T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUKLARDA SERUM PROLİDAZ DÜZEYİNİN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI ATAĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİMESİ

Dr. Nagehan KARACA HAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Handan ALP

ERZURUM-2022

ONAY

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Nagehan KARACA HAN'a ait **"Çocuklarda Serum Prolidaz Düzeyinin Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Atağı ile İlişkisinin Değerlendirimesi"** isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04/11/2021 tarih, B.30.2.ATA.0.01.00/477 sayılı kararı; Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 09/04/2021 tarih, 4 sayılı oturum ve 25 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Genetik geçiş ve Etiyopatogenez 4
2.1.4. Klinik Özellikleri 5
2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşinde Sık Görülen Bulgular 6
2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşinin Nadir Bulguları 8
2.1.7. Laboratuvar Bulguları 10
2.1.8. Tanı 11
2.1.9. Ayırıcı Tanı 14
2.1.10. Tedavi 15
2.1.11. İzlem 17
2.2. PROLİDAZ 17
2.2.1. Prolidaz tanımı 17
2.2.2. Prolidazın Kollajen Metabolizmasındaki Önemi 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM **21**
3.1 Çalışma Desteği 21
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi 21
3.3. Uygulanan Takip Formu 22
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması 22
3.5. İstatistik Analizleri 23
4. BULGULAR **25**

4.1. Demografik Özellikler 25
4.2. AAA Hastalarında Klinik Özellikler 27
4.3. Laboratuvar Verileri 31
4.4. Parametreler Arasındaki İlişki Analizleri 44
5. TARTIŞMA **47**
SONUÇ VE ÖNERİLER **54**
EKLER **56**
EK 1. ETİK KURUL ONAM FORMU 56
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMLARI 58
EK 3. HASTA TAKİP FORMLARI 59
KAYNAKLAR **60**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tel-Hashomer kriterleri (60) 11
Tablo 2: Livneh ve arkadaşlarının geliştirdiği kriterler (57) 12
Tablo 3: Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından belirlenen tanı kriterleri (59)..... 13
Tablo 4: Pras hastalık şiddeti skorlaması (61)..... 14
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı 25
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları..... 26
Tablo 7: Genetik Mutasyon Dağılımı..... 26
Tablo 8: Hastaların Tanı Yaşına Göre Dağılımı 27
Tablo 9: Hastaların Atak Sıklığına Göre Dağılımı..... 28
Tablo 10: Hastaların Ataktaki Klinik Bulgularına Göre Dağılımı..... 29
Tablo 11: Hastaların Kolşisin Tedavi Dozuna Göre Dağılımı 30
Tablo 12: AAA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması..... 32
Tablo 13: Atak dışı ve atak dönemindeki AAA hasta gruplarında WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması..... 33
Tablo 14: Atak dışı AAA hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması..... 35
Tablo 15: Atak dönemindeki AAA hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması 36
Tablo 16: PRAS Skoruna Göre AAA Hasta Gruplarında Serum Prolidaz düzeyinin Karşılaştırılması 39
Tablo 17: Genetik Mutasyon Tiplerine Göre AAA Hasta Gruplarında Serum Prolidaz düzeyinin Karşılaştırılması..... 39
Tablo 18: Cinsiyet ile AAA hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması..... 40

Tablo 19: Cinsiyet ile kontrol ve tüm AAA hastaları arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması 41
Tablo 20: Ataktaki klinik bulgu ile her iki hasta grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırması 41
Tablo 21: Tüm AAA hastalarında ataktaki klinik bulgu ile serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Ailevi Akdeniz Ateşi'nde erizipel benzeri eritem 9
Şekil 2: Ailevi Akdeniz Ateşi'nde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları (78) 17
Şekil 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılım Grafiği 25
Şekil 4: Genetik Mutasyon Dağılım Grafiği 27
Şekil 5: Hastaların Tanı Yaşına Göre Dağılım Grafiği 28
Şekil 6: Hastaların Atak Sıklığına Göre Dağılım Grafiği 29
Şekil 7: Hastaların Ataktaki Klinik Bulgularına Göre Dağılım Grafiği 30
Şekil 8: AAA Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum Prolidaz Güzey Grafiği 37
Şekil 9: Aile Hikayesi Olan ve Olmayan Hastalarda Serum Prolidaz Düzeylerinin Karşılaştıramalı Grafiği 38
Şekil 10: Cinsiyet ile AAA hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği 40
Şekil 11: Ataktaki klinik bulgu ile her iki hasta grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği 42
Şekil 12: Serum Prolidaz ROC Curve Analiz Eğrisi 43
Şekil 13: Serum CRP ve Prolidaz düzeyleri korelasyon grafiği 44
Şekil 14: Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve serum Prolidaz düzeyleri korelasyon grafiği 45
Şekil 15: Plazma Fibrinojen ve serum Prolidaz düzeyleri korelasyon grafiği 46

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA : Ailevi Akdeniz Ateşi

ANOVA : Analysis of Variance

AS : Ankilozan Spondilit

BASDAI : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

CAPS : Kriyoprin İlişkili Periyodik Ateş

CRP : C-reaktif Protein

CH : Crohn Hastalığı

EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ELİSA : Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay

HLA : Human Leucocyte Antijen

HIDS : Hiperimmunglobilin D Sendromu

HSP : Henoch-Schönlein Purpurası

IL-1β : İnterlökin 1 Beta

İBH : İnflamatuar Barsak Hastalığı

MEFV : Mediterranean Fever

MPV : Mean Platalet Volume

NALP3 : The Nucleotide Binding Domain, Leucine-Rich Repeat/Pyrin Domain Containing-3

NLR : Neutrophil to Lymphocyte Ratio

OSİ : Oksidatif Stres İndeksi

PAN : Poliarteritis Nodaza

PAPA : Piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum, akne

PFAPA : Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenopati sendromu

RA : Romatoid Artrit

ROC : Receiver operating characteristics

SAA : Serum Amiloid A

sIL-2R : Soluble interlökin-2 reseptörü

SS : Standart Sapma

SSc : Sistemik Skleroz

TNF-α : Tümör nekrozis faktör alfa

TRAPS : Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

ÜK : Ülseratif Kolit

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Handan ALP'e,

Asistanlığımın ilk günlerinden beri üzerimde büyük emekleri olan bilgi, birikim ve tecrübelerini paylaşan tüm hocalarıma,

Oldukça zorlu bir şekilde gece gündüz beraber büyük bir keyifle çalıştığım sevgili arkadaşlarım Hülya, Cansu, Şeyda, Elif, Fatma ve tüm meslektaşlarıma,

Tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Bütün eğitim öğretim hayatım boyunca her zaman beni destekleyip bugünlere gelmemi sağlayan anneme ve babama, bana yol gösterici olan ablama ve her zaman yüzümü güldürmeyi başaran kardeşime,

Özellikle asistanlık sürecimin en sıkıntılı, en yorucu zamanlarında ve tez yazma sürecinde sürekli yanımda olup bana güç veren sevgili eşime,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nagehan KARACA HAN

ÖZET

ÇOCUKLARDA SERUM PROLİDAZ DÜZEYİNİN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI ATAĞI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİMESİ

Giriş ve Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ataklar halinde seyreden rekkürren ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem ile karakterize olan, otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. Prolidaz, c-terminal prolin ve hidroksiprolin iminodipeptitleri parçalayarak kollajen yıkımında rol oynayan spesifik bir enzimdir. Çalışmamızda kronik inflamasyonda salınan prolidaz enzimini, atak dönemindeki ve atak dışı dönemdeki Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocuk hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırmayı ve serum prolidaz aktivitesinin AAA hastalığında inflamatuar bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza 2-18 yaş aralığındaki, akut veya kronik enfeksiyon durumu olmayan, herhangi bir kardiyovasküler, sistemik, inflamatuar hastalığın eşlik etmeyen olgular dahil edildi. Atak dışı dönemdeki 37 AAA olgusu, atak anındaki 37 AAA olgusu ile aynı yaş grubunda 27 sağlıklı kontrol gurubu çalışmaya alındı. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Prolidaz ölçümü için uygun tüplere periferik bir venden kan alındı. Kan tetkikleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Olgularda ve kontrol grubunda serum prolidaz düzeyleri verileri kaydedildi. Çalışmamızda ortalama serum prolidaz düzeyi AAA hastalarında 24,40±8,87 ng/mL, kontrol grubunda 11,63±1,80 ng/mL olarak tespit ettik. Cut-off değerini 15,40 ng/ml (%88 sensitivite ve %96 spesifite) olarak saptadık. Pozitif prediktif değeri %98 ve negatif prediktif değeri %76 olarak hesapladık. Yaptığımız çalışmada serum prolidaz düzeyini atak dışı dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Ayrıca çalışmamızda serum prolidaz düzeyleri ile akut faz reaktanlarından CRP, ESH ve fibrinojen ile pozitif

korelasyon tespit ederken WBC ile korelasyon tespit edemedik. Hastalık şiddeti, klinik özellik ve genetik mutasyon tipine göre serum prolidaz düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastalık şiddeti, klinik özellikler ve genetik mutasyon tipi serum prolidaz düzeyini etkilemedi.

