atakları ise batın içi adezyonlara neden olur ve bu da ileus ve infertilite kliniği ile karşımıza çıkabilir.

Artrit: AAA hastalarının %50 den fazlasını etkileyen 3.en sık bulgudur ve özellikle çocukluk çağında görülme sıklığı artar. Sinovial ataklar ani başlangıçlı olup genellikle alt ekstremite büyük eklemleri (diz, ayak bileği, kalça) tutar ve eklemler ağrılı, şiş ve kızarıktır. Mevcut semptomlar 1-3 gün içinde pik yapar ve genellikle 1 hafta içerisinde geriler. Uzayan sinovial ataklarda zaman içerisinde kalıcı deformasyonlar, fonksiyonel kısıtlılık, osteoporoz veya aseptik nekroz gibi komplikasyonlar görülebilir.

Plevrit: Plevrit atakları hastaların %50'sinden azında görülmektedır ve genellikle tek taraflı, derin nefes almakla artan göğüs ağrısı ile ortaya çıkar. Hastanın etkilenen tarafta solunum sesleri azalmıştır ve akciğer grafisinde kostofrenik sinüste plevral sıvı görülebilir.

Perikardit: Hastaların %1-%2 inde görülür (36) ve retrosternal göğüs ağrısı, dispne gibi klinik bulgularla karşımıza çıkar. Kardiyak tamponat nadir de olsa görülebilir. Ekg de yaygın ST elevasyonu, ekoda perikardiyal efüzyon, akciğer grafisinde kardiyotorasik oranda artış bulguları tanımızı destekler niteliktedir.

Erizipel Benzeri Eritem(ELE): AAA ataklarının en sık deri bulgusu olup genellikle ayak bileği, ayak sırtı ve alt bacakta görülen kırmızı, sıcak, ağrılı ve sertleşmiş eritematöz lezyonlardır. İyileşme kendiliğinden olur ve antibiyotik kullanımı gerekmez.

Miyalji: Özellikle M694V mutasyonlularda daha sık olmak üzere, uzun süre ayakta durmakla veya egzersiz sonrası alt ekstremitede (bacak ve uyluk) görülen miyalji sıktır. Bu semptomlar ateş ile ilişkili olmayıp epizodik karakterde değildir ve

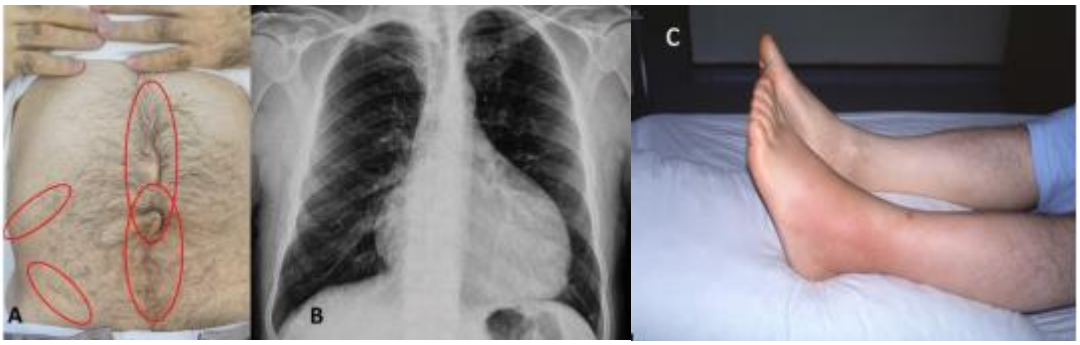
kolşisin tedavisi ile kontrol altına alınamaz. Dinlenme veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile gerilemektedir. Uzamış febril myalji ise kas tutulumun en ağır formudur ve ağır hastalık ile ilişkilendirilmiştir.8 haftaya kadar uzayabilen ağrılı miyalji atakları, yüksek akut faz reaktanları ancak normal serum kreatinin kinaz (CK) ve spesifik olmayan emg bulguları ile karşımıza çıkar.

- DiğerTutulumlar

AAA tanılı çocukların %2-%8 oranında tek taraflı, ağrılı ve şiş akut skrotum bulguları görülebilir (37). Kendi kendini sınırlayan ateş, baş ağrısı ve ense sertliği belirtileri ile seyreden aseptik menenjit(Mollaret's menenjit) olguları rapor edilmiştir (38).

- İlişkili Hastalıklar

Son çalışmalarda AAA hastalarında Henoch– Schönlein purpurası (HSP), poliarteritis nodosa (PAN), Behçet gibi vaskülitler, spondiloartropatiler, inflamatuvar barsak hastalıkları, glomerülonefritler, juvenil idiopatik artritler, PFAPA (periyodik ateş sendromu), cilt hastalıkları (egzama, kontakt dermatit) ve demiyelinizan beyin hastalığının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (39-43). Bu ilişkinin kaynağı net olarak bilinmese de AAA hastalarında bozulmuş inflamatuar yanıtın bu hastalıklara yatkınlık oluşturacağı düşünülüyor.



Şekil 2.2. AAA akut atakta bazı klinik bulgular; A) Peritonit atakları nedeniyle akut batın tablosu ile karışan tekrarlayan batın operasyonları sonucu skar dokusu olan hasta B) Atak esnasında masif perikardiyal effüzyon varlığı C) Erizipel Benzeri Eritem (ELE)-kırmızı artrit varlığı

2.1.6. Komplikasyonlar

AAA'nın uzun dönemde en mortal ve önemli komplikasyonu sekonder amiloidoz (AA Amiloidoz) gelişimidir. Renal amiloidoz gelişimi asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendrom kliniği ile karşımıza çıkabilir ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Amiloid birikimi dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem kalp, tiroid ve testislerde de görülebilir. Dalak ve karaciğer tutulumunda hepatosplenomegali, gastrointestinal tutulumda ise ishal ve malabsorbsiyon kliniği saptanabilir. Klasik AAA atağı bulguları saptanmayan ancak amiloidozis kliniği olan hastalar ''Fenotip 2'' olarak tanımlanmıştır. Bu fenotipin farklı çalışmalarda hastaların %2 sinden azını oluşturduğu, tanısında genetik analizin ve AA amiloidozise sebep olabilecek diğer kronik inflamatuar nedenlerin ekartasyonunun kullanılması gerektiği belirtilmiştir (19). AAA hastalarında amiloidoz gelişme riski için temel faktörler şu şekilde belirtilmiştir; erkek cinsiyet, artrit bulgusu, M694V homozigotluğu, tanıda gecikme ve ailede amiloidozis öyküsünün varlığı (44,45).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AAA Akut ataklarının kesin tanı koyduran bir test olmamakla birlikte, atak esnasında alınan kanda sistemik inflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP), serum amiloid a (SAA), eritrosit sedimentasyon hızı (SED), fibrinojen yüksek bulunur ve nötrofili hâkimiyetinde lökositoz eşlik eder. Atak döneminde yüksek olan ve Ataksız dönemde normal seviyeye gelen akut faz reaktanları AAA tanısını destekler. Ancak ataklar arası dönemde akut faz reaktanlarının yüksek saptanması subklinik inflamasyon varlığını göstermiş, bu durumun amiloidoz gelişme riski taşıdığı bulunmuştur (46).

2.1.8. AAA Tanı Kriterleri

AAA tanısı temel olarak klinik bulguların varlığı, atak sırasında inflamatuvar markerların yüksekliğinin tespiti, genetik analiz ve atakların kolşisin tedavisine yanıtı ile konulur. Tekrarlayan ateş ile birlikte serozit veya sinovitin eşlik ettiği, erizipel benzeri döküntüleri olan, akut batın nedeniyle tekrarlayan laparotomi öyküleri olan ancak altta neden bulunamayan, yakın akrabalarında AAA öyküsü olan, riskli etnik gruba mensup kişilerde AAA tanısından şüphelenmek gerekir. 1967 yılında

yayınlanan ve en sık kullanılan tanı kriterlerinden biri olan Tel-Hashomer tanı kriterleri; major klinik bulgular: tekrarlayan ateş ve serözit atakları, AA tip amiloidoz varlığı, kolşisin tedavisine yanıt verilmesi ve minör bulgular olan; tekrarlayan ateş atakları, erizipel benzeri eritem, ailede AAA öyküsü gibi kriterlere dayanmaktadır. Kesin tanısı 2 major kriter veya 1 major 2 minor kriter ile konulur (33). Linveh ve arkadaşları 1997'de mevcut tanı kriterine tipik atak, inkomplet atak ve destekleyici kriterler gibi ek diagnostik öğeler eklemiştir.

Linveh kriterlerinin sensitivite ve spesifitesi >%95 olarak değerlendirilmiştir (47). 2019 yılında pediatrik ve erişkin romatologlar tarafından geliştirilen otoinflamatuvar tekrarlayan ateş sendromları için sınıflandırma kriteri olarak adlandırılan Eurofever/PRINTO kriterlerinde ise klinik bulguların (artrit, göğüs ağrısı, karın ağrısı ve atakların 1-3 gün sürmesi) yanında ilk kez MEFV gen mutasyonunun varlığı kullanılmıştır. Ancak bu sınıflandırma kriteri MEFV heterozigot(monoallelik) bireylerde düşük sensitivite göstermiştir (48).

Tablo 2.2. Tel hashomer tanı kriterleri

Tel-Hashomer Kriterleri
Major Kriterler · Artrit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar · Predispozan bir hastalık olmaksızın AA amiloidoz · Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör Kriterler · Tekrarlayan ateşli epizodlar · Erizipel benzeri eritem · Birinci derece akrabada AAA öyküsü
Kesin Tanı: İki majör veya 1 majör ve 2 minör kriter Olası Tanı: Bir majör ve 1 minör kriter

Aaa Tanı Kriterleri

En az 1 major kriter veya 2 minör kriter veya 1 minör kriter ve 5 destekleyici kriter veya bir minör kriter ve destekleyici kriterlerden ilk 5 inin en az 4 tanesinin olması gereklidir.

Tablo 2.3. Linveh ve arkadaşları tarafından önerilen AAA tanı kriterleri (47)

MAJOR KRİTERLER	**Tipik Atak İle Birlikte** 1-Peritonit(Generalize) 2-Plörit(Tek Taraflı) Veya Perikardit 3-Monoartrit(Kalça, Diz, Ayak Bileği) 4-Tek Başına Ateş Varlığı
MİNÖR KRİTERLER	**Aşağıda Bulunan Bir Veya Daha Fazla Bölgedeki Inkomplet Atak İle Birlikte** 1-Karın 2-Göğüs 3-Eklem 4-Yorgunluk Sonrası Bacak Ağrısı 5-Kolşisine İyi Yanıt
DESTEKLEYİCİ KRİTERLER	1. Aile Öyküsüde Aaa Öyküsü 2. Uygun Etnik Köken 3. Hastalık Başlangıç Yaşının 20'nin Altında Olması Atağın Özellikleri; 4. Yatak İstirahati Gerektirecek Kadar Ağır Olması 5. Kendiliğinden Düzelmesi, 6. Belirtisiz Dönemler Olması 7. Beyaz Küre Sayımı, Eritrosit Sedimantasyon Hızı, Serum Amiloid A, Fibrinojen Testlerinden Herhangi Birinde Ya Da Birkaçında Geçici Enflamatuvar Yanıt Bulgularının Olması 8. Epizodik Proteinüri/ Hematüri 9. Patolojik Olarak Doğrulanmayan Apandisit Öyküsü, 10. Anne Baba Arasında Akrabalık Olması

Tablo 2 4. Tipik atak-inkomplet atak tanımı

TİPİK ATAK TANIMI	INKOMPLET ATAK TANIMI
1-Ağrılı serözit atakları 2-Tekrarlayan ataklar(3 ve daha fazla benzer atak) 2-Ateş varlığı(rectal 38 derece ve üzeri), 3-12 saat-3 gün arasında değişen süreli atak	1 Ateşin normal veya 38 derece altında olması 2. Normal atak süresinden daha kısa veya uzun süreli atak (6 saatten kısa ve 1 haftadan uzun olmamak şartıyla) 3.Karın ağrısı ataklarına peritonitisin eşlik etmediği klinik durum 4. Lokalize abdominal atak varlığı 5. AAA ataklarında beklenen bölgeler olan diz, kalça, ayak bileğini tutmayan artrit varlığı

2.1.9. AAA Hastalık Şiddet Skorlaması

Hastalık şiddet skorlama sistemleri teröpotik ve prognostik hedeflere ulaşabilirliği ölçmek açısından klinisyenlere objektif değerler sunar. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığından en sık kullanılan hastalık şiddet skorlama sistemi ilk olarak Pras ve arkadaşları (49), sonrasında da Mor ve arkadaşları (50) tarafından geliştirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda iki skorlama sistemi arasında istatistiksel olarak uyumsuzluk saptanmıştır (51). 2016 yılında klinisyenler tarafından oluşturulan bir

konsensus sonucunda ISSF(international severity scoring system for familial Mediterranean fever) adı verilen yeni bir skorlama sistemi geliştirildi. ISSF'nin diğer iki skorlama sistemine göre sensitivitesi ve spesitivitesi daha yüksek saptandı (52). Yüksek ISSF skoru olan hastaların yakın izlemi ve tedavi protokollerinin değiştirilmesi hastaları amiloidoz ve son dönem böbrek yetmezliğinden koruyabilir. Bizler de çalışmamızda hastalık şiddetini objektif biçimde göstermesi amacıyla ISSF skorlama sistemini kullandık.