Sonuç: Çalışmamızda serum prolidaz düzeyinin atak döneminde en yüksek düzeyde saptanması, atak dışı AAA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunması, sensitivite ve spesifitesinin yüksek tespit edilmesi AAA hasta ayrımını yapabileceği, aynı zamanda subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini kanaatini oluşturmuştur. Ancak çocuk hastalarda yeterli çalışma olmaması bu hasta grubunda geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Prolidaz

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF SERUM PROLIDASE LEVEL WITH FAMILY MEDITERRANEAN FEVER ATTACK IN CHILDREN

Introduction and Plan: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease characterized by recurrent fever, abdominal pain, joint pain, chest pain and erysipelas-like erythema. Prolidase is a specific enzyme that plays a role in collagen degradation by cleaving c-terminal proline and hydroxyproline iminodipeptides. In our study, we aimed to compare the prolidase enzyme released in chronic inflammation in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever in the attack and non-attack period and in the healthy control group and whether serum prolidase activity can be used as an inflammatory marker in FMF disease.

Methods: Cases aged 2-18 years, without acute or chronic infection, and without any concomitant cardiovascular, systemic, or inflammatory disease were included in our study. 37 FMF cases in the non-attack period, 37 FMF cases at the time of the attack and 27 healthy control group of children in the same age group were included in the study. The study was conducted prospectively. Demographic, clinical and laboratory data of the cases were recorded. For prolidase measurement, blood was taken from a peripheral vein into suitable tubes. Blood tests were performed with the ELISA method in the Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Atatürk University.

Findings: Serum prolidase levels were recorded in the cases and control groups. In our study, we found the mean serum prolidase level to be 24.40±8.87 ng/mL in FMF patients and 11.63±1.80 ng/mL in the control group. We determined the cut-off value as 15.40 ng/ml (88% sensitivity and 96% specificity). We calculated the positive predictive value as 98% and the negative predictive value as 76%. In our study, we found that the serum prolidase level was statistically significantly higher

in patients in the non-attack period compared to the healthy control group. In addition, we found a positive correlation between serum prolidase levels and acute phase reactants CRP, ESH and fibrinogen in our study, but we could not detect a correlation with WBC. There was no significant difference between serum prolidase levels according to disease severity, clinical features and genetic mutation type. Disease severity, clinical features and genetic mutation type did not affect serum prolidase level.

Result: In our study, the highest level of serum prolidase was detected in the attack period, it was found to be higher in non-attack FMF patients compared to the control group, and the sensitivity and specificity were determined to be high. However, the lack of sufficient studies in pediatric patients showed that extensive studies are needed in this patient group.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Prolidase

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli rekürren ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve erizipel benzeri eritem ataklarıyla seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır (1,2). Ataklar genellikle tipik olarak 1-3 gün sürer ve kendi kendini sınırlar. Hastaların yaşam kalitesinin düşmesine ve amiloidoz sonucu böbrek yetmezliği gelişmesine sebep olabilir (3).

AAA'nın daha yaygın görüldüğü toplumlar Akdeniz ve Orta Doğu kökenli Türkler, Yahudiler, Rumlar, Araplar, Ermeniler ve İranlıların içinde bulunduğu ırklardır (4). Türkiye AAA'nın en sık görüldüğü ülkelerden biridir ve prevelansı 1/1073'tür (5).

Hastalıktan sorumlu Mediterranean fever geni (MEFV) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (16p 13.3). Bu gen *pyrin* ya da *marenostrin* ismiyle anılan, 781 aminoasitin meydana getirdiği proteinin kodlanmasından sorumludur (6). MEFV geninde oluşan mutasyon sonucu apopitozis mekanizması baskılanır ve antiinflamatuar etki devreden çıkar. Sonuç olarak inflamatuar aktivite artar (7). 14 MEVF gen mutasyonundan 9'u patojen (M694V, M694I, V726A, M680I, E167D I692del, R761H, A744S ve T267I), 5'i ise henüz önemi bilinmeyen varyant olarak (E148Q, P369S, E479L, I591T, K695R) bildirilmiştir (8).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının tanısında, takibinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde akut faz reaktanlarının önemi büyüktür. Atak anındaki hastalarda C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), beyaz küre sayısı (WBC), fibrinojen ve serum Amiloid A (SAA) düzeyleri yükselmiştir. Tedaviden fayda gören ve subklinik inflamasyonu bulunmayan atak arası dönemdeki hastaların akut faz reaktan düzeyleri normal seviyededir (9). Bu nedenle tanı koyarken ve tedavi takibinde AFR seviyelerinden faydalanılır.

Prolidaz; karboksiterminal prolin ya da hidroksiprolin barındıran iminodipeptitleri parçalayan, kollajen metabolizmasında, matriksin tekrardan şekillenmesi ve hücre büyümesinde önemli rolü bulunan bir dipeptidazdır (10).

Kollajenin interstisyel kollejenaz ile parçalanmasıyla polipeptidler meydana gelir. Polipeptidler de proteazlar aracılığıyla küçük peptidler ya da serbest aminoasitlere ayrışmaktadır. Prolidaz da C-terminal prolin ve hidroksiprolin içeren dipeptidleri intrasellüler yıkar ve yıkım ürünlerinden prolin tekrar döngüye katılarak protein sentezinde görev alır, hidroksiprolin ise idrar yoluyla vücuttan atılmaktadır (11).

İnsan prolidaz geni (PEPD geni) 19. kromozomun kısa kolu üzerindedir (19p 13,2 bölgesi) (12). Prolidaz enzim aktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda, kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda kollajen yıkımındaki artışa bağlı olarak serum prolidaz düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (13–15).

Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezinde nötrofil, makrofaj ve monositlerden kaspaz-1 aktivasyonu ve aşırı IL-1β sekresyonunun olduğu otoinflamatuar bir hastalıktır. Çalışmamızda Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocuk hastalarda atak döneminde ve atak dışı dönemde serum prolidaz düzeyinin, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve serum prolidaz aktivitesinin AAA hastalığında inflamasyonu gösteren bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), belirli bir düzene bağlı olmadan tekrarlayan, ani başlangıçlı, kısa süreli, ateş, nonenfeksiyoz peritonit, plevral inflamasyon, artrit ve/veya erizipel benzeri döküntü atakları ile seyreden otoinflamatuar ve otozomal resesif geçişin görüldüğü genetik bir hastalıktır (1,2). Bu ataklar tipik olarak 1-3 gün kadar sürüp kendi kendini sınırlar. Ancak hastaların yaşam kalitesinde düşüklüğe ve amiloidoz sonucu böbrek yetmezliği gelişmesine sebebiyet verebilir(3).

Hastalığı 1908'de Janeway ve Rosenthal "Unusual paroxysmal syndrome" olarak tanımlamıştır. İlerleyen zamanlarda "Recurrent polyserositis", "Recurrent hereditary polyserositis" gibi isimler verilmiştir. Günümüzde kullanılan "Familial Mediterranean fever" ismini İsrailli bilim adamları tarafından yapılan detaylı araştırmalar sonucu almıştır (16,17).

Hastalıktan sorumlu Mediterranean fever geninin (MEFV) tanımlanması 1992 yılında, klonlanması ise 1997 yılında olmuştur. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (16p 13.3). Bu gen *pyrin* ya da *marenostrin* ismiyle anılan, 781 aminoasitin meydana getirdiği proteinin kodlanmasından sorumludur (6). Pirin proteini nötrofiller aracılığıyla inflamasyonun inhibe edilmesi ve apopitozis mekanizmasının başlatılmasında görevlidir (18,19). MEFV geninde oluşan mutasyon sonucu apopitozis mekanizması baskılanır ve antiinflamatuar etki devreden çıkar. Patogenezde suçlanan birçok teori sonucunda artmış inflamatuar aktivite vardır (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

AAA'nın daha yaygın görüldüğü toplumlar Türkler, Yahudiler, Rumlar, Araplar, Ermeniler ve İranlıların içinde bulunduğu Akdeniz ve Orta Doğu kökenli ırklardır (4). AAA dünyanın geri kalanında oldukça nadir olmasına karşın, Fransa,

Almanya, İtalya ve İspanya gibi Avrupa ülkeleri ve ABD ve Avustralya'da da bildirilen vakalar bulunmaktadır (20). Resmi epidemiyolojik çalışmalar yapılmadığından farklı popülasyonlar arasında AAA'nın sıklığı tam olarak bilinememektedir. Türkiye'de AAA prevalansı 1/400 ile 1/1000 arasındadır. Yaklaşık 70 milyon nüfusa sahip olduğundan Türkiye'de 100.000'in üzerinde AAA hastasının varlığı düşünülmektedir. Bu nedenle, muhtemelen dünyada en fazla AAA hastası olan ülkedir (5,21,22). Görülme sıklığı açısından Türkiye'yi, İsrail ve Ermenistan izlemektedir. İsrail'de AAA prevalansının 1/1000'in biraz üzerinde ve nüfusunun yaklaşık 7 milyon olduğu göz önünde bulundurulduğunda vaka sayısının ortalama 10.000 olduğu düşünülmektedir (23). Ermenistan'da ise prevalansın 1/500, nüfusun 3 milyon olduğu düşünüldüğünde yaklaşık 6.000 vaka olduğu belirtilmektedir (24). Bununla birlikte Ortadoğu ülkelerinden Ürdün, Suriye ve Lübnan'da çok sayıda AAA vakası bildirilmişse de bunların sayısı kesin olarak bilinmemektedir (25,26).