Tablo 2.5. Pras ve mor skorlama sistemlerinin kriterleri

Pras ve arkadaşları tarafından oluşturulan skorlama sistemi kriterleri;	**Mor ve arkadaşları tarafından oluşturulan skorlama sistemi kriterleri;**
1-Hastalık başlangıç yaşı 6--4 puan 6-10----3 puan 11-20---2 puan 21-31---1 puan >31 yaş---0 puan	1-Tek atak esnasında >1 bölge tutulumu
2-Aylık atak sayısı >2----3 puan 1-2---2 puan <1---1 puan	2-Hastalığın seyri boyunca >2 bölge tutulumu
3-Artrit varlığı akut---2 puan uzun süreli---3 puan	3-Remisyon sağlamak için gereken kolşisin dozunun >2 mg/gün olması
4-Erizipel benzeri eritem(ELE)---2 puan	4-Hastalığın seyri sırasında >2 fazla plörotik atak varlığı
5-Amiloidoz varlığı---3 puan	5-Hastalığın seyri esnasında >2 fazla Erizipel benzeri eritem(ELE) varlığı
6-Kolşisin Dozu 1 mg/gün---1 puan 1,5 mg/gün---2 puan 2 mg/gün---3 puan >2 mg/gün---4 puan	6-Hastalık başlangıç yaşının 10 yaş ve altında olması
Şiddetli hastalık :≥9 puan Orta hastalık: 6-8 puan Hafif hastalık: 3-5 puan	Şiddetli hastalık ≥3 kriter; Orta hastalık= 2 kriter Hafif hastalık≤1 kriter

Tablo 2.6. Ailesel akdeniz ateşi için uluslararası hastalık şiddet skorlama sistemi (ISSF)

KRİTERLER	**PUAN**
1-Kronik sekel durumu **(**amiloidoz/büyüme geriliği/splenomegali/anemi dâhil)	**1**
2-Organ disfonksiyonu (AAA ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	**1**
3-Organ yetmezliği (AAA ilişkili kalp, böbrek vs.)	**1**
*****4a-Atakların sıklığı (Ayda ortalama 1-2)	**1**
*****4b-Atakların sıklığı (Ayda 2 den fazla)	**2**
5-Ataksız dönemde akut faz reaktanlarında (crp, sed, saa, fibrinojen) artış **(Son ataktan en az 2 hafta geçmiş olacak ve en az 1 ay arayla 2 kez ölçülmüş)**	**1**
6-Her atakta ikiden fazla bölgede tutulumun olması **(peritonit, perikardit, plörit, sinovit, erizipel benzeri lezyon, testis tutulumu, miyalji ve benzeri)**	**1**
7-Hastalık süresince ikiden fazla farklı atak olması **(izole ateş, peritonit, perikardit, plörit, sinovit, erizipel benzeri lezyon, testis tutulumu, miyalji ve benzeri)**	**1**
8-Atakların süresi **(Bir yılda en az 3 atağın 72 saatten uzun sürmesi)**	**1**
9-Egzersiz ilişkili bacak ağrısı **(diğer nedenler dışlanarak uzun süre ayakta durma ve/veya egzersiz sonrası ağrı)**	**1**
Skorlama; **Hafif Hastalık ≤2** **Orta Hastalık 2-5** **Ağır Hastalık ≥6** ***4A/4B Kriterlerin tanımına göre 0 veya 1 veya 2 puan verilebilir.**	**TOPLAM SKOR**

2.1.10. AAA Tedavi Seçenekleri

2.1.10.1. Kolşisin

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığındaki tedavinin temel amacı; atak sıklığını-sayısını-şiddetini azaltmak, ataklar arası dönemde kronik-subklinik inflamasyonu en aza indirmek, hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve uzun dönem komplikasyonları (AA amiloidoz-SDBY) engelleyebilmektir. Kolşisin, Güz Çiğdemi (Colchicum autumnale) bitkisinden elde edilen yağda çözünen bir alkaloid olup 1972 yılından bu yana AAA ataklarının temel tedavisinde kullanılmaktadır (53). Yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisinin atak sıklığını azalttığı (54) ve amiloidozise (55) gidişi engellediği belirtilmiştir. Etkinliği ve güvenirliği kanıtlanan kolşisin tedavisinin hastaya AAA

tanısı konur konmaz başlanması, şiddetli yan etki veya intolerans olmadıkça ömür boyu kullanılması önerilir. Kolşisinin temel etki mekanizması net olarak açığa kavuşmamış olsa da mikrotübül polimerizasyonunu,nötrofil kemotaksisini,adhezyon moleküllerini ve NLRP3 inflamazom işlevini inhibe ederek inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir (56). Ayrıca kolşisinin AAA ataklarında rol oynayan pirin-inflamazom aktivitesini baskıladığı, inflamasyona neden olan kaspaz-1 ve IL-1beta yı inhibe ettiği bulunmuştur (5).

Kolşisin 10 yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde 1-1,5 mg/gün şeklinde başlanabilir. Hastalar 3-6 ay boyunca takip edilir ve atak sıklığı, şiddeti, hasta toleransına göre doz gerekirse 0,5 mg/gün arttırılır ve maksimum 3mg/gün şeklinde kullanılır. Kolşisin karaciğerde sitokrom p450 enzimi tarafından metabolize edilir safra ve idrarla atılır. Kolşisinin biyoyararlanımı %24-%88 arasında değişmekle birlikte, eliminasyon yarı ömrü 20-40 saat arasında değişmektedir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği durumunda eliminasyon yarı ömrü uzar ve doz azaltmak gerekebilir.Böbrek yetmezliğinde net bir cut-off olmamakla birlikte gfr <%30 altında yarı doza düşürülmesi önerilir. İlaç dar bir teröpotik aralığa sahiptir ve erişkin hastalarda önerilen maksimum doz 3 mg/gün, pediatrik hastalarda ise 2 mg/gündür. Toksisitesi durumunda başta gastrointestinal belirtiler, sonrasında dehidratasyon, şok, akut böbrek hasarı, akut karaciğer yetmezliği, nöbet, pansitopeni, dissemine intravasküler koagülasyon ve multiorgan yetmezliği gelişir. Spesifik bir antidotu yoktur, destek tedavisi uygulanır, diyalizabl değildir o yüzden kolşisin toksisitesi yüksek mortalite ile ilişkilidir.

AAA hastalarının %5-10'u Kolşisin yanıtsız olup yaklaşık %2 ile %5'i ilacı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tolere edememektedir (6). En sık görülen gastrointestinal yan etkiler; ishal, karın ağrısı, kusma, hiperperistaltizm, kramp tır. Gastrointestinal yan etkileri en aza indirmek için önerilen kullanım şekli gün içi bölünmüş 2 doz şeklinde ilacı almaktır ve efektif doza ulaşana dek doz doz artırımının yavaş yapılması önerilir. %1 den daha az görülen diğer yan etkiler ise; kemik iliği supresyonu (lökopeni/pansitopeni) hepatotoksisite ve miyotoksisite bulunur. Hepatotoksisite ve miyotoksisite sitokrom 3A4 inhibitörü ilaçların (makrolidler, ketokonazol, ritonavir, verapamil, siklospori, statin) kullanımı ile artar. AST-ALT üst değerinin 2 katı ve üzerine çıktığında doz azaltılması önerilir. Miyopati açısından

hastaların serum CK seviyeleri kontrol edilmelidir. Yapılan bir çalışmaya göre uzun süreli kolşisin tedavisi gören erkeklerin %20'sinde azospermi ve anormal sperm penetrasyonu saptandı (57). Klinik olarak bu durumun saptanması sonrası geçiçi olarak kolşisin tedavisinin stoplanması ve anti IL-1 ajanlarla tedavi rejiminin değiştirilmesi önerilmektedir (58). Konsepsiyon, gebelik ve laktasyonda ise doz azaltılmasına ihtiyaç duyulmadan kolşisin tedavisinin devamlılığı önerilir. Gebelikte kolşisin tedavisine devam etmenin fetal anomalilere ya da abortusa yol açmadığı görülmüştür. Hatta kolşisin kullanımı sayesinde atak sıklığı ve şiddeti azaldığı için erken doğum veya abortus eylemleri de engellenebilir (7).

Maksimum ya da tolere edilen Kolşisin dozuna rağmen ataklar arasında yüksek akut faz reaktanlarına (CRP, SAA, Fibrinojen) sahip hastalar kolşisin dirençli olarak değerlendirilir ve amiloidoz gelişme riski yüksektir. Kolşisin tedavisinin bazı klinik durumlarda yetersiz kaldığı görülmüştür; egzersiz ilişkili bacak ağrısı, uzamış febril myalji, uzamış artrit atakları, vaskülit ve kolşisin tedavisi öncesi tanı almış amiloidozis (Tip 2 fenotip). Kolşisin direnci-yanıtsızlığı için birçok tanımlama mevcuttur. 2013 yılında bir grup romatoloji uzmanı tarafından önerilen tanım ise; maksimum tolere edilebilen kolşisin dozuna rağmen yılda 6 ve daha fazla veya 4-6 ay içerisinde 3 ve daha fazla AAA atağıdır (59). 2016 yılında Erden ve arkadaşları tarafından yapılan tanımlamada aşağıdaki 5 kriterden en az birini sağlayan hasta grubu kolşisin dirençli olarak kabul edilmiştir (60).

- 2 mg/gün kolşisin tedavisine rağmen her 3 ayda birden daha fazla atak olması
- Amiloidoz varlığı
- Steroid tedavisine ihtiyaç duyulan tekrarlayan uzamış febril myalji öyküsü
- İnatçı/uzun süreli artrit varlığı
- İnatçı/uzun süreli akut faz yüksekliği

2017 yılında Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) 'a göre en az 6 ay boyunca maksimum kolşisin dozuna rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçiren kişiler kolşisin dirençli kabul edilir (7). 2018 yılında Erden ve arkadaşları tarafından 11 farklı direnç tanımın değerlendirmesi yapılmış, çalışmaya kolşisin direnci nedeniyle IL-1 antagonist tedavisi başlanan 40 erişkin ve 20 pediatrik hasta dahil edilmiştir. Hastaların %95 ini kapsayan bir direnç tanımı elde edilmiştir; maksimum tolere edilen kolşisin

dozuna rağmen (2 mg/gün ve fazlası) her 3 ayda birden daha fazla atak geçirilmesi veya akut faz reaktanlarının (CRP, SED, SAA) en az ikisinde artış olması şeklinde tanımlanmıştır. İlgili tanıma amiloidozis varlığı eklenince hastaların %98,3'ü kolşisin direnci tanımını karşılamıştır (61). Kolşisin direnci olan bu hastalarda ikinci basamak tedavi için IL-1 İnhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır. AA amiloidozis saptanan hastalarda biyolojik ajanlara geçiş ile birlikte maksimum tolere edilebilen kolşisin dozuna da devam edilmesi önerilmektedir (7).

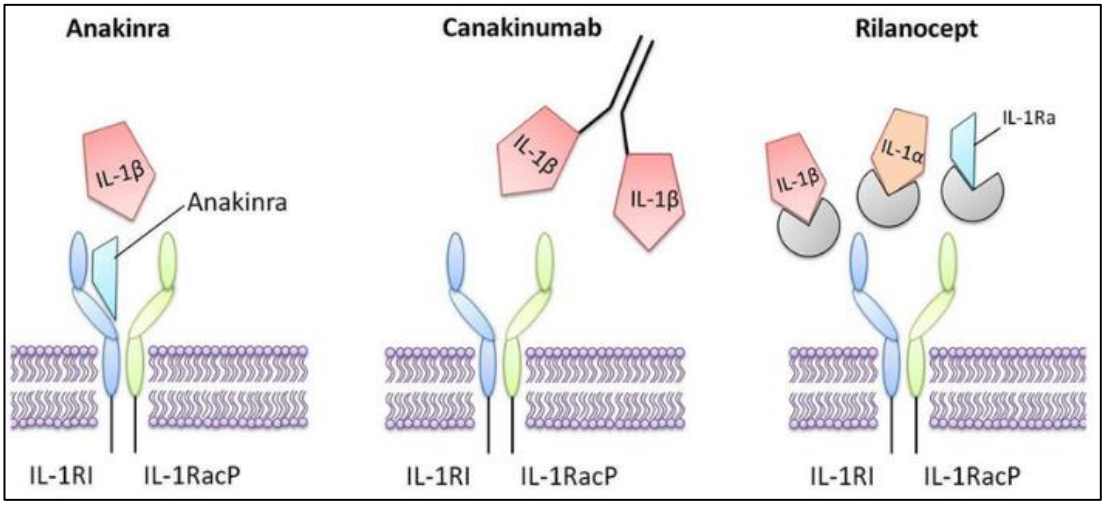
2.1.10.2. IL-1 Antagonistleri

Kolşisin direnci veya intoleransı olan hastalarda ikinci basamak tedavi yöntemi olarak IL-1 antagonistleri önerilmektedir. Tedavide ise, Anakinra (KINERET), Canakinumab (ILARİS) ve Rilonacept (ARCALYST) kullanılmaktadır. IL-1 antagonistlerinin AA amiloidozisli hastalarda proteinüriyi geriletebildiğine, renal transplantasyon sonrası verilen tedavide AA amiloidozisin tekrarlamadığına ait çalışmalar mevcuttur (62) ancak AA amiloidozisi engelleme hakkında tam bir bilgi olmamakla birlikte, biyolojik ajanlara ek tolere edilebilen kolşisin dozunun devamlılığı önerilmektedir.

ANAKİNRA: Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti olup Fmf li hastalarda sentezlenen mutasyonlu pirin proteinin aktive ettiği IL-1beta aktivasyonunu suprese ederek etki gösterir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir ve başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gündür. Önerilen 100 mg/gün subkutan şekilde kullanımı olup maksimum dozu 8 mg/kg/gündür. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında gün aşırı doz uygulaması önerilir. Hepatik doz ayarı yoktur. Daha önce RA ve SLE gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan Anakinra ilk kez 2006 yılında 20 yaşında M694V homozigot genetiğe sahip, AA amiloidoz ve kolşisine sekonder gastrointestinal toksisite gelişen erkek hastada kullanıldı. Takibinde hastanın CRP ve SAA seviyeleri kontrol altına alındı ve hastalık stabilleşti (63). Yapılan tek plasebo kontrollü randomize çalışmada ise 25 kolşisin dirençli hasta katılmış; 12 hasta anakinra, 13 hasta placebo ile 4 ay boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda; anakinra grubunun aylık atak sayısı plaseboya göre düşük saptandı ve hayat kalitesi yüksek bulundu (64). Anakinra ile tedavi esnasında ise en sık görülen yan etki enjeksiyon yerindeki alerjik reaksiyonlardır.

CANAKİNUMAB: İnsan IL-1beta monoklonal antikorudur. Yarı ömrü 21-28 gündür ve başlangıç dozu 4 mg/kg/aydır. Önerilen 150-300 mg/ay subkutan şekilde kullanımı olup maksimum dozu 300 mg/aydır. Renal ve hepatik doz ayarı yoktur. Canakinumab FDA tarafından AAA tedavisi için onaylanan tek biyolojik ajandır. 2018 yılında yayınlanan 63 kolşisin dirençli hastanın alındığı faz3 çalışmasında canakinumab 150 mg/sc kullanan ve plasebo grupları arasında 16.haftanın sonunda birincil sonlanım noktası olan ataksızlık yanıtı; canakinumab grubunda %61 ve place grubunda ise %6 saptandı (65). Canakinumab dozunu 300 mg/ay yapmak ise tam yanıt oranını%71 e çıkardı. İlk 16.haftada canakinumab alan 3 hastada enfeksiyon bildirildi (selülit, tonsillofarenjit, pelvik abse). Toplam 40 hafta süren çalışmada ise herhangi bir ölüm ya da ciddi yan etki bildirilmedi.

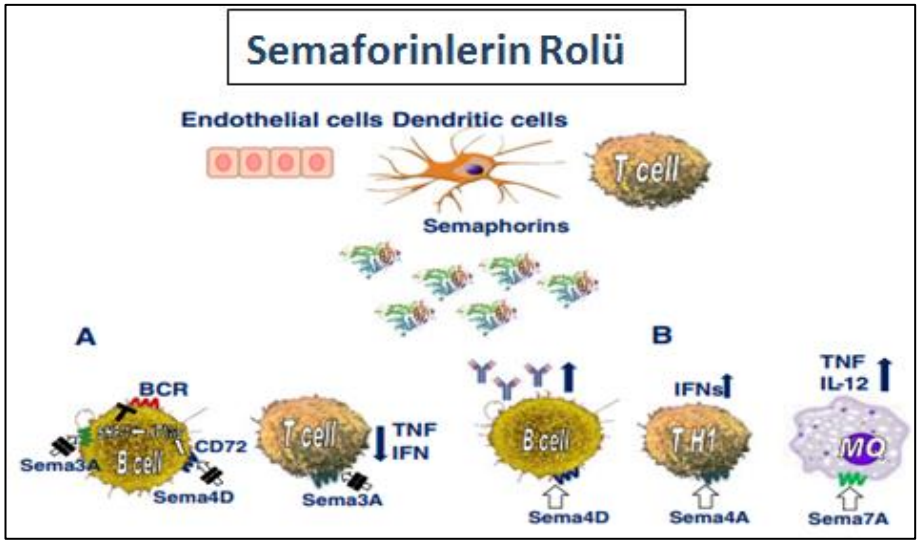
RİLONACEPT: IL-1 beta reseptör füzyon proteini olup IL-1 sinyal yolunu bloke ederek etki gösterir. Yarı ömrü 6-9 gün arasında değişir ve haftalık sc şekilde uygulanır. Başlangıç dozu 320 mg olup aynı gün, iki farklı bölgeden 160 mg/sc uygulanmaktadır. Renal ya da hepatik doz ayarı gerekmez. 14 hastanın katıldığı çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada Rilonacept in atak sıklığını azalttığı ancak atak süresini değiştirmediği tespit edildi (66).



Şekil 2.3. Interlökin-1 antagonistleri; Anakinra; Rekombinant IL-1beta reseptör antagonisti, Canakinumab: İnsan IL-1beta monoklonal antikoru, Rilonacept: İnsan IL-1 beta reseptör füzyon proteini

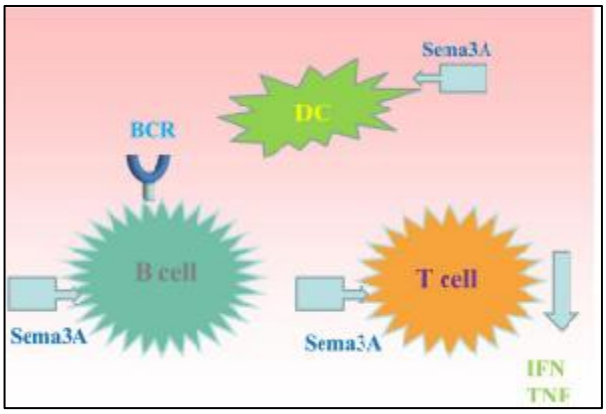
2.2. Semaforinler Tanım ve Tarihçe

Semaforinler ilk olarak 1990'da bulunmuş olup birçok fizyolojik sistemin gelişiminde ve işlevinde rol oynayan geniş bir protein ailesidir. Bu protein ailesi salgılanan hücre yüzeyine ve zara bağlı proteinler içerir ve en önemli bölgesi Sema alanı adındaki yaklaşık 500 aminoasitten oluşan, hücre dışı alanda bulunan kısımdır. Bu proteinler sinir, kardiyovasküler, immün, endokrin, hepatik, renal, üreme, solunum ve kas-iskelet sistemlerinin gelişimi ve çalışması sırasında hücrelerin şeklini ve hareketliliğini düzenleyen sinyal ligandları görevi görür aynı zamanda sema sinyali, bu sistemleri etkileyen hastalıklarla ve kanserin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (10). Semaforinler 8 sınıfa ayrılır. Sınıf 1 ve 2 Semalar ve Sema 5c omurgasızlarda, sınıf 3-7 Semalar omurgalılarda, sınıf V Semalar virüslerde bulunur. Semaforin 3a Proteini; Sema Parçası, Plexin-Semaforin-İntegrin Parçası, İmmunglobulin Benzeri Parçası Ve Temel Parçadan Oluşan 4 Bölgeden oluşmaktadır (11). Semaforinlerin Plexin-1 ve Nörofilin-1 şeklinde iki tip reseptörü vardır. Sınıf 3 Semaforinler, sınıf 4-7 Semaforinlerin aksine etki gösterebilmek için Pleksinlere direk olarak bağlanamaz; Nörofilinleri (NRP-1) koreseptör olarak kullanır. NRP-1/Plexin kompleksi inflamasyonda rol oynayan adhezyonla ilişkili yapıların işlevini kolaylaştırır.



Şekil 2.4. Semaforinlerin patogenezi; Semaforin 3a molekülünün b ve t hücre porliferasyonunu inhibisyonunu ve T hücrelerinden proinflamatuar sitokinler olan TNF VE IFN salınımını azaltması, Semaforin 4D nin CD72 ye bağlanarak BCR supresyonu ve B hücrelerden immunglobulin salınımını arttırması, Semaforin 4A nın Thelper-1 farklılışmasında ve IFN alfa üretiminde rol oynaması, Semaforin 7A'nın makrofajlar tarafından TNF ve IL-12 salınımını arttırması

Suzuki ve arkadaşlarının yayınına göre; Semaforin 3a immün sistemin tüm basamaklarında etkin olduğunu göstermiştir. Semaforin 3a B Lenfosit, T Lenfosit, Dentritik Hücrelerden eksprese edilir ve özellikle timustan ve dolaşımdan inflamasyon alanına lenfosit migrasyonunda rol oynarlar. Semaforin 3a CD 72 (inhibitör molekül) ekspresyonunu arttırarak B Lenfosit proliferasyonunu azaltır, Makrofajlar ve T Lenfositler tarafından İnterferon Alfa (INF-Alfa) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) sekresyonunu azaltarak antiinflamatuvar ve immünsupresif özellik gösterirler (12,13). Son yıllarda yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıkların patogenezinde Semaforin 3a'nın önemi incelenmiştir. Semaforin 3a düzeyinin, Sistemik Lupus Eritematozus (14), Romatoid Artrit (15), Sistemik Skleroz (16) hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olduğu saptandı. Özellikle SLE'li hastalarda hastalık aktivitesi ve böbrek hasarının artmasıyla, Semaforin 3a düzeyinin azalması, hastalığın tedavisinde yeni bir terapötik hedef şansını doğurmuş olabilir (17).