2.1.3. Genetik Geçiş ve Etiyopatogenez

AAA hastalığının kalıtım şekli otozomal resesiftir. Ülkemizde 1/1073 oranında hastalık görülmekle beraber taşıyıcılık oranı %15-34 olarak kaydedilmiştir. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır (16p 13.3). *Pyrin* ya da *marenostrin* ismiyle anılan, 781 aminoasitin meydana getirdiği proteinin kodlanmasından sorumludur (5,6,21,27) .

Pyrin proteinin ana görevi nötrofiller aracılığıyla inflamasyonu inhibe etmektir (18). Aynı zamanda apoptozis nokta benzeri proteine bağlanarak apopitozis mekanizmasını da aktive eder (19). Pyrin proteininde oluşan bir mutasyon sonucu antiinflamatuar etki oluşamaz, apopitozis mekanizması devreye giremez ve sonuç olarak IL-1ß aktivitesiyle inflamasyon artmış olur (7).

MEFV geninin sekans varyantının 300'den fazla olduğu tespit edilmiştir (22). 14 MEVF gen mutasyonu 2012 yılında *"herediter tekrarlayan ateşlerin genetik tanısı kılavuzu"*nda değerlendirilmiş ve bunların 9'u patojen olarak (M694V, M694I, M680I, E167D, V726A, R761H, I692del, A744S ve T267I), 5'i ise henüz önemi bilinmeyen varyant olarak (E148Q, P369S, E479L, I591T, K695R) bildirilmiştir (8).

Orta Doğu toplumlarında %85'ten fazla mutasyonun M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q olduğu tespit edilmiştir (20). Ülkemizde %51,4 oranıyla en sık görülen mutasyon M694V, %14,4 oranıyla bunu takip eden mutasyon M680I olarak saptanmıştır (5). Amiloidoz gelişen hastalarda en sık rastlanan mutasyon da M694V olarak tespit edilmiştir (28). Ancak ülkemizde yapılmış olan Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında amiloidoz gelişimi riskinde M694V mutasyonun anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (5). Bunun yanı sıra M694V mutasyonu olan hastalarda amiloidoz gelişiminin ve seröz tutulumun daha sık görüldüğü, yurtdışı kaynaklı bir çalışmada bildirilmiştir (29).

Ülkemizde yapılmış olan iki farklı çalışmada da hastalığın şiddeti ve komplikasyon gelişiminin herhangi bir mutasyonla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (30,31).

2.1.4. Klinik Özellikleri

Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayan ateşe eşlik eden karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi serozit ataklarıyla seyreden inflamatuar bir hastalıktır. Atağın ilk görüldüğü dönem sıklıkla çocukluk ya da ergenlik dönemidir. Hastalığın başlangıcı %90 oranla 20 yaşından öncedir (32,33). Ataklar çoğunlukla 1-3 gün sürer ancak 12 saatten daha az ya da 72 saatten daha çok süren ataklar da olabilir. Atak dışında hastalar tamamen sağlıklıdır. Atakların hangi sıklıkta olacağı belirsizdir. Enfeksiyonlar ve stresin tetikleyici olduğu düşünülmekte ancak net olarak bilinmemektedir. Sıklıkla belirli bir prodromal dönem olmadan aniden başlamakta ve sonra kendini sınırlayıp semptomlar kaybolmaktadır (34).

Bazı kişilerde baş dönmesi, tat almada farklılıklar, iştah artışı, sinirlilik gibi yakınmalarla ataklar ortaya çıkabilir (35). Ataklardaki klinik bulgular hastaya göre farklılık göstermesinin yanında en sık karşılaşılan atak şekli ateş, karın ağrısı, eklem şikayetlerinin birlikte olmasıdır (36). Hastalığa ait en önemli bulgu ateştir ve neredeyse tüm hastalarda bulunmaktadır. Genellikle ateş 38-40 °C arasında seyrederken bazen 37,5-38°C olarak subfebril de görülebilir. Ateş, çocuklarda tek klinik bulgu olabilirken yaşla birlikte diğer bulgular ortaya çıkabilir (32,33).

AAA klinik olarak üç alt grupta ele alınır: tekrarlarla seyreden, uzun sürmeyen ateş, inflamasyon ve serozit atakları ile seyreden grup tip 1; ilk başvuru bulgusunun amiloidoz olduğu asemptomatik hastalık ile karakterize grup tip 2; asemptomatik seyreden ve amiloidoz görülmeyen birleşik heterozigot veya homozigot mutasyon bulunan grup tip 3. (37).

2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşinde Sık Görülen Bulgular

Ateş: En sık karşılaşılan bulgudur. Nadiren sadece ateş ile seyreden ataklar olmasının yanında genellikle diğer semptomlarla birlikte görülür. Ateş atak süresince yüksek seyreder. Ateş 40 °C'ye kadar çıkabilmekte, bazı hastalarda febril konvülziyon da görülebilmektedir. Bazı hastalarda ise ateş subfebril seyretmesi nedeniyle gözden kaçabilir. Aynı hastanın farklı ataklarında vücut ısısı değişkenlik gösterebilir. Eklem bulgularının olduğu ataklarda ateş yükselmeyebilir (36). Kolşisin kullanan hastalarda atak anında ateş görülmeyebilir (34).

Karın ağrısı: Ateşten sonra en sık görülen bulgudur. Karın ağrısının nedeni peritonda meydana gelen aseptik serozittir (36). Hastaların %95'inde ateşle birlikte karın ağrısı ana belirti olarak görülürken, %50'sinde hastalığın ilk belirtisi olarak görülebilmektedir. Atak ani başlangıçlıdır (20). Karın ağrısı genellikle karın orta bölgesindedir (36). Hastaların fizik muayenesinde batında hassasiyet, distansiyon, rijidite, defans, rebound ve peritonite sekonder barsak hareketlerinde azalma olabilir. Bu nedenle çoğunlukla akut batın tablosu ile karışabilir (5). Bu yüzden hastaların bir kısmına apendektomi uygulanmakta olup tanı atlanabilmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar AAA tanılı hastalara elektif laparoskopik apendektomi önermektedir. Karın ağrısına genellikle bulantı, kusma ve kabızlık eşlik eder. Ataktan sonra belirgin olarak görülen ishal AAA'nın önemli klinik bulgularındandır. Hastaların yarısında bu dönemde gaitada gizli kan bulunmaktadır (38,39).

Ailevi Akdeniz Ateşi atağında klinik bulgular 12-24 saat içinde spontan olarak geriler ve 48 saat içinde kaybolur. Hastalar genellikle 3 günün sonunda tamamen sağlıklı haline geri döner. Remisyon dönemlerinde; ateşin eşlik etmediği, atak

süresinin 6 saat-7 gün arasında değiştiği, lokalize, peritonit bulgularının olmadığı, artrit ile görülen inkomplet abdominal atak görülebilir (40).

Beşer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA tanılı hastalardan karın ağrısı, kanlı diyare şikâyeti bulunan 78 hasta incelenmiş, bu hastalara kolonoskopi yapılmış ve 20 hastadan biyopsi alınmıştır. Çalışma sonucunda 78 hastanın 12'sinde (%15.4) inflamatuar barsak hastalığı (İBH) tespit edilmiştir. İBH görülme sıklığı AAA hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur ve hastaların tamamında MEFV gen mutasyonu olduğu görülmüştür (41).