Şekil 2.5. Semaforin 3a patogenezi; Semaforin 3A molekülünün CD72 ekspresyonunu suprese ederek, B hücre proliferasyonunu ve B hücre reseptör aktivitesisi azalttığını gösterilmesi, T hücreleri tarafından IFN VE TNF salınımını azaltır

2.3. Semaforin ve AAA İlişkisi

Semaforin 3a nın immun yanıtın birçok basamağında rol oynaması ve otoimmün hastalıklarla olan ilişkisini gösteren çalışmalar, otoinflamatuvar patogeneze dayanan Ailesel Akdeniz Ateşi'nde mevcut molekülün önemi hakkında merak uyandırmıştır. Literatürde (Pubmed) Ailesel Akdeniz Ateşi Akut Atak esnasında Semaforin 3a Düzeyinin remisyondaki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir (18). Ancak kolşisin tedavisine dirençli AAA

hastalarında Semaforin 3a düzeyini tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda amaç Semaforin 3a düzeyinin Kolşisin Direnci ile ilişkisini tespit edebilmektir. Bu amaçla tedavi altındaki Kolşisin Dirençli AAA Hastalarında, Kolşisin Yanıtlı AAA Hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda Semaforin 3a düzeyini saptamayı planlamaktayız. Semaforin 3a'nın Kolşisin Direnç patogenezi ile ilişkisi kanıtlanabilirse hastalığın tedavisinde ve kolşisin direncinin erken tanısında yeni odaklar geliştirilebilir.

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Yöntemi

Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye ve Romatoloji kliniklerince yürütülmüştür. Çalışmamız için Ankara Yıldırım Beyazıt Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17.03.2021 tarih ve 19 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışmamız ile ilgili tüm birimler Araştırma Protokolü, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamaları konusunda yeterince bilgilendirilmiştir. Çalışmamız için mali destek çalışmanın yürütücüleri tarafından karşılanmıştır.

3.2. Çalışma Grupları

Mart 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi-Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Dahiliye ve Romatoloji polikliniklerine başvuran, 18-70 yaş arasındaki, Tel Hashomer kriterlerine göre Ailesel Akdeniz Ateşi tanısını karşılayan, MEFV gen mutasyonu ile tanısı desteklenen AAA hastaları dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise Dahiliye-Romatoloji Polikliniğine başvuran, sistemik hastalığı olmayan, malignite ve otoimmun hastalık tanısı olmayan, kronik böbrek hastalığı olmayan, sigara kullanmayan, ilaç kullanımı olmayan 18-70 yaş arası gönüllü birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak, kabul edenlere ilgili form imzalatılarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmamıza toplam 127 AAA hastası ve 46 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. AAA tanılı hastalar kendi içerisinde kolşisin duyarlı ve kolşisin dirençli grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Birinci hasta grubumuz olan 78 kişiden oluşan kolşisin duyarlı AAA hastalarında kolşisin ile atak sayısında, sıklığında azalma ve ilacı tolere edebilme baz alınacaktır. Çalışmamızda 49 hastanın dahil edildiği kolşisin dirençli grup tanımı;

- 2 mg/gün ve üzeri kolşisin tedavisine rağmen her 3 ayda birden daha fazla atak tanımlayan
- Amiloidoz tanısı olan
- CRP, Sedimentasyon, Fibrinojen düzeylerinin en az 2 sinde artış olan

- Daha önceki takiplerinde atak sıklığı, sayısında artış, progresif proteinüri, amiloidoz varlığı veya kolşisin intoleransı nedeniyle anti IL-1 (anakinra, canakinumab) tedavisi başlanan hastalardır.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil Olma Kriterleri

1. 18-70 Yaş Arasında Olan Kişiler
2. Kolşisine Duyarlı AAA Hasta Grubu
3. Kolşisin Dirençli AAA Hasta Grubu
4. Dahiliye-Romatoloji Polikliniğine Başvuran, Sistemik Hastalığı Olmayan, Malignite Ve Otoimmün Hastalık Tanısı Olmayan, Kronik Böbrek Hastalığı Olmayan, Sigara Kullanmayan, İlaç Kullanımı Olmayan Sağlıklı-Hasta Gönüllü Bireyler

Dışlanma Kriterleri

1. 18 Yaş Altındaki, 70 Yaş Üzerindeki Kişiler
2. Gebe Hastalar

3.4. Laboratuvar Ölçümleri

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin onamı sonrası venöz kan örnekleri rutin biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj cihazında 4 ^{0}C, 1 000 g hızda ve on dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri parametreler çalışıncaya kadar buzdolabında -80 ^{0}C'de saklandı. Analiz öncesi oda sıcaklığında çözdürülen serum örnekleri vortekslenerek homojenize edildi. Semaforin 3A düzeyi 'Human Semaphorin 3A ELISA Texas, ABD markalı kit ile üretici talimatlarına uygun olarak Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Kitin çalışma içi %CV değerleri < % 10 olarak belirlendi.

3.5. Verilerin Toplanması

Hasta ve kontrol grubuna ait veriler hastane bilgi işlem birimi aracılığıyla romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, hastalar ile birebir

görüşülerek edinilen anamnez ve muayene bilgileri ile oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), klinikopatolojik bilgileri(hastalık başlangıç yaşı, semptom başlangıç yaşı, aile öyküsü, klinik semptomlar, atak tetikleyici faktörler, atak sayısı/ay ve atak süresi) ve bilgi işlem birimi aracılığıyla takipleri sırasındaki laboratuar değerleri ile daha önce bakılan MEFV gen mutasyon analizleri tespit edilip kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların aldığı mevcut ve önceki tedaviler, ilaç dozları, ek hastalıkları, AAA ilişkili kronik hastalık varlığı, kolşisin yan durumu, biyolojik ajana geçiş nedeni, biyolojik ajan kesilme nedeni, hastalık şiddet skoru (ISSF) kayıt altına alınacaktır. Araştırmada kullanılacak laboratuvar parametrelerden tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, aminotransferazlar, eritrosit sedimentasyon hızı(sed), c-reaktif protein(crp), fibrinojen, serum amiloid a,tam idrar tetkiki/spot idrar/24 saatlik idrarda protein düzeyi rutin bakılmakta olup; semaforin-3a düzeyi ise çalışmamız için istenmektedir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda kaydedilen verilerin analizi SPSS 24 programı aracılığıyla yapılmış olup, % 95 güven aralığında değerlendirilmiştir. Araştırmada grupların karşılaştırılmasında t testi, ANOVA testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel olarak standart deviasyon, ortalama ve yüzde değerleri verilmiştir. Gruplar ile kategorik değişkenlerin incelenmesi içi ki kare testi yapılmış olup, beklenen değeri 5 ‘ten küçük hücreleri oranına dikkat edilerek gereğinde Pearson Kikare gereğinde Fisher Exact testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. AAA Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve Semaforin 3a Düzeyleri

Çalışmamızda toplam 127 AAA tanısı ile takip edilen, bunların 49'u kolşisin tedavisine dirençli ve 78'i kolşisin tedavisine duyarlı hasta grubu ve 46 kişiden oluşan 18-70 yaş arası gönüllü birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzer olup anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.1). AAA hasta grubunun semaforin 3a düzeyi ortalama 49,88±15,72 ve kontrol grubunda ise 58,64±20,20 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak AAA grubunda anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,01$).

Tablo 4.1. AAA hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ve semaforin düzeyleri

	AAA Grubu, n=127	**Kontrol Grubu, n=46**	**P Değeri**
Erkek, n(%)	46 (36,2)	16 (34,8)	0,862
Kadın, n(%)	81 (63,8)	30 (65,2)	
Yaş (Yıl), Ortalama (±ss)	38,46 (11,22)	39,96 (12,34)	0,453
Semaforin 3a (ng/ml), Ortalama (±ss)	49,88 (15,72)	58,64 (20,20)	**0,010**

4.2. Kolşisin Dirençli Ve Kolşisin Duyarlı Grubun Demografik Özellikleri

127 kişiden oluşan AAA hasta grubunun kolşisin tedavisine yanıtlı 78 (%61,42) ve kolşisin tedavisine dirençli 49 (%38,58) hastanın demografik özellikleri kıyaslandı. Kolşisin duyarlı hastaların 56'sında (%71,8) ve kolşisin dirençli hasta grubunun 25'inde (%51) kadın cinsiyet yüksek saptandı ($p<0,05$). Her iki grupta yaş ortalaması 38,69±11,56 ve 38,10±10,75, semptom başlangıç yaşı ise 21,76±13,48 ve 19,53±12,23 olarak benzer bulundu. Kolşisin dirençli grupta tanı yaşı 22,69±11,46 olup, kolşisin duyarlı gruba göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). Hastalık izlem süresi de kolşisin dirençli grupta 15,36±8,7 saptanırken kolşisin duyarlı grupta 10,52±7,26 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Her iki grupta da aile öyküsü benzer oranlarda olup fark saptanmadı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Kolşisin dirençli ve kolşisin duyarlı hasta grubunun demografik özellikleri

	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n=49	P Değeri
Erkek, n(%)	22 (28,2)	24(49,0)	**0,018**[1]
Kadın, n(%)	56 (71,8)	25 (51,0)	
Yaş (Yıl), Ortalama(±ss)	38,69 (11,56)	38,10 (10,75)	0,774
Semptom Başlangıç Yaşı (Yıl),Ortalama(±ss)	21,76 (13,48)	19,53 (12,23)	0,347
Tanı Yaşı (Yıl), Ortalama(±ss)	28,12 (13,46)	22,69 (11,46)	**0,021**
Hastalık İzlem Süresi(Yıl), Ortalama (±ss)	10,52 (7,26)	15,36 (8,7)	**0,001**
Aile Öyküsü, n(%)	41(52,6)	32(65,3)	0,157[1]

4.3. Kolşisin Dirençli ve Kolşisin Duyarlı Grubun Klinik Özellikleri

Kolşisin duyarlı ve dirençli hasta grubu klinik özelliklerine göre kıyaslandı. En sık klinik bulgu ise; kolşisin duyarlı hasta grubunda 78 kişide görülen (%100) ve kolşisin dirençli grupta ise 48 kişide (%98) görülen ateş ve peritonit varlığı oldu. Kolşisin duyarlı ve dirençli grupta gözlenen ateş, peritonit, miyalji, plörit, perikardit, erizipel benzeri eritem (ELE) sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Kolşisin duyarlı hasta grubunda tanı anında proteinüri hiç görülmezken (%0), kolşisin dirençli grupta ise 4 kişide (%8,2) saptandı ($p<0,05$). Kolşisin duyarlı hasta grubunda 59(%75,6) ve kolşisin dirençli 45(%91,8) hastada artrit kliniği mevcut olup istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo-4.3).

Tablo 4.3. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak klinik özellikleri

	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n=49	P Değeri
Ateş, n(%)	78(100)	48(98)	0,205
Peritonit, n(%)	78 (100)	48(98)	0,389
Artrit, n(%)	59(75,6)	45(91,8)	**0,021**
Miyalji, n(%)	49(62,8)	37(75,5)	0,137
Plörit, n(%)	6(7,7)	6(12,2)	0,535
Perikardit, n(%)	2(2,6)	2(4,1)	0,639
Tanı Anında Proteinüri, n(%)	0(0)	4(8,2)	**0,021**
ELE, n(%)	5(6,4)	2(4,1)	0,706

Kolşisin duyarlı ve dirençli grubun atak süresi ve atak sıklığı karşılaştırıldı. Kolşisin dirençli grupta ataksız 40 kişi (%81,6), ayda 1-2 atak geçirenler 6 kişi (%12,2), ayda 2 ataktan fazla geçirenler 3 kişi (%6,1) olarak bulundu. Kolşisin duyarlı grupta ataksız 57 kişi (%73,1), ayda 1-2 atak geçiren 20 kişi (%25,6) ve ayda 2 ataktan fazla geçiren 1 kişi(%1,3) olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4.4-4.5).

Tablo 4.4. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak sıklığı

Atak Sıklığı/Ayda n(%)	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n=49	P Değeri
Ataksız	57(73,1)	40(81,6)	0,076
1-2 Atak	20(25,6)	6(12,2)	
2 Ataktan Fazla	1(1,3)	3(6,1)	

Tablo 4.5. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak süresi

Atak Süresi, n(%)	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n=49	P Değeri
Saatler Süren	4(5,1)	4(8,2)	0,760
1-3 Gün Süren	61(78,2)	38(77,6)	
72 Saatten Fazla	13(16,7)	7(14,3)	

Kolşisin duyarlı ve kolşisin dirençli grubun atak tetikleyici etmenleri kıyaslandı. Her iki hasta grubunda en sık atak tetikleyici etken sırasıyla 35 kişide görülen(%44,9) ve 23 kişide görülen (%46,9) stres faktörü oldu. Atak tetikleyici diğer faktörler olan soğuk, egzersiz, menstrüasyon, yorgunluk, sıcak, enfeksiyon ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak tetikleyici özelliklerinin karşılaştırılması

	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n=49	P Değeri
Soğuk, n(%)	18(23,1)	12(24,5)	0,855
Yorgunluk, n(%)	4(5,1)	2(4,1)	1,000
Stres, n(%)	35(44,9)	23(46,9)	0,820
Enfeksiyon, n(%)	4(5,1)	8(16,3)	0,058
Sıcak, n(%)	0(0)	1(2)	0,205
Menstrüasyon, n(%)	16(20,5)	7(14,3)	0,375
Egzersiz n(%)	1(1,3)	1(2)	0,738

AAA hastalarında batın için operasyon öyküsü varlığı değerlendirildi. Kolşisin duyarlı hastaların 19'unda (%24,4) ve kolşisin dirençli hastaların ise 12'sinde (%24,5) batın içi operasyon öyküsü mevcut olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05) (Tablo-4.7).

Tablo 4.7. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun batın içi operasyon öyküsü

	Kolşisin Duyarlı, n=78	**Kolşisin Dirençli, n=49**	**P Değeri**
Batın içi operasyon öyküsü, n(%)	19(24,4)	12(24,5)	0,987

Amiloidozisi olan tüm hastalar kolşisin dirençli olarak kabul edildi ve kolşisin dirençli hastaların içinde 22'sinde (%44,9) amiloidozis saptandı. Kolşisin duyarlı ve dirençli gruptaki proteinüri varlığı ve miktarı kıyaslandı. Kolşisin duyarlı hasta grubunda 5 kişide (%6,4) ve kolşisin dirençli hasta grubunda ise 26 kişide (%53,1) proteinüri tespit edildi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Her iki grubun proteinüri miktarı kıyaslandı ve kolşisin dirençli grubun 24 saatlik proteinüri miktarının yüksek olması sonucunda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p<0,001)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun proteinüri varlığı ve proteinüri miktarı

Total Proteinüri /Gün n(%)	**Kolşisin Duyarlı, n=78**	**Kolşisin Dirençli, n=49**	**P Değeri**
150 mg/gün altında	73 (93,6)	23(46,9)	**<0,001**
150 mg/gün-3 g/gün	5(6,4)	16(32,7)	
3 g/günden fazla	0(0)	10(20,4)	

Kolşisin dirençli ve duyarlı gruptaki kronik böbrek hastalığı ve renal transplantasyon durumu karşılaştırıldı. Kolşisin dirençli grupta 17 hastada kbh(%34,7) ve 4 hastada renal transplantasyon (%8,2) gözlendi. Kolşisin duyarlı gruba göre fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).(Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kolşisin dirençli ve duyarlı grupların kronik böbrek hastalığı-renal transplantasyon öyküsü

	Kolşisin Duyarlı, n=78	**Kolşisin Dirençli, n=49**	**P Değeri**
KBH n(%)	1(1,3)	17(34,7)	**<0,001**
Renal Tx n(%)	0(0)	4(8,2)	**0,021**

Kolşisin dirençli grubun tedavi özelliklerinde; 15 hasta(canakinumab), 31 hasta(kineret) ve 3 hasta ise sadece kolşisin tedavisi almaktaydı. Kolşisin duyarlı hasta grubunun tamamı kolşisin tedavisi almaktaydı. Kolşisin duyarlı ve dirençli hasta grubunun kullanmakta olduğu kolşisin doz miktarı karşılaştırıldı. Gruplar arasında kolşisin dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05)(Tablo-4.10).

Tablo 4.10. Kolşisin dirençli ve duyarlı grupların kolşisin tedavi dozu

Kolşisin Dozu/Gün, n(%)	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n =49	P Değeri
0,5 mg/gün	5(6,4)	9(18,4)	0,080
1 mg/gün	28(35,9)	19(38,8)	
1,5 mg/gün	21(26,9)	6(12,2)	
2 mg/gün	22(28,2)	15(30,6)	
3 mg/gün	2(2,6)	0(0)	

Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun hastalık şiddet skoru- ISSF (international severity scoring system for familial Mediterranean fever) kıyaslandı ve kolşisin dirençli grubundaki 35 kişide (%71,4) ve kolşisin duyarlı grupta ise 21 kişide (%26,9) orta-ağır şiddette ISSF skoru saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001)(Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun hastalık şiddet skoru(ıssf) kıyaslaması

ISSF Skoru, n(%)	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n=49	P Değeri
Hafif Hastalık	57(73,1)	14(28,6)	**<0,001**
Orta-Ağır Hastalık	21(26,9)	35(71,4)	

AAA hastalarının ek hastalık varlığı incelendi. Kolşisin duyarlı grupta 9 hastada (%11,5) ve kolşisin dirençli 5 hastada (%10,2) en sık görülen hastalık Ankilozan Spondilit oldu. Ancak hasta gruplarında görülen Ankilozan spondilit, Behçet, Romatoid Artrit, HSP, PAN, Takayasu arteriti, Crohn, SLE, Fibromyalji sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).(Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kolşisin dirençli ve duyarlı gruplarda aaa ilişkili hastalık varlığı

	Kolşisin Duyarlı, n=78(%)	Kolşisin Dirençli, n=49(%)	P Değeri
AS, n(%)	9 (11,5)	5(10,2)	0,815
Behçet, n(%)	2(2,6)	2(4,1)	0,639
RA, n(%)	1(1,3)	2(4,1)	0,559
HSP, n(%)	2(2,6)	2(4,1)	0,639
PAN, n(%)	0(0,0)	1(2)	0,205
Takayashu, n(%)	0(0,0)	1(2)	0,386
Crohn, n(%)	0(0,0)	2(4,1)	0,147
SLE, n(%)	1(1,3)	0(0,0)	1,000
Fibromyalji, n(%)	1(1,3)	0(0,0)	1,000

4.4. Kolşisin Dirençli ve Duyarlı Grubun Laboratuvar Özellikleri

Her iki AAA hasta grubunda Semaforin 3a düzeyine bakıldı. Kolşisin duyarlı grupta 48.62 ng/ml ±16.94 ve kolşisin dirençli grupta ise 51.90 ng/ml ±13.47 olarak ölçüldü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Çalışmamızda AAA hastalarında kanda CRP, SAA, Fibrinojen, Sedimantasyon ve WBC değerleri bakıldı. Kolşisin dirençli ve kolşisin duyarlı grup arasında CRP, SAA, Fibrinojen, Sedimantasyon değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kolşisin dirençli ve duyarlı grupta laboratuvar özellikleri ve semaforin 3a düzeyi

	Kolşisin Duyarlı, n=78	Kolşisin Dirençli, n=49	P Değeri
Semaforin 3a (ng/ml), Ortalama(±ss)	48,62(16,94)	51,90(13,47)	0,253
CRP (mg/dl), Ortalama(±ss)	7,87(19,95)	7,87(13,81)	0,999
Sedimentasyon (mm/h), Ortalama(±ss)	10,26(6,50)	14,78(15,46)	0,057
Fibrinojen (mg/dl), Ortalama (±ss)	3,26(0,78)	3,34(1,58)	0,765
SAA (mg/dl), Ortalama(±ss)	1,04(1,00)	1,94(3,35)	0,368
WBC*$10^{9,}$ Ortalama(±ss)	7606.41(2817.51)	6511.22(2003.60)	**0,019**

AAA hastalarında ISSF skoruna göre hafif hastalık ve orta-ağır hastalık gruplarında semaforin 3A düzeylerine bakıldı. Hafif hastalık grubunda ortalama semaforin 3a düzeyi 49,21±16,20 olarak bulunurken, orta-ağır hastalık grubunda 50,74±15,19 olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Hastalarda; hastalık şiddet skoru ile laboratuvar bulguları olan CRP, SAA, Fibrinojen, Sedimantasyon ve WBC değerleri karşılaştırıldı. Sedimantasyon ve Fibrinojen düzeyi orta-ağır hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu(p<0,05).CRP, SAA, WBC düzeylerinde ise anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).(Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastalık şiddet skoru ile laboratuvar bulguları ve semaforin 3a düzeyi

	Hafif Hastalık, n=71	**Orta-Ağır Hastalık, n=56**	**P Değeri**
Semaforin 3a (ng/ml), Ortalama (± ss)	49,21(16,20)	50,74(15,19)	0,588
CRP (mg/dl), Ortalama(±ss)	5.90(18,73)	10.37(16,30)	0,160
Sedimentasyon(mm/h), Ortalama(±ss)	9,66(8,32)	14,96(13,24)	**0,011**
Fibrinojen (mg/dl), Ortalama(±ss)	3,06(0,94)	3,55(1,37)	**0,032**
SAA Düzeyi (mg/dl), Ortalama (± ss)	1,07(1,44)	1,96(3,33)	0,365
WBC *10^9, Ortalama(±ss)	7081.41(2660,95)	7313.75(2496,21)	0,617

AAA hastalarında görülen komplikasyonlar olan; proteinüri, amiloidozis, kronik böbrek hastalığı ve renal transplantasyon varlığındaki Semaforin 3a düzeylerine bakıldı. Komplikasyonlar varlığında semaforin 3a düzeyi, komplikasyon yokluğuna göre anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. AAA komplikasyonlarının semaforin 3a düzeyi ile ilişkisi

	Semaforin 3a Düzeyi (ng/ml), Ortalama(±ss)		
Komplikasyonlar	**Var**	**Yok**	**P Değeri**
Proteinüri	53,58(16,37)	48,69(15,40)	0,113
Amiloidozis	51,28(16,77)	49,59(15,56)	0,648
KBH	52,14(14,89)	49,51(15,89)	0,514
Renal Tx	52,54(21,18)	49,80(15,62)	0,733

4.5. AAA Hastalarında MEFV Mutasyon Durumu ve Semaforin 3a Düzeyi İlişkisi

127 AAA hastasında var olan hastalık ilişkili genetik mutasyonlar incelendi. Kolşisin duyarlı hastaların 27'sinin (%34,6) ve kolşisin dirençli hastaların 25'inin (%51) genetik mutasyonuna ulaşılamadı. Genetik mutasyon analizi bilinen hastalar içerisinde kolşisin duyarlı grupta en sık görülen mutasyon 19 kişi (%24,4) ile M694V dışı tek mutasyon taşıyanlar olurken, kolşisin dirençli grupta ise 11 kişi ile (%22,4) M694V homozigotluk oldu. Gruplar arasında mevcut mutasyon dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$) (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. AAA hasta grubunda MEFV mutasyon dağılımı

MEFV Gen Mutasyonu, n(%)	Kolşisin Duyarlı, n=78 (%)	Kolşisin Dirençli, n=49 (%)	P Değeri
M694V Homozigot	7(9)	11(22,4)	**0,026**
M694V Heterozigot	12(15,4)	4(8,2)	
M694V Dışı Tek Mutasyon Taşıyan	19(24,4)	6(12,2)	
M694V Dışı İki Mutasyon Taşıyan	4(5,1)	0(0,0)	
Mutasyonu Olmayan	9(11,5)	3(6,1)	
Bilinmeyen* **	27 (34,6)	25(51)	

Çalışmamızda 18 AAA hastasında saptanan M694V homozigot mutasyonu taşıyan bireyler ile MEFV mutasyonu bilinen 57 AAA hastasının semaforin 3a düzeyi kıyaslandı. Homozigot bireylerin Semaforin 3a düzeyi ile MEFV mutasyonu bilinen diğer hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$)(Tablo-4.17).