Eklem bulguları: Sıklık sıralamasına göre üçüncü sırada yer alır. Tek başına da görülebilir. Eklem tutulumu hastaların %70'inde artrit, %30'unda artralji şeklindedir. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde artrit; akut, sıklıkla alt ekstremitede, sekelsiz iyileşen, gezici olmayan, eklem hasarı oluşturmayan monoartrittir. Çoğunlukla birkaç gün veya 1-2 haftada spontan iyileşme görülür. En sık diz ve ayak bileği tutulur. Bu eklemleri sırasıyla kalça, el bileği, omuz ve dirsekler takip eder. Ayak bileği tutulumunda vakaların yarısında ayak sırtında eritem bulunur. Oligo veya poliartiküler tutulum ve uzamış artrit çok nadiren görülebilir. Kronik artritler birkaç ay ya da yıl kadar sürer, kendiğilinden sekel bırkamadan düzelme gösterir. Ancak bunların %5 kadarında artroplasti gerektirecek irreversible değişiklikler gelişebilir. Çoğunlukla HLA-B27 negatif olduğu sakroiliak eklem tutulumu ile seronegatif spondiloartropati tablosu görülebilir. Bunların bir kısmında HLA-B27 pozitif olabilir (36).

Göğüs ağrısı: Görülme sıklığı %25-80 arasındadır. Plevrada oluşan enflamasyona bağlı gelişir. Göğüs ağrısı genellikle solunum güçlüğü yapar, yüzeyel solumaya neden olur ve tek taraflı olarak görülür. Bazı hastaların göğüs ağrısı sırasında çekilen direkt grafilerinde plevral efüzyon tespit edilmiştir. AAA hastalarının %0.5'inde ise göğüs ağrısı perikardite bağlı geliştiği görülmüştür. Tek bulgusu tekrarlayan perikardit olan olgular da yayınlanmıştır (30).

Amiloidoz: En ciddi komplikasondur ve hastalığın prognozunu gösterir. AA tipinde amiloidoz görülür ve öncü proteini serum amiloid A proteini akut faz reaktanlarından biridir. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde görülen amiloidoz görülme oranı

ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Yeni yayınlara göre ülkemizde görülme sıklığı kolşisin kullanmayanlarda %20-25 iken düzenli kolşisin kullananlarda amiloidoz görülmemektedir. Amiloidoz en sık homozigot M694V mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Atak sayısı, şiddeti ve tipi amiloidoz gelişimini etkilememektedir (5).

Amiloid birikiminin en sık görüldüğü yer böbreklerdir. Barsaklar, dalak, karaciğer, kalp ve endokrin organlarda da görülebilir. Renal amiloidozu olan hastalarda diyaliz ve böbrek nakli ile yaşam süresinin uzaması böbrek dışı amiloidoz sıklığının artmasına neden olmuştur (42).

Renal veya rektal biyopsi ile amiloidoz tanısı konulur. Kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişmemekte, amiloidoz gelişmiş hastalarda gerileme görülmektedir. Klinik olarak proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olarak ilerleme göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal transplantasyon tedavi amacıyla yapılabilmekte ve kolşisin ile nakilli böbrek sekonder amiloidozdan korunmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde amiloidoz dışında glomerülonefrit gibi patolojiler de seyrek olarak görülebilmektedir (5,36).

2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşinin Nadir Bulguları

Cilt bulguları: Hastalarda %20-25 oranında görülür. Hastalık seyri sırasında çeşitli döküntüler tanımlanmıştır. Primer cilt bulguları ürtiker, avuç içi ve ayak tabanında yaygın eritem, anjiyonörotik ödem, cilt altı nodüller, Raynaud fenomeni, piyoderma, eşlik eden vaskülitlere bağlı deri bulguları ve eriziper benzeri eritemdir. Bu bulgular arasında en sık erizipel benzeri eritem görülür ve hastalık için spesifik olarak kabul edilmez. Çoğunlukla ayak bileği artriti ile birliktelik gösterir. Döküntü genellikle ayak dorsalinde, tibia ön yüzünde ve malleollar üzerinde yerleşimli, tek taraflı, 15-50 cm büyüklüğünde, sınırları keskin, şiş, sıcak ve ağrılıdır (Şekil 1). 1-3 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur (36,42).



Şekil 1: Ailevi Akdeniz Ateşi'nde erizipel benzeri eritem

Vaskülit: Yapılan çalışmalara göre Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve poliarteritis nodoza (PAN) gibi vaskülitlerin Ailevi Akdeniz Ateşi'nde normal popülasyona göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Behçet hastalığı (BH) sıklığı da artmış olarak bulunmasına karşın HSP ve PAN'dan daha nadir olarak görülmektedir (43).

Uzamış febril miyalji Ailevi Akdeniz Ateşi'nde görülen bir diğer vaskülit tablosudur (44). Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve kortikosteroide dramatik yanıt ile karakteristiktir. Hipergamaglobulinemi görülür. Klinik olarak eklem bulgusu görülmez ve kas enzim seviyeleri, elektromiyografi, kas biyopsisi normaldir (36).

Skrotal Tutulum: Genellikle çocuklar ve adölesanlarda görülür. Yetişkinlerde nadiren görülür. Tunica vaginalis enflamasyonu sorumludur. Klinik olarak genellikle tek taraflı, kızarıklık, şişlik ve ağrı mevcuttur. Bazen erkek hastalarda AAA ilk belirtisi olarak görülebilir. Tekrarlayan orşit ataklarında AAA ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir (34).

Diğer sistem tutulumları: Kolşisin ile tedavi edilen hastalarda tekrarlayan hiperbilirubinemi ve akut hepatit gösterilmiştir. Hastalarda %30-50 oranında splenomegali tespit edilmiştir. Bu hastaların çoğunda yapılan rektal biyopsilerinde amiloid negatif tespit edilmiş olup dalak büyümesi amiolid birikimine bağlı olmadığı düşünülmüştür.

Nadiren aseptik menenjit atakları bildirilmiştir. Bu hastalar kolşisinden fayda görmüştür (45,46). Serebrovasküler hadiseler ve multipl skleroz gibi demiyelizan hastalıkların AAA ile birlikteliği olduğu düşünülmektedir (47,48). Optik nörit Ailevi Akdeniz Ateşi'nde nadiren görülen klinik bulgulardan biridir (34).

Atak sıklığı fazla olan ve amiloidoz gelişmiş olan hastalarda infertilite olabilir. Kolşisin tedavisiyle birlikte fertilite artabilir. AAA hastalarının bir kısmında mitoz engellendiği için sperm motilitesi azalarak azospermi ve oligospermiye sebep olduğu tespit edilmiştir (49).

Ailevi akdeniz ateşi hastalarında inflamatuar barsak hastalığı görülme sıklığı normal popülasyona göre daha çoktur (5). Yapılan çalışmalara göre Crohn hastalığı (CH) Ülseratif kolite (ÜK) göre daha sık görülmektedir. Başka bir çalışmada AAA hastalarında sadece CH görülme oranının arttığı belirtilmiştir. İBH tanılı hastalarda da Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı görülme oranı artmıştır. İnflamatuar barsak hastalığı ile birlikte görülen Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının yarısında M694V mutasyonu tespit edilmiştir (41).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Atak esnasında C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, serum amiloid A (SAA) ve beta-2 mikroglobulin gibi akut faz reaktanlarında genellikle artış görülmekle birlikte Ailevi Akdeniz Ateşinde tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Negatif akut faz reaktanlarından olan albümin düzeyi atakların kısa sürmesi nedeniyle değişmemektedir. Bununla birlikte atak sırasında trombosit düzeylerinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır (50,51).

Yapılan son çalışmalar atak dışında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında da akut faz reaktanlarının yüksek olması AAA hastalarında subklinik inflamasyonun devam ettiğini göstermiştir (52). Vakaların %30 kadarında amiloidoz ile ilişkili olan serum amiloid A düzeylerinin atak arasında da yüksek olduğu belirlenmiştir (51). Ataklarda geçici hematüri ve albüminüri görülebilmektedir. İnterlökin-1, IL-6, IL-8, soluble IL-2 reseptör (sIL-2R) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) seviyelerinin atak esnasında yükseldiği tespit edilmiştir (50,53,54).

Proteinüri renal amiloidozun göstergesidir. Bu nedenle tüm hastalara periyodik olarak tam idrar tahlili bakılması önerilmektedir (55).

2.1.8. Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi için tanı koydurucu özel bir yöntem yoktur. Tanı klinik olarak konulur. Aile hikayesi, kolşisine yanıt ve diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile tanıyı destekler. Tanı için hastaların hem atak döneminde hem de atak dışı dönemde değerlendirilmesi gerekir. MEFV geninde mutasyon görülmesi kesin tanı koydurmaz.

İlk olarak 1967'de Sohar'ın geliştirdiği tanı kriterleri kullanılmıştır. Sonrasında Tel Hashomer'in geliştirdiği tekrarlayan ateş ve serözit atakları, amiloidoz ve kolşisine yanıtı içeren tanı kriterleri kullanılmıştır (16,56). 1998 yılında Livneh ve arkadaşları yeni bir tanı kriterleri seti önermiştir (57,58). Tel-Hashomer kriterlerinde eksiklikler olması ve tanı koymayı kolaylaştırması amacıyla 2009'da Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (59).