Tablo 4.17. M694V homozigotluk ve semaforin 3a düzeyi ilişkisi

	M694V Homozigot Hastalar, n=18	MEFV Mutasyonu Bilinen AAA Hastaları*, n=57	P Değeri
Semaforin 3a (ng/ml), Ortalama(±ss)	55,14(13,84)	47,89(17,40)	0,120

*Toplam 75 AAA hastasının genetik mutasyon sonucu bilinmekte olup 18 hasta M694V homozigot, 57 hasta diğer gen mutasyonlarına sahip veya MEFV gen mutasyonu negatiftir.

5. TARTIŞMA

Antienflamatuar ve immunsupresif etki gösterdiği düşünülen semaforin 3a molekülünün AAA hastalarında kolşisin direnci ile ilişkisini tespit etmeyi amaçladık. Bu sebeple 127 AAA hastası; 78 kolşisin duyarlı ve 49 kolşisin dirençli olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu ise 46 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı.

Çalışmamızda AAA hastalarının cinsiyet dağılımında erkek hasta sayısı 46(%36,2), kadın hasta sayısı 81(%63,8) erkek/kadın oranı; 0,56'dıydı. AAA hastalarının kolşisin duyarlı ve kolşisin dirençli grupların yaş-cinsiyet dağılımı açısından benzer özelliklerde olduğu görüldü. Kolşisin duyarlı hastaların 56'sında (%71,8) ve kolşisin dirençli hasta grubunun 25'inde (%51) kadın cinsiyet yüksek saptandı. Her iki grupta yaş ortalaması 38,69±11,56 ve 38,10±10,75, semptom başlangıç yaşı ise 21,76±13,48 ve 19,53±12,23 olarak benzer bulundu. 2009 yılında Kısacık ve arkadaşlarının Tokat ilinde yaptıkları popülasyon bazlı AAA taramasında; 18 yaş üstü 1095 katılımcı arasından Tel-Hashomer kriterlerini sağlayan AAA tanısı alan; 9 kişinin ortalama yaşı 27 (20–41) ve ortalama semptom başlangıç yaşı 16.3 (11–23), erkek hasta sayısı 3, kadın hasta sayısı ise 6 olarak bulunmuştur (67).

Kolşisin dirençli grupta tanı yaşı 22,69±11,46 olup, kolşisin duyarlı gruba göre anlamlı düşük saptandı. Hastalık izlem süresi de kolşisin dirençli grupta 15,36±8,7 saptanırken kolşisin duyarlı grupta 10,52±7,26 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

2005 yılında Türkiye'de AAA çalışma grubunun 2838 hasta ile yapılan çok merkezli çalışmasında ortalama yaş 23.0 +/- 13.33, yaş aralığı 2-87 olarak alınmış, semptom başlangıç yaşı 9,6±8,55 tanı yaşı 16,4±7,65, erkek hasta sayısı 1541, kadın hasta sayısı 1297 olarak alınmıştır (19). 2014 yılında Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada 2246 AAA hastası değerlendirilmiş erkek hasta sayısı:1049, kadın hasta sayısı 1197 erkek/kadın oranı:0,87 ortalama yaş 34,5±11,9 yıl, ortalama hastalık izlem süresi 18.8± 12.4 yıl ile çalışmamıza benzer bulunmuştur (44).

AAA hastalarındaki en sık klinik bulgu ise; kolşisin duyarlı hasta grubunda 77 kişide görülen(%100) ve kolşisin dirençli grupta ise 48 kişide (%98) görülen ateş ve

peritonit varlığı oldu. 2014 yılında Kaşifoğlu ve arkadaşlarının 2246 hastanın değerlendirildiği çalışmada en sık görülen klinik bulgu peritonit (%94,6) ikinci sıklıkta ise ateş(%91.9) tir (44). Benzer şekilde 2005 yılında Türk AAA çalışma grubunun 2838 hastada yaptığı çalışmada peritonit (%93,7) ile en sık semptom ve ateş (%92,7) ile ikinci en sık semptom olarak gösterildi (19). İlgili çalışmada perikardit görülme sıklığı 60 hasta ile (%2,4) tü. Bizim çalışmamızda en az görülen semptom kolşisin duyarlı grupta 2 kişide (%2,6) ve kolşisin dirençli grupta ise 2 kişide (%4,1) görülen perikardit oldu. AAA serözit ataklarından perikarditin %1 den az görüldüğüne ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (68).

Kolşisin duyarlı hasta grubunda tanı anında proteinüri hiç görülmezken(%0), kolşisin dirençli grupta ise 4 kişide proteinüri (%8,2) saptandı. Kolşisin duyarlı hasta grubunda 59(%75,6) ve kolşisin dirençli 45(%91,8) hastada artrit özellikleri mevcut olup istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. Çalışmamızda kolşisin duyarlı ve dirençli grupta gözlenen ateş, peritonit, miyalji, plörit, perikardit, erizipel benzeri eritem sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. 2019 yılında Ekinci ve arkadaşlarının çalışmasında ise kolşisin dirençli hastalarda ateş, artralji, artrit, miyalji ve erizipel benzeri döküntü bulguları kolşisin yanıtlı gruba göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir (69).

AAA hastalarının tümü kolşisin ve/veya interlökin-1 antagonistleri ile tedavi altındaydı. Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun kullandıkları kolşisin dozları kıyaslandı ve her iki grup arasında kullanılan doz arasında fark görülmedi.

Atak sıklığı ve süresi hastalık şiddet skorlama sistemi olan (ISSF) ye göre kategorize edildi. Kolşisin dirençli grupta ataksız 40 kişi (%81,6), ayda 1-2 atak geçirenler 6 kişi (%12,2), ayda 2 ataktan fazla geçirenler 3 kişi (%6,1) olarak bulundu. Kolşisin duyarlı grupta ataksız 57 kişi(%73,1), ayda 1-2 atak geçiren 20 kişi(%25,6) ve ayda 2 ataktan fazla geçiren 1 kişi(%1,3) olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Kolşisin dirençli grubun ayda 2 ataktan fazla geçiren kişi sayısı oranı daha fazlaydı. Bizim çalışmamızda her iki grupta 12-72 saat süren atak tanımı baskındı ve kolşisin duyarlı 61 hastada (%78,2) kolşisin dirençli 38 hastada (%77,6) görüldü, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

AAA hastalarında atak öncesi tetikleyici durumlar bulunmaktadır bunlar genellikle; stres, soğuk maruziyeti, menstrüasyon, enfeksiyon, uzun süreli seyahat gibi etkenlerdir. 2010 yılında Karadağ ve arkadaşları tarafından 275 AAA hastasının dahil edildiği çalışmada atak tetikleyici faktörler incelenmiş ve soğuk maruziyeti (%59,3), stres (%49,8), yorgunluk (%40), menstrüasyon(%33,7) en sık görülen etkenler olmuştur (70). Çalışmamızda da benzer bulgular elde edildi; kolşisin duyarlı grupta en sık tetikleyici faktörler sırasıyla stres(%44,9), soğuk(%23,1), menstrüasyon (%20,5) iken kolşisin dirençli grupta stres(%46,9), soğuk(%24,5), enfeksiyon (%16,3) oldu. Her iki grup arasında atak tetikleyici faktörler arasında anlamlı fark saptanmadı.

AAA hastalarında görülen peritonit atakları akut abdomen durumlarından ayırt etmek zordur ve henüz tanı almamış AAA hastaları geçirilmiş batın içi operasyon öyküsü ile karşımıza gelebilir. 2647 AAA hastasının incelendiği Türk AAA çalışma grubunun verilerinde; 504 hastada (%19) apendektomi ve %1,6 sında ise kolesistektomi operasyon öyküsü rapor edilmiştir (19). 2012 yılında Kısacık ve arkadaşlarının çalışmasında ise apendektomi olan 278 hasta ele alınmış, histopatolojik olarak apandisit tanısı dışlanan 28 hastanın 2 tanesi (%7,7) AAA tanısı almıştır (71). Çalışmamızdaki AAA hastalarında batın için operasyon öyküsünün varlığı değerlendirildi. Kolşisin duyarlı hastaların 19'unda (%24,4) ve kolşisin dirençli hastaların ise 12'sinde (%24,5) batın içi operasyon öyküsü mevcut olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

AAA' nın uzun dönemde en mortal ve önemli komplikasyonu sekonder amiloidoz gelişimidir ve nefrotik düzeyde proteinüri, sdby ve renal transplantasyon kliniği görülebilir. Çalışmamızda kolşisin dirençli hastaların 22'sinde (%44,9) amiloidoz saptandı. Kolşisin duyarlı hasta grubunda 5 kişide (%6,4) ve kolşisin dirençli hasta grubunda ise 26 kişide (%53,1) proteinüri tespit edildi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kolşisin duyarlı grupta 150 mg/gün proteinüri ağırlıkta olurken, nefrotik düzeyde proteinüri (3 gram/gün ve üzeri) saptanmadı. Kolşisin dirençli grubun nefrotik düzeyde proteinüri 10 kişide (%20,4) görüldü, fark anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Kolşisin duyarlı grupta 1 hastada kbh (%1,3) görülürken, kolşisin dirençli grupta 17 hastada kbh (%34,7) ve 4 hastada renal transplantasyon (%8,2) gözlendi.

Kolşisin dirençli grupta kbh ve renal transplantasyon kliniği kolşisin duyarlı gruba göre anlamlı yüksek bulundu.

2016 yılında Erden ve arkadaşlarının 297 AAA hastasını dahil ettikleri çalışmada 46 kolşisin dirençli hasta grubu ve 251 kolşisin yanıtlı hasta grubu arasında amiloidoz kolşisin dirençli 12 hastada (%26,1) görülürken, tanı anında proteinüri varlığı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (60). 2014 yılında Kaşifoğlu ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında 2246 AAA hastasının 193 ünde (%8,6) amiloidoz saptanmış, amiloidozlu hastalarda erkek cinsiyet, artrit varlığı, sdby kliniği, M694V homozigotluk, ailede sdby ve amiloidozis öyküsü anlamlı derecede farklı bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kolşisin direnç varlığı ve proteinüri şiddeti, amiloidoz, kbh-renal transplantasyon sıklığı arasında ilişki saptandı.

Ailesel Akdeniz Ateşi otoinflamatuvar bir hastalık olup, atakta inflamasyon varlığı veya atak dışı subklinik inflamasyonun varlığı hastaların izleminde akut faz reaktanlarında artışın tespiti ile gözlemlenir. Böylece kolşisin tedavisine yanıt durumu, kolşisin tedavi direncinin tespiti, oluşabilecek komplikasyonların ön görülebilmesi sağlanmış olur. Çalışmamızda kolşisin dirençli ve kolşisin duyarlı grup arasında CRP, SAA, Fibrinojen, Sedimantasyon değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. WBC değeri kolşisin dirençli grupta daha düşük bulundu.

Semaforinler immün yanıtın düzenlenmesinde ve otoimmün yanıtta, B ve T hücrelerinin aşırı aktivitesini baskılayarak rol oynar (72). Sema 3A ekspresyonu ve reseptörü nörofilin-1, 2 ve pleksinlerin makrofajların ve regülatuvar T hücrelerinin farklılaşmasında görevli olduğu, aynı zamanda regülatuvar B hücrelerinde yüksek seviyede eksprese edildikleri bildiren çalışmalar mevcuttur (73).