Tablo 1: Tel-Hashomer kriterleri (60)

MAJOR KRİTERLER	**MİNÖR KRİTERLER**
Tekrarlayan ateş ataklarıyla seyreden serözit	Rekkürren ateş
AA tipi amiloidoz gelişmesi	Erizipel benzeri eritem
Kolşisin tedavisine yanıt alınması	Ailede AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 major ya da 1 major+2 minör kriter **Olası tanı:** 1 major+1 minör kriter	

Tablo 2: Livneh ve arkadaşlarının geliştirdiği kriterler (57)

Major Kriterler: 3'ten fazla tipik atak olması; Ateşin 38 °C üzerinde olduğu, benzer nitelikte, 12-72 saat kadar süren ataklar 1. Yaygın peritonit 2. Tek taraflı plörit ya da perikardit 3. Tek eklemde artrit (Diz, Kalça, Ayak Bileği) 4. Sadece ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör Kriterler: 1. Göğüs ağrısı 2. Minör eklemleri tutan artralji 3. Egzersizle beliren alt ekstremite ağrısı 4. Kolşisine iyi yanıt
İnkomplet Ataklar: 1. Vücut sıcaklığının 38 °C olması 2. 12 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun olması 3. Karın atakları sırasında serözit bulgularının olmaması 4. Lokalize karın ağrıları 5. Majör eklemler dışında eklemlerin tutulması
Destekleyici Kriterler: 1. Ailede AAA öyküsü 2. Etnik köken 3. Atakların başlangıç yaşının 20'nin altında olması 4. Yatak istirahati gerektiren ciddi atak 5. Kliniğin kendiliğinden düzelmesi 6. Atak dışında asemptomatik seyretmesi 7. Lökositoz, fibrinojen CRP, ESR, serum amiloid A artışının olduğu geçici enflamasyon 8. Rekürren hematüri veya proteinüri 9. Apendektomi veya exploratif laparoskopi öyküsü 10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 major kriter veya ≥2 minör kriter veya 1 minör + 5 destekleyici kriter veya 1 minör + ilk 5 destekleyici kriterden 4 tanesinin olması

Tablo 3: Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından belirlenen tanı kriterleri (59)

Ateş: Aksiller 38 °C'yi geçen, 6-72 saat devam eden, 3'ten fazla atak
Karın ağrısı: 6-72 saat devam eden, 3'ten fazla atak
Göğüs ağrısı: 6-72 saat devam eden, 3'ten fazla atak
Artrit: Oligoartiküler, 6-72 saat devam eden, 3'ten fazla atak
Ailede AAA hikayesi olması
Tanı: Yukarıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlası olmasıyla konulur.

AAA hastalarında hastalığın şiddetini ve prognostik olarak tahmin sağlamaya yarayan hastalık ağırlık skorlama sistemleri bulunmaktadır. Pediatrik hastalar için çoğunlukla kullanılan skorlama sistemi Pras'ın ağırlık skorudur (61).

Pras ağırlık skorunda hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz ve tedavide kullanılan kolşisin dozu değerlendirilmekte ve puanlama yapılmaktadır (Tablo 4). Puanlama sonucunda hafif hastalıkta skor 3-5, orta hastalıkta skor 6-8, ağır hastalıkta skor 9 ve üzerindedir (61,62).

Tablo 4: Pras hastalık şiddeti skorlaması (61)

		SKOR
Hastalık başlama yaşı	11-20 yaş	2
	3-10 yaş	3
	<3 yaş	4
Atak sıklığı	Ayda 1'den az	1
	Ayda 1 veya 2	2
	Ayda 2'den fazla	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu	<1 mg/gün	0
	1 mg/gün	1
	2 mg/gün	2
	>2 mg/gün*	3
*yanıtsız **Hafif hastalık:**3-5 puan, **Orta hastalık:** 6-8 puan, **Ağır hastalık:** >9 puan		

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi atak sırasında ateş, karın ağrısı şikayetiyle başvuran hastalarda defans/rebound olması, beyaz kürede artış akut apandisit ya da akut batın tablosuyla karışabilmektedir. Hastalara apendektomi ve laparoskopi yapılabilir. Karın ağrısı olan hastalarda ayrıca gastroenterit, irritabl barsak sendromu da ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir (53).

Erizipel like eritem şikayeti olan hastalar klinik olarak selülit ile karıştırılabilir.

Artriti olan hastalarda diğer romatolojik hastalıklardan olan akut romatizmal ateş, poliarteritis nodoza, IgA vasküliti, sistemik lupu eritamatosus ve jüvenil

idiopatik artrit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ateş ve monoartrit beraberliğinde septik artrit tanısı konulabilir (63,64).

Ayrıca hastalarda rekürren ateş görülmesi sebebiyle diğer periyodik ateş sendromları;

- Kriyoprin ilişkili periyodik ateş (CAPS)
- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenopati sendromu (PFAPA)
- Hiper IgD sendromu (HIDS)
- TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
- Piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenosum, akne (PAPA) sendromu

ayırıcı tanıda düşünülmelidir (45).

2.1.10. Tedavi

Tedavinin asıl amacı atakların sıklık ve sayısını azaltmak, atak dışı dönemde subklinik inflamasyonu minimuma indirmek ve amiloidozu önlemektir (3).

1972'de ilk defa kullanılmaya başlanan kolşisin günümüzde hala tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılan etkili ilaçtır (65,66). Günlük uygun dozda kolşisin alan hastalarda amiloidozun ve atakların önlendiği bildirilmiştir (67). Kolşisin, antiiflamatuar etkisini proinflamatuar dönemde göstermektedir. Bu yüzden atak sırasında kolşisinin etkinliği yoktur.

Kolşisin etki mekanizması:

- İnterlökin-1β inhibisyonuyla akut faz reaktanları ve NALP-3 (NACHT, LRR and PYD Domains Containing Protein-3) inflamazomu inhibe olur. Böylece monositlerde ve nötrofillerde inflamasyon bloklanır.
- İntrasellüler β-tübülin polimerizasyonunu Kolşisin-tübülin kompleksleriyle inhibe eder. Böylece lökosit migrasyon ve degranülasyonunu bloke etmektedir. Bu etkisi ile atak oluşumunu engellemektedir.
- Makrofajlardan tümör nekrozis faktör-α sentezini engeller (68).

Kolşisinin akut atak sırasında etkisi yoktur. Atak sırasında istirahat, hidrasyon ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar gibi destek tedavisi faydalı olabilir (69,70).

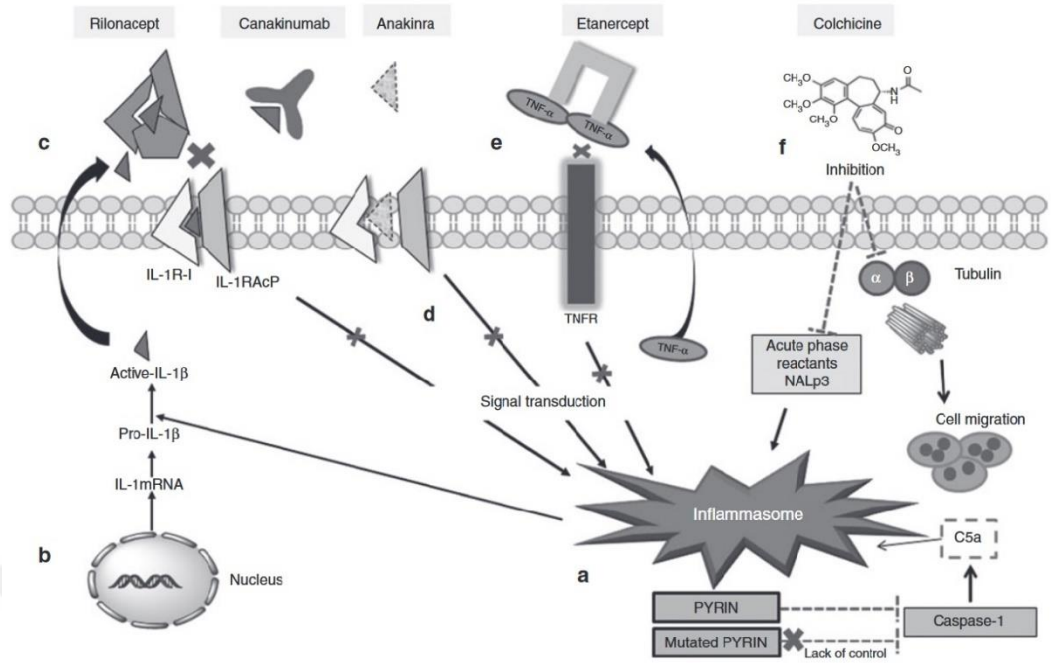
Kolşisin başlangıcı için çocuklarda önerilen dozlar:

- 5 yaş altına 0.5 mg/gün
- 5-10 yaş arası 1 mg/gün
- 10 yaş üstüne 1.5 mg/gündür (71).