Semaforin 3A'nın otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı birçok çalışma kanıtlandı. SLE için 2010 yılında Vadasz (17) ve arkadaşları ve 2017 yılında Gao ve arkadaşları (14) tarafından, romatoid artrit için 2013 yılında Takagawa(15) ve arkadaşları tarafından, sistemik skleroz için 2015 yılında Rimar(16) ve arkadaşları, multiple skleroz için 2017 yılında Rezaeepoor (74) ve arkadaşları tarafından ve 2016 yılında ise Olewicz-Gawlik and Samborski (75) tarafından çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Vadasz ve arkadaşları SLE'de hastalık aktivitesi ve renal hasarı ile

Semaforin 3a düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiş ve ağır hastalıkta düzeyin düştüğü görülmüş. Gao ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde edilerek Semaforin 3a'nın SLE için potansiyel tanı biyomarkerı olabileceği düşünülmüştür. Takagawa ve arkadaşları RA ve osteoartritli hastaların sinovial sıvı örneklerinde Semaforin 3A düzeyini kıyaslamış ve otoimmün hastalık patogenezindeki RA hastalarında düzeyini daha düşük saptamıştır ve hastalık aktivite skoru arttıkça düzeyinin negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir. Rezaeepoor ve arkadaşları ataklarla seyreden multiple sklerozun en sık formu olan relapsing-remitting hastalarındaki kanda semaforin 3a düzeyini, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulmuştur. Rimar ve arkadaşları sistemik sklerozlu hastalarda kontrol grubuna göre Semaphorin 3a düzeynii anlamlı düşük buldu ve scl-70 antikor pozitifliğinin, daha düşük semaforin 3a düzeyi ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Buna karşılık Olewicz-Gawlik and Samborski'nin çalışmasında olduğu gibi sistemik sklerozlu hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek seviyede semaforin 3a düzeyinin görüldüğü çalışmalar da mevcuttur.

Semaforin 3a nın immun yanıtın birçok basamağında rol oynaması ve otoimmün hastalıklarla olan ilişkisini gösteren çalışmalar, otoinflamatuvar patogeneze dayanan Ailesel Akdeniz Ateşi'nde mevcut molekülün önemi hakkında merak uyandırmıştır. Çalışmamızda AAA hasta grubunun semaforin 3a düzeyi ortalama 49,88±15,72 ng/ml ve kontrol grubunda ise 58,64±20,20 ng/ml bulunmuş, aradaki fark anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Semaforin 3a-AAA ilişkisinin incelendiği bir diğer çalışma olan 2015 'te Rimar ve arkadaşlarının 17 kişiden oluşan atak (242.3±9.8 ng/ml) ve remisyondaki (232.5±22.7 ng/ml) hastanın semaforin 3a düzeyi, 12 sağlıklı kontrole (323.3±160.2 ng/ml) kıyasla düşük bulunmuştur (18). Biz de çalışmamızda benzer şekilde AAA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla semaforin 3a düzeyini düşük saptadık.

Semaforin 3A molekülünün atak sıklığı-sayısında artış, yüksek afr varlığı ve amiloidoz gelişimi ile ilişkili olan kolşisin direnç patogenezindeki rolünü tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamızda semaforin 3A düzeyi kolşisin duyarlı grupta 48.62 ng/ml ±16.94 ve kolşisin dirençli grupta ise 51.90 ng/ml ±13.47 olarak ölçüldü, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kolşisin direnç mekanizması temelinde; hastanın tedaviye uyum eksikliği, genetik faktörler, çevresel faktörler, diğer ilaçlarla etkileşim gibi nedenler bulunabilir (61). Bizim çalışmamızda da ilgili faktörlerin etkisi

sonucu kolşisisin direnç mekanizma patogenezi etkilenmiş olabilir. Bu çalışma sonucunda AAA patogenezinde Semaforin 3a'nın rol oynadığı düşünülse de kolşisin direnç mekanizmasındaki rolünü tespit etmek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

AAA hastalarında şiddetli hastalık ve amiloidozisi öngörmesi konusunda çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Mor, Pras ve ISSF skorlama sistemleri başlıca kullanılanlar olup çalışmamızda kolşisin dirençli ve duyarlı grup arasındaki hastalık şiddet skorunu tespit etmekte ISSF skorlama sistemini kullandık. Kolşisin duyarlı hastaların 57'si (%73,1) ile hafif hastalık grubunda yer alırken, kolşisin dirençli grupta 35 kişi (%71,4) ile orta-ağır hastalık tablosunda yer aldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Kullanılan kolşisin dozu ise duyarlı ve dirençli grupta benzer bulundu. Hastalık izlem süresi ise kolşisin duyarlı grupta 10,52±7,26 yıl iken kolşisin dirençli grupta 15,36±8,7 yıl anlamlı olarak farklı bulundu.

2020 yılında Yaşar Bilge ve arkadaşlarının 150 AAA hastasını dahil ettikleri çalışmada; ISSF skoruna göre hafif, orta ve ağır şiddete göre hastalar sınıflandırılmış; ateş peritonit ve vaskülit varlığı tüm gruplarda benzer görülürken, plörit, ELE, artrit, miyalji, amiloidozis ve sdby ağır şiddet skorundaki hastalarda daha sık görülmüştür. ISSF skoruna göre sınıflamada kullanılan kolşisin dozu arasında gruplar arası anlamlı fark bulunmamış ancak kolşisin kullanım süresi ağır hastalık grubunda daha uzun saptanmıştır (76). Böylece bizim çalışmamızda da kolşisin dirençli grup orta-ağır hastalık tablosuna yer almış, hastalık başlangıç yaşı, hastalık izlem süresi daha uzun olup, artrit, amiloidoz varlığı, proteinüri şiddeti, kbh-renal tx mevcudiyeti önceki çalışma ile benzer şekilde daha sık görülmüştür.

ISSF skoruna göre orta-ağır hastalık grubunda sedimentasyon ve fibrinojen düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, semaforin 3A düzeyleri arasında fark görülmedi. Kolşisin dirençli ve duyarlı grupların hastalık şiddet skorlamaları arasında fark görülürken, hastalık şiddeti ve semaforin 3A düzeyi arasında ilişki saptanamadı.

AAA komplikasyonu olan ve olmayan grupların semaforin 3A düzeyleri kıyaslandı. Komplikasyon varlığında ve yokluğunda semaforin 3A düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi.

AAA hastaları içerisinde M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde diğer MEFV gen mutasyonlarına kıyasla atak şiddeti-sıklığı, yüksek ateş, splenomegali, artrit, erizipel benzeri eritem, sekonder amiloidoz gibi klinik bulgular daha şiddetli görülmektedir (31). MEFV gen mutasyonu bilinen 75 hastadan kolşisin duyarlı 7 kişi (%9) ve kolşisin dirençli ise 11 kişi (%22,4) toplam 18 hasta M694V homozigot olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 2016 yılında Erden ve arkadaşlarının çalışmasında 297 AAA hastasının M694 homozigot mutasyon analizi kolşisin dirençli hastalarda %72,1 görülürken, kolşisin duyarlı hastalarda ise %32,4 ile bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (60). 75 mutasyon analizi bilinen AAA hastasının Semaforin 3A düzeyi M694V homozigot olanlar ve olmayanlar olarak bakıldığında ise arada anlamlı fark görülmedi. M694V homozigotluk ve Semaforin 3A düzeyi arasında korelasyon görülemedi.

Daha önceki çalışmalarda AAA ile ilişkili hastalıklar olan; SLE, PAN, HSP, Crohn, Behçet, RA, Fibromyalji, Takayashu sıklığı çalışmamızdaki hastalarda incelendi. 127 AAA hastasının 31 ‘inde; kolşisin duyarlı grupta 16 hastada(%20,5) ve kolşisin dirençli grupta 15 hastada (%30,6) AAA ilişkili hastalık saptandı. Kolşisin duyarlı grupta 9 hastada (%11,5) ve kolşisin dirençli 5 hastada (%10,2) en sık görülen hastalık Ankilozan Spondilit oldu. 2020 yılında Ataş ve arkadaşları tarafından 205 inflamatuar komorbiditelere sahip AAA hastası incelenmiş ve çalışmamızda olduğu gibi en sık görülen hastalık 126 kişide görülen (%12,9) ile ankilozan spondilit olmuştur. Kolşisin direncine sahip hastalarda inflamatuar komorbiditelerin daha sık görüldüğünü belirtmiştir bu da yetersiz baskılanan inflamatuar yolakların AAA ve diğer inflamatuar komorbiditelerin patogenezinde rol oynadığını gösterebilir. Aynı çalışmada 126 AS hastasının 86 sında M694V mutasyonu görülmüş olup, bu mutasyona sahip bireylerin diğer MEFV gen mutasyonlarına göre daha yüksek risk taşıdığı söylenebilir (39).

Çalışmamızda Semaforin 3a düzeyinin AAA hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptadık. AAA patogenezinde semaforin 3a rol oynayabilir. Ancak AAA hastalarının %5-10’unu oluşturan kolşisin dirençli hasta grubu ile semaforin 3a düzeyi arasında ilişki tespit edilemedi. Kolşisin dirençli hastalarda artrit, amiloidoz, proteinüri şiddeti, sdby-renal transplantasyon, hastalık şiddet skoru (ISSF) ağırlığı ve M694V homozigot kalıtım, AAA ilişkili hastalık varlığı daha sık görüldü. Semaforin

3a düzeyi ile ISSF skoru, M694V homozigot kalıtım, amiloidoz, proteinüri şiddeti, sdby-renal transplantasyon arasında ilişki bulunmadı. Çalışmamızın kesitsel nitelikte olması, hastaların çoğunun remisyon altındayken, kolşisin veya interlökin-1 antagonistleri (anakinra, canakinumab) ile tedavi altındayken Semaforin 3a düzeylerinin tespit edilmiş olması sonucu etkilemiş olabilir. Bu alanda ek prospektif çalışmalara gerek duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

- 18-70 yaş arası 127 ailesel akdeniz ateşi tanısı ile takip edilen kolşisin dirençli 49 ve kolşisin yanıtlı 78 hasta, 46 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. AAA hastalarının demografik, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, hastalık şiddet skoru ağırlığı (ISSF), komplikasyon varlıkları, MEFV gen mutasyon durumları ile Semaforin 3a düzeyi arasındaki ilişki incelendi.
- AAA hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş-cinsiyet özellikleri benzer iken, AAA hasta grubunun Semaforin 3a düzeyi ortalama 49,88±15,72 ve kontrol grubunda ise 58,64±20,20 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak AAA grubunda anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,01$).Semaforin 3a düzeyi; Kolşisin duyarlı grupta 48.62 ng/ml ±16.94 ve kolşisin dirençli grupta ise 51.90 ng/ml ±13.47 olarak ölçüldü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- Proteinüri, amiloidozis, kronik böbrek hastalığı, renal transplantasyon, M694V homozigot genetik ve ISSF (hastalık şiddet skoru) şiddeti ile semaforin 3a düzeyi arasında ilişki bulunmadı.
- Buna göre AAA patogenezi ile semaforin 3a düzeyi arasında daha önce yapılan çalışmaya benzer şekilde ilişki saptandı ancak kolşisin direnç mekanizmasıyla doğrudan ilişkisi görülemedi.
- Kolşisin duyarlı ve kolşisin dirençli hasta grupta kadın cinsiyet yüksek saptandı. Her iki grubun yaş ortalaması ve semptom başlangıç yaşı benzerdi. Kolşisin dirençli grupta tanı yaşı daha erken ve hastalık izlem süresi daha uzun olıp fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).
- Her iki grupta ateş ve peritonit en sık görülen klinik bulgu iken, kolşisin duyarlı ve dirençli grupta gözlenen ateş, peritonit, miyalji, plörit, perikardit, erizipel benzeri eritem sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Kolşisin dirençli grupta tanı anında proteinüri ve artrit kliniği daha yüksek saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).
- Kolşisin dirençli ve duyarlı grubun atak sıklığı ve atak süresi arasında anlamlı fark bulunmadı. Her iki hasta grubunda en sık atak tetikleyici etken stres faktörü oldu. Atak tetikleyici diğer faktörler olan soğuk, egzersiz,

menstrüasyon, yorgunluk, sıcak, enfeksiyon ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

- Kolşisin dirençli ve duyarlı hasta grubunda kullanılan kolşisin dozu ve batın operasyon öyküsü arasında fark görülmedi.
- Kolşisin direnci durumunda amiloidoz, kbh, renal transplantasyon varlığı ile proteinüri şiddeti ve ISSF skorunda artış görüldü ($p<0,05$).Kolşisin dirençli ve duyarlı grup arasında CRP, SAA, Fibrinojen, Sedimantasyon değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. WBC değeri kolşisin dirençli grupta daha düşük bulundu ($p<0,05$).
- ISSF skoruna göre CRP, SAA, fibrinojen, sedimantasyon ve WBC değerleri karşılaştırıldı. Sedimantasyon ve fibrinojen düzeyi orta-ağır hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). CRP, SAA, WBC düzeylerinde ise anlamlı fark bulunmadı.
- MEFV gen mutasyonu ve kolşisin direnç durumu değerlendirildi. Genetik mutasyon analizi bilinen hastalar içerisinde kolşisin duyarlı grupta en sık görülen mutasyon M694V dışı tek mutasyon taşıyanlar olurken, kolşisin dirençli grupta ise M694V homozigot genetik oldu. Gruplar arasında mevcut mutasyon dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
- AAA ilişkili hastalık varlığı incelendi.127 AAA hastasının 31 ‘inde; kolşisin duyarlı grupta 16 hastada(%20,5) ve kolşisin dirençli grupta 15 hastada(%30,6) AAA ilişkili hastalık saptandı. Kolşisin duyarlı grupta 9 hastada (%11,5) ve kolşisin dirençli 5 hastada (%10,2) en sık görülen hastalık Ankilozan Spondilit oldu.

7. KAYNAKLAR

1. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell, 1997; 90(4): 797-807.

2. French FMF. Consorcium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. J Nat Genet. 1997; 17(1): 25-31.

3. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case–control study. Orphanet Journal of rare Diseases, 2015; 10(1): 1-6.

4. Stehlik C, Reed JC. The pyrın connection: Novel players in innate immunity and inflammation. J Exp Med. 2004; 200(5):551-558.

5. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat. Immunol. 2016; 17(8), 914-921.

6. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013;72(5):678-685.

7. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016; 75(4):644-651.

8. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, et al. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine. 2008;75:504–5.

9. Ben-Zvi I, Livneh A. Colchicine failure in familial mediterranean fever and potential alternatives: embarking on the anakinra trial. Isr Med Assoc J. 2014; 16:271–3.

10. Kolodkin Al, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. Cell. 1993; 75(7):1389-1399.

11. Püschel Aw, Adams Rh, Betz H. Murine semaphorin d/collapsin is a member of a diverse gene family and creates domains inhibitory for axonal extension. Neuron. 1995; 14(5):941-8.

12. Roth L, Koncina E, Satkauskas S, Crémel G, , et al. The many faces of semaphorins: from development to pathology. Cell Mol Life Sci. 2009;66(4):649-666.

13. Vadasz Z, Attias D, Kessel A, Toubi E. Neuropilins and semaphorins - from angiogenesis to autoimmunity. Autoimmun Rev. 2010; 9(12):825-829.

14. Gao H, Ma XX, Guo Q, Zou YD, et al. Expression and clinical significance of semaphorin 3a in serum and mononuclear cells in patients with systemic lupus erythematosus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2017; 97(5):370-374.

15. Takagawa S, Nakamura F, Kumagai K, Nagashima Y, et al. Decreased semaphorin3a expression correlates with disease activity and histological features of rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2013b; 14:40.

16. Rimar D, Nov Y, Rosner I, Slobodin G, et al. Semaphorin 3a: an immunoregulator in systemic sclerosis. Rheumatol Int. 2015; 35(10):1625-1630.

17. Vadasz Z, Haj T, Halasz K, Rosner I, , et al. Semaphorin 3a is a marker for disease activity and a potential immunoregulator in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):146.

18. Rimar D, Rosner I, Slobodin G, Rozenbaum M, et al. Semaphorin 3a, a potential immune regulator in familial mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34(102):52-55.

19. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005; 84(1):1–11.

20. Siegal S. Benign paroxymal peritonitis, ann. Intern. Med. 1945; 23: 1-21.

21. Heller H, Sohar E, Kariv I, Sherf L. Familial Mediterranean fever. Harefuah. 1955; 48:91.

22. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967; 43 (2): 227-253.

23. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. Arch Int Med 1958; 102:50 14.

24. Goldfinger S.E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) New Eng J Med 1972;287:1302.

25. de Torre-Minguela C, del Castillo PM, Pelegrín P. The NLRP3 and pyrin inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. Front Immunol. 2017; 8:43.

26. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009; 61:1447–1453.

27. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey: a field study. J Rheumatol. 1998;25:2445–2449.

28. Lidar M, Livneh A. Familial mediterranean fever: clinical, molecular and advancements. The J of Med. 2007;65(9):318-324.

29. Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, et al. Mortality risk factors associated with familial mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. Ann Rheum Dis. 2014;73:704–709.

30. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001; 9(7):473-483.

31. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. Eur J Med Genet. 2019;62(6):103532.

32. Jéru I, Hentgen V, Cochet E, Duquesnoy P, et al. The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach. PLoS One. 2013; 8(7):e68431.

33. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial mediterranean fever. Presse Med. 2019; 48(1), e61-e76.

34. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. J Autoimmun. 2020;109:102421.

35. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. Clin Exp Rheumatol. 2019;121(6): 18-22.

36. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial mediterranean fever. Acta Med. (Hradec Kral). 2014; 57(3):97-104.

37. Kallinich T, Aktay N, Ozen S. Special Aspects of Familial Mediterranean Fever in Childhood. In: Gattorno M, editor. Familial Mediterranean Fever. Cham:Springer International Publishing, 2015; 31–45.

38. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of Familial Mediterranean Fever? A systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:127–132.

39. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. Rheumatol. Int. 2020; 40 (1): 41-48.

40. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Shoenfeld Y, et al. FMF is associated with a wide spectrum of MHC class I- and allied SpA disorders but not with classical MHC class II-associated autoimmune disease: insights from a large cohort study. Frontiers in Immunology 2019; 10: 2733.

41. Balcı-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, Avcı E, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. Rheumatol. 2020; 59(6): 1372-1380.

42. Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-Zada K, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. Rheumatol. Int. 2020; 40 (1): 57-64.

43. Ayaz NA, Tanatar A, Karadag SG, Cakan M, et al. Comorbidities and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. Rheumatol. Int. 2021; 41(1): 113-120.

44. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, et al. Amyloidosis and its related factors in turkish patients with familial mediterranean fever: a multicentre study. Rheumatol U K. 2014; 53(4):741–745.

45. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Clin Exp Med. 2005;5(3):87–98.

46. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, et al. Acute phase response and evolution of familial mediterranean fever. Lancet. 1999;353:1415.

47. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arth. and Rheumatol. 1997; 40(10): 1879-1885.

48. Tanatar A, Sonmez HE, Karadag SG, Cakmak F, et al. Performance of tel-hashomer, livneh, pediatric and new eurofever/PRINTO classification criteria for familial mediterranean fever in a referral center. Rheumatol. Int. 2020; 40 (1): 21-27.

49. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet. 1998; 75:216–219.

50. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin. Arthritis Rheum. 2005; 35:57–64.

51. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? Rheumatol. (Oxford) 2012; 51:743–748.

52. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, et al. FMF arthritis vasculitis and orphan disease research in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Ann Rheum Dis. 2016; 75(6):1051-1056.

53. Dinarello CA, Wolfe SM, Goldfinger SE, Dale DC, et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1974; 291(18):934–937.

54. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. N Engl J Med. 1974; 291(18):932-934.

55. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1986; 314(16):1001-1005.

56. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. A J Med. 2015; 128(5): 461-470.

57. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. Andrologia. 1986; 18(4):420-426.

58. Ugurlu S, Seyahi E, Hatemi G, Hacioglu A, et al. Canakinumab therapy in patients with familial mediterranean fever: abstract number: 262. Arthritis Rheumatol. 2015; 67:362–363.

59. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, et al. Evidencebased recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier. 2013; 387–91.

60. Erden A, Batu ED, Armagan B, Sönmez HE, et al. Blood group 'A' may have a possible modifier effect on familial Mediterranean fever and blood group '0' may be associated with colchicine resistance. Biomark Med. 2018; 12(6):565-572.

61. Erden A, Batu ED, Sarı A, Sönmez HE, et al. Which definition should be used to determine colchicine resistance among patients with familial Mediterranean fever? Clin Exp Rheumatol. 2018; 36(115):97-102.

62. van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologic.2016; 10:75–80.

63. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1β production. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(26):9982–9987.

64. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):854-862.

65. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, BenChetrit E, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med. 2018; 378:1908–1919.

66. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. Ann Intern Med. 2012;157:533–541.

67. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. Rheumatol Int. 2009;29(11):1307-1309.

68. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean Fever (FMF). QJM: Int J Med. 1997; 90:643–647.

69. Kisla Ekinci RM, Balci S, Dogruel D, Altintas DU, et al. Twenty-year experience of a single referral center on pediatric familial mediterranean fever: what has changed over the last decade? J Clin Rheumatol. 2021; 27(1):18-24.

70. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2013; 33(4):893-897.

71. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, Ozer S, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? Mod Rheumatol. 2013; 23(2):330-333.

72. Vadasz Z, Toubi E. Semaphorins: their dual role in regulating immune-mediated diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2014; 47:17–25.

73. Vadasz Z, Haj T, Toubi E. The role of B regulatory cells and semaphorin3A in atopic diseases. Int Arch Allergy Immunol. 2014; 163:245–251.

74. Rezaeepoor M, Shapoori S, Ganjalikhani-hakemi M, Etemadifar M, et al. Decreased expression of Sema3A, an immune modulator, in blood sample of multiple sclerosis patients. Gene. 2017; 610:59–63.

75. Olewicz-Gawlik ASD, Samborski W. Soluble semaphorin 3a and neuropilin-1: new markers for dysregulation of angiogenesis in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2016; 75:749.

76. Yaşar Bilge NŞ, Bodakçi E, Bilgin M, Kaşifoğlu T. Comparison of clinical features in FMF patients according to severity scores: An analysis with the ISSF scoring system. Eur J Rheumatol. 2020; 7(2):68-70.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurulu Raporu

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 /29 05.04.2021
KONU :17.03.2021 Tarih ve 19 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Doç. Dr. Orhan KÜÇÜKŞAHİN
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını **yapmış olduğunuz 'Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalarında Semaforin 3a Düzeyi'nin Kolşisin Direnci İle İlişkisinin Değerlendirilmesi'** isimli **Dr. Şeymanur ALA ENLİ'nin Tez isimli çalışması** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **17.03.2021** tarih ve **19** sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimi gerekmektedir. Gerekli bildirimi yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim

Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp - Etik Kurul Sekretaryası
Üniversiteler Mah. İhsan Doğramacı Bulvarı No:06 Ankara Şehir Hastanesi
Yanı Bilkent / Çankaya /Ankara
Telefon: 0(312) 906 20 98

EK-2. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Şeymanur ALA ENLİ
Doğum tarihi	: 10.03.1992
Doğum yeri	: Tokat
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: TC.
Adres	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Tel	: 5052499989
Faks	:
E-mail	: seymanur.ala@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Eskişehir Anadolu Lisesi
Lisans	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta-iyi derecede
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	