Doz ayarlaması esas olarak subklinik inflamasyonun kontrol altında tutulması ve atak sıklığına göre yapılır (72). Tedavinin süresi sıklıkla ömür boyudur (71). Tam olarak öneri klavuzu olmamasına karşın bazı vakalarda tedavi kesilmesi denenebilir. Özen ve ark. uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi önerileri hazırlamış ve son 5 yılda atağı olmayan hastalarda doz azaltılabileceğini bildirmiştir (3). Tanatar ve ark. yaptığı çalışmaya göre 64 AAA hastasının kolşisin tedavisi kesilmiştir. Bu hastaların 11'inde tekrar atak görülmesi, 6'sında akut faz reaktanlarında artış olması nedeniyle toplam 17 hastada yeniden kolşisin tedavisine başlanmıştır. Diğer hastalarda kolşisin ihtiyacı gelişmemiştir (73).

Kolşisin genellikle iyi tolere edilebilen güvenli bir ilaçtır. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde de güvenle kullanılabilmektedir (71). Ancak terapötik indeksi dar olduğu için intoksikasyona dikkat edilmelidir. Yan etkileri hafif seyretmekle beraber en sık ishal, transaminaz yüksekliği gibi gastrointestinal bulgular görülür (72). Kolşisinin metabolize edilmesi sitokrom P450 enzimi tarafından sağlanmaktadır. Klaritromisin gibi sitokrom P450 inhibisyonu yapan ilaçlar kolşisin intoksikasyonuna sebep olabilir (74).

Uygun dozda tedaviye rağmen hastaların %5-10 kadarında atak görülmeye devam eder. Bu durumda öncelikle tedaviye uyum sorgulanmalıdır. Fakat bazı hastalarda tedaviye tam uyum olmasına rağmen ataklar devam etmektedir. Böyle hastalarda kolsişin direnci düşünülür ve anakinra, rilonosept ve kanakinumab gibi anti-IL1 tedavisi veya TNF-α antagonistleri başlanabilir (75–77).



Şekil 2: Ailevi Akdeniz Ateşi'nde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları (78)

2.1.11. İzlem

AAA hastaları ortalama 4-6 ayda bir kontrole çağırılmalıdır. Her izlemde tam kan sayımı, kas enzimleri ve tam idrar tetkiki kontrolü yapılmadır. Kolşisin tedavisi alan hastalarda genellikle ciddi bir komplikasyon görülmemektedir (36).

2.2. PROLİDAZ

2.2.1. Prolidaz tanımı

Prolidaz, karboksiterminal prolin ya da hidroksiprolin barındıran iminodipeptitleri parçalar. Kollajen metabolizmasında, matriksin tekrardan şekillenmesi ve hücre büyümesinde önemli rolü bulunur. Prolidaz her yerde bulunan bir dipeptidazdır. Prolidaz için en iyi substrat glisil-prolin'dir. Manganez gerektiren homodimerik metalloproteazdır (10).

Prolidaz ağırlığının %5'i karbonhidrat olan bir glikoproteindir. Diğer proteazların monomer yapıda olmasına karşın dimer yapıdadır ve katalitik

aktivitesini bu şekilde gösterir. İnsan prolidaz geni (PEPD geni) 19. kromozomun kısa kolu üzerindedir (19p 13,2 bölgesi). Enzim X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlamaktadır (12).

Eritrositlerden, lökositlerden ve doku fibroblastlarından moleküler ağırlığı farklı olan iki prolidaz formunun izole edildiği bildirilmiştir (79). Aynı zamanda manganeze tepki, substrat özgüllüğü ve ısı stabilitesi bu iki formda farklılık göstermektedir (80).

2.2.2. Prolidazın Kollajen Metabolizmasındaki Önemi

Kollajen yıkımı interstisyel kollejenazın, kollajenin amino ucuna yakın bir yerine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıda olan kollajen bu enzim ile %25 ve %75'ini içeren iki adet sarmal yapıya ayrılır. Dayanıksız sarmal yapıya sahip olan bu moleküller vücutta parçalanarak polipeptidler meydana gelir. Polipeptidler de proteazlar aracılığıyla küçük peptidler ya da serbest aminoasitlere ayrışmaktadır.

Prolidaz C-terminal prolin ve hidroksiprolin içeren dipeptidleri intrasellüler yıkar. Yıkım ürünlerinden prolin tekrar döngüye katılarak protein sentezinde görev alır, hidroksiprolin ise idrar yoluyla vücuttan atılmaktadır (11).

Kollajen dokuda prolin ve hidroksiprolin tüm aminoasitlerin yaklaşık %25'ini meydana getirdiğinden kollajen yıkımında prolidazın önemli rolü bulunmaktadır (81).

Prolidaz eksikliği; cilt lezyonları, tekrarlayan enfeksiyonlar, zeka geriliği ve kollajen doku bozuklukları ile seyreden, masif imidodipeptidüri, plazmada prolin içeren dipeptidlerin artışıyla karakterize otozomal resesif bir bozukluktur. Tahmini insidansı 1-2/1.000.000 olan nadir görülen bir hastalıktır (82,83).

Prolidaz enzimi; eritrositler, lökositler, plazma, beyin, kalp, karaciğer, böbrekler, barsak mukozası, uterus, amnion sıvısı ve timüs gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Yapılan birçok çalışmada prolidaz aktivitesinin çeşitli hastalıklarda değiştiği gösterilmiştir. Prolidaz aktivitesinde artış ya da azalma, hastalık durumunun yanında hastalığın progresyonunu da gösterebilir (10,84,85). Serum prolidaz

aktivitesindeki yükseklik, kollajen oluşumu-yıkımında artma ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda diyabetik nefropati, Behçet hastalığı, metabolik sendrom ve kronik hepatitde serum prolidaz aktivitesinin arttığı, sistemik skleroz, keratokonus, myeloproliferatif sendromlar ve eklem hipermobilite sendromunda azaldığı ortaya konmuştur (10,86,87).

Çeşitli çalışmalarda serum Prolidaz düzeyi ile kollajen metabolizmasının ilişkisi araştırılmıştır. Serum Prolidaz düzeylerinin kollajen döngüsünün fazla olduğu bazı bozukluklarda yüksek olduğu gösterilmiştir (10).

Yapılan bir çalışmada gelişimsel kalça displazisi ile serum prolidaz düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup, kalça displazisi olan hastalarda serum Prolidaz düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (88).

Serum Prolidaz düzeylerinin ankilozan spondilit (AS), romatoid artrit (RA) ve kontrol grubunda karşılaştırıldığı çalışmada AS hastalarında serum Prolidaz düzeyleri RA ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş olup RA ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu hastalıklarda kollajen döngüsünde ve fiziksel fonksiyonlarda azalmanın olması nedeniyle Serum Prolidaz düzeylerinin düşük olduğu düşünülmüştür (84).

Aktif ve inaktif hastalığı olan Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında serum prolidaz düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, serum prolidaz düzeyleri aktif hastalığı olan bireylerde inaktif hastalığı olan hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (87).

Sistemik skleroz (SSc) hastalarında ise serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (89).

Pulmoner tüberküloz hastalarında serum prolidaz düzeyinin araştırıldığı çalışmada; kaviter tüberkülozu olan hastalarda, non-kaviter tüberkülozu olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın immunglobulin ve kompleman düzeylerinin ve fibroblastik aktivitenin artması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca inflamatuar bir süreci olan pulmoner tüberküloz hastalarında

akut faz reaktanı olarak kullanılan CRP, ESH ve trombosit sayısı gibi parametrelerle serum prolidaz düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple prolidazın akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği önerilmiştir (90).

Kronik hepatit enfeksiyonu kollajen döngüsünün artmış olduğu bir hastalıktır. Bu hastalıkta da serum Prolidaz düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ancak kronik hepatit B tanılı hastaların histopatolojik değerlendirmelerinde prolidaz ile ilişki gösterilememiştir (91).

Yapılan çalışmalarda fibrozda serum prolidaz aktivitesinin azaldışı tespit edilmiştir. Fibröz ile ilerleyen idiopatik ve iskemik dilate kardiyomiyopatide ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında prolidaz düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak serum prolidaz düzeyini etkileyen birçok faktör olması nedeniyle klinik olarak fibrozis için noninvaziv biyokimyasal bir belirteç olarak gösterilememiştir (10).

Prolidazın embriyolojik gelişme, yara iyileşmesi, enflamasyon, karsinogenez, angiogenez, hücre farklılaşması gibi birçok patolojik süreçte önemli rolü vardır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Desteği

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 04.11.2021 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/477 sayılı kararı ile izin alınmıştır (EK 1). Çalışmanın finansal desteği tez araştırmacısı tarafından bireysel olarak karşılanmıştır. Ailelere çalışmanın amacı, yapılma şekli, sonuçlarının kullanım amacı ve nerede kullanılacağı hakkında bilgi verilmiş ve yazılı onamları alınmıştır (EK 2).

3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamıza Kasım 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji, Genel Pediatri ve Çocuk Acil Servis polikliniğe başvuran, Livneh Kriterlerine göre AAA hastalığı tanısı almış atak döneminde ve atak dışı dönemdeki olgular dahil edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı olgular ise Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Pediatri polikliniğine sağlıklı çocuk izlemi için başvuran çocuklar arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 37 atak dönemindeki AAA hastası, 37 atak dışı AAA hastası ve 27 sağlıklı gönüllüye bilgilendirme formu okutulup kabul eden kişilere aydınlatılmış onam formu imzalatılıp çalışmaya dahil edildi.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri;

1. 2-18 yaş arası Livneh tanı kriterlerine göre tanı almış atak anındaki AAA hastaları,

2. Son 3 haftada atak geçirmemiş olan AAA hastalar,

Olguların çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyerek bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar,

2. Akut veya kronik enfeksiyon varlığı olan hastalar,

3. 2-18 yaş aralığı dışında olan hastalar ve

4. Herhangi bir kardiyovasküler, sistemik, kronik, inflamatuar hastalığın eşlik ettiği hastalar.

Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri;

1. Çalışma kapsamında incelenen olgularla yaş, cinsiyet dağılımı benzerlik gösteren sağlıklı çocuklar,

2. Sağlıklı çocuk izlemi için çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran, enfeksiyon ve kronik hastalığı olmayan çocuklar.

Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyerek bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan bireyler,

2. Akut veya kronik enfeksiyon varlığı olan kişiler,

3. 2-18 yaş aralığı dışında olan ve herhangi bir kardiyovasküler, sistemik, kronik, inflamatuar hastalığı olan çocuklar.

Yukarıdaki kriterler çerçevesinde hasta ve kontrol grubunun verileri toplandı.

3.3. Uygulanan Takip Formu

Hasta ve kontrol grubu için takip formu oluşturuldu (EK 3). Çalışmaya dahil edilen her AAA hastası ve kontrol grubunun demografik özellikleri, gönüllü hasta grubun hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalık seyirleri, aldıkları tedaviler, atak sıklığı, atak anındaki şikayetleri, tedaviye yanıt ve laboratuvar parametreleri yapılan birebir görüşmeler ve hastaya ait dosyalardan kaydedildi.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması

Kan örnekleri, kontrol grubu ve AAA hastalarından oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından

vacutainer kullanılarak biyokimya tüplerine kanları alındı. Numuneler 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Prolidaz düzeyleri için alikotlanan numune -80˚C derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile ölçüldü Prolidaz düzeyleri BT Lab marka (Cat No:E3408Hu) (Changseng S Rd Nanhu Dist Zhejiang, China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre deney aşamaları takip edilerek her numune çift çalışılarak analiz edildi. Rutin Biyokimya testlerinden kreatinin ve CRP düzeyleri Cobas 8000 klinik kimya analizöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) kinetik kolorimetrik yöntem ile, feritin düzeyleri ise Cobas 8000 immün analizöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) elektrokemilüminesans yöntemi ile analiz edildi. Tam kan örnekleri di-potassium ethylene diamine tetra-acetic acid (K2-EDTA)'lı (Becton Dickinson-BD, CA, USA) hemogram tüplerine alınarak 2 saat içerisinde laboratuvara transferi sağlanarak analizler yapıldı. Tam kan sayımı analizleri Sysmex XN-1000 Hematology Analizöründe (Sysmex Corporation, Kobe, Japon) yapıldı. ESH westergren yöntemi ile aynı numuneden Sysmex interliner sedimentsyon cihazında belirlendi. Fibrinojen düzeyleri Stago Star koagülasyon cihazında (Diagnostica Stago S AS Asnières sur Seine Cedex – France) klotting metod ile ölçüldü. İdrar analizleri IRIS IQ 200 (Beckman Cuolter, Brea, USA) cihazında analiz edildi.

3.5. İstatistik Analizleri

İstatiktik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklemlerde t-testi (independent-testi, Student t testi), hasta grubu atak dönemi ve atak dışı olarak gruplandırıldığında ANOVA (posthoc Tukey düzeltmesi ile) analizi

kullanıldı. Kategorik veriler için crostabs ve Ki kare testleri kullanıldı. İki kategorik değişkenden (cinsiyet- hasta-konrol) elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında iki yönlü varyans (ANOVA) analizi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon pearson korelasyon analizi (kategorik veriler için spearman korelasyon) ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p< 0,05$ kullanıldı. Serum Prolidazın cut-off değerini, pozitif ve negatif prediktif değerini, duyarlılığı, özgüllüğü, eğrinin altında kalan alanın (EAA) hesaplanması için ROC (Receiver operating characteristics) eğrisi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda AAA'de atak döneminde ve atak dışı dönemde serum prolidaz düzeyini, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı, inflamatuar bir belirteç olarak kullanılma olasılığını araştırdık.

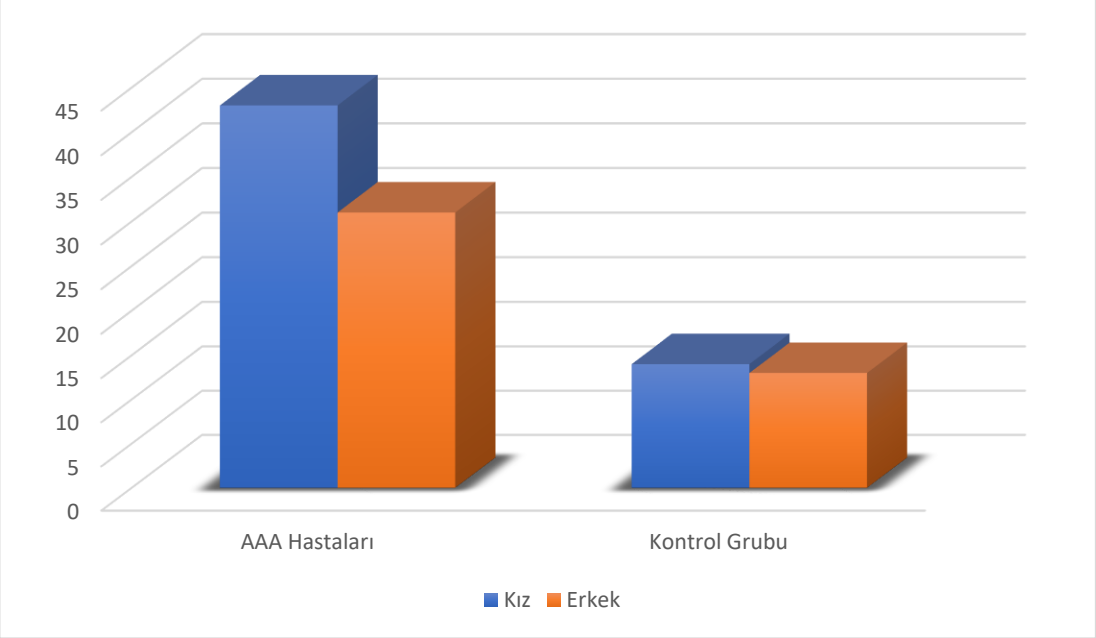
4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza 37'si atak döneminde, 37'si atak dışı dönemde 74 AAA hastası ve 27 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 101 olgu dahil edildi. AAA hasta grubundaki olguların 43'ü (%58,1) kız, 31'i (%41,9) erkekti. Kontrol grubunda ise 14 (%51,9) kız, 13 (%48,1) erkek bulunmaktaydı. AAA hastaları ve kontrol grubunun cinsiyetleri benzerdi (p=0,57) (Tablo 5, Şekil 3).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

		AAA Hastaları	Kontrol Grubu	P Değeri
Cinsiyet	Kız	43 (%58,1)	14 (%51,9)	0,575
	Erkek	31 (%41,9)	13 (%48,1)	

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi



Şekil 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılım Grafiği

AAA hastalarının ortalama yaşı 10,79±4,30 yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı 9,60±3,28 yıldı. İki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,19) (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları

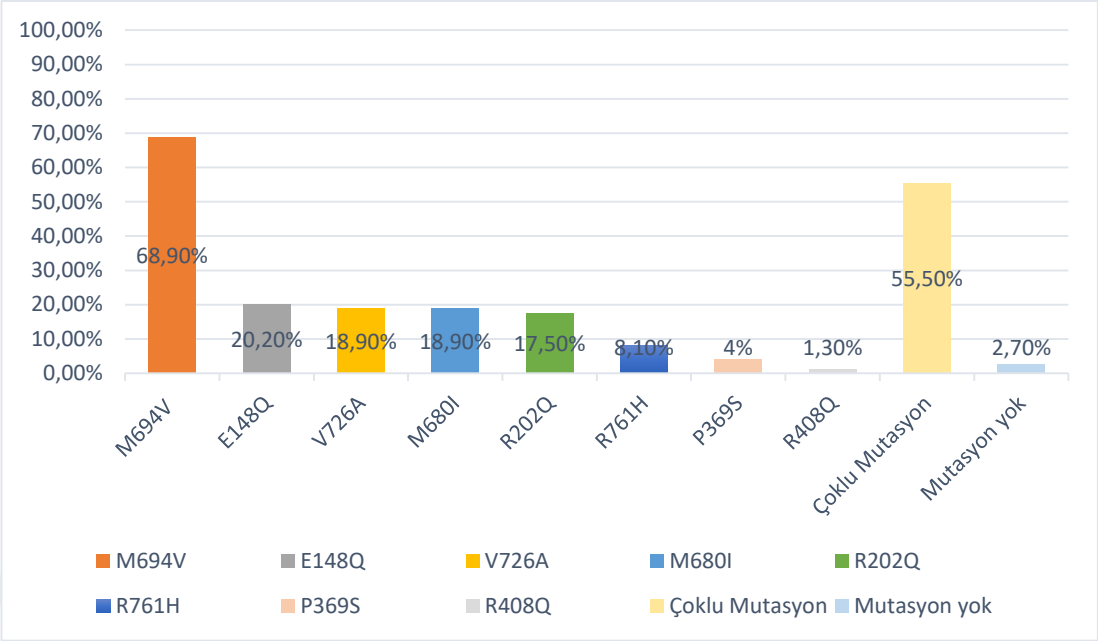
		AAA Hastaları	Kontrol Grubu	P Değeri
Yaş (yıl)	Ortalama	10,79±4,30	9,60±3,28	0,190

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

Çalışmamızdaki 74 AAA hastasının genetik mutasyonları incelendiğinde; 51 hastada (%68,9) M694V, 15 hastada (%20,2) E148Q, 14 hastada (%18,9) V726A, 14 hastada (%18,9) M680I, 13 hastada (%17,5) R202Q, 6 hastada (%8,1) R761H, 3 hastada (%4) P369S, 1 hastada (%1,3) R408Q mutasyonu bulunmaktaydı. İki olguda tespit edilen genetik mutasyon yoktu. Bu mutasyonlar 41 kişide çoklu mutasyon şeklinde görülmekteydi (Tablo 7, Şekil 4).

Tablo 7: Genetik Mutasyon Dağılımı

Mutasyon Tipi	**Olgu sayısı (n)**	**Yüzde (%)**
M694V	51	%68,9
E148Q	15	%20,2
V726A	14	%18,9
M680I	14	%18,9
R202Q	13	%17,5
R761H	6	%8,1
P369S	3	%4
R408Q	1	%1,3
Çoklu Mutasyon	41	%55,5
Mutasyon yok	2	%2,7



Şekil 4: Genetik Mutasyon Dağılım Grafiği

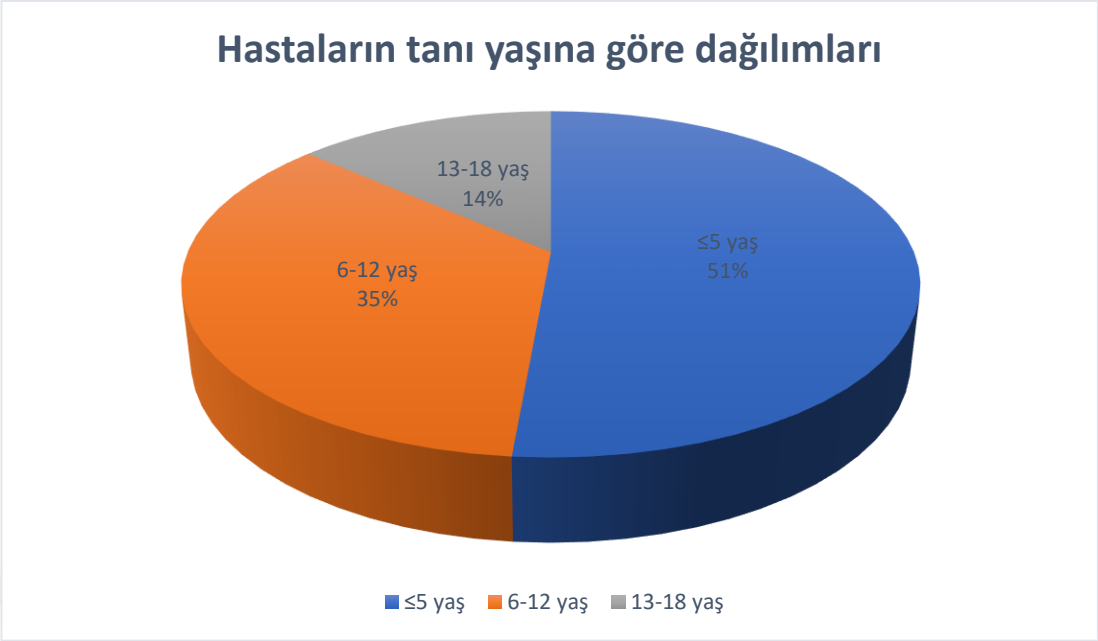
4.2. AAA Hastalarında Klinik Özellikler

Çalışmamıza dahil edilen AAA hasta grubundaki olgular tanı yaşı, atak sıklığı, atak anında görülen klinik bulgu ve kolşisin dozu yönüyle değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen olgularda şikayet başlangıç yaşı ortalama 5 yaş, hastaların tanı alma yaşı ortalama 7 yaş olarak tespit edildi. Tanı yaşı 5 yaş ve altında olan 38 hasta (%51,4), 6-12 yaş arasında olan 26 hasta (%35,1), 13-18 yaş olan 10 hasta (%13,5) bulunmaktaydı (Tablo 8, Şekil 5).

Tablo 8: Hastaların Tanı Yaşına Göre Dağılımı

Parametre	Özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Tanı yaşı	≤5 yaş	38	%51,4
	6-12 yaş	26	%35,1
	13-18 yaş	10	%13,5



Şekil 5: Hastaların Tanı Yaşına Göre Dağılım Grafiği

74 AAA hastasının 49'u (%66,2) ayda 1 veya daha az, 22'si (%29,8) ayda 2-3, 3'ü (%4) ayda 4 veya daha fazla atak geçirmekteydi. Hastaların atak sıklığına göre dağılımı Tablo 9 ve Şekil 6'te verildi.

Tablo 9: Hastaların Atak Sıklığına Göre Dağılımı

Parametre	Özellik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Atak sıklığı	Ayda 1 veya daha az	49	%66,2
	Ayda 2-3	22	%29,8
	Ayda 4 veya daha fazla	3	%4



Şekil 6: Hastaların Atak Sıklığına Göre Dağılım Grafiği

Hastaların atak anındaki klinik bulguları; tekrarlayan ateş 47 hastada (%63,5), karın ağrısı 63 hastada (%85,1), artrit 26 hastada (%35,1), göğüs ağrısı 16 hastada (%21,6), uzamış febril miyalji 1 hastada (%1,4) belirlendi (Tablo 10, Şekil 7).

Tablo 10: Hastaların Ataktaki Klinik Bulgularına Göre Dağılımı

Parametre	**Özellik**	**Hasta sayısı (n)**	**Yüzde (%)**
Ataktaki klinik bulgu	Tekrarlayan ateş	47	%63,5
	Karın ağrısı	63	%85,1
	Artrit	26	%35,1
	Göğüs ağrısı	16	%21,6
	Diğer	1	%1,4



Şekil 7: Hastaların Ataktaki Klinik Bulgularına Göre Dağılım Grafiği

Kolşisin tedavi dozu 0,5 gr olan 11 hasta (%14,9), 1 gr olan 44 hasta (%59,5), 1,5 gr olan 18 hasta (%24,3) ve 2 gr olan 1 hasta (%1,4) bulunmaktaydı. Hasta grubumuzda biyolojik ajan kullanan olgu yoktu (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların Kolşisin Tedavi Dozuna Göre Dağılımı

Parametre	**Özellik**	**Hasta sayısı (n)**	**Yüzde (%)**
Kolşisin dozu	0,5 gr	11	%14,9
	1 gr	44	%59,5
	1,5 gr	18	%24,3
	2 gr	1	%1,4

4.3. Laboratuvar Verileri

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların Hemoglobin, WBC, Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil Lenfosit oranı (N/L), Platelet, MPV, serum Kreatinin, ESH, CRP, Ferritin, Fibrinojen, serum Prolidaz düzeyleri ve idrarda protein bakılarak karşılaştırıldı.

AAA hasta grubun ve kontrol grubunun laboratuvar verileri ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 12'de gösterildi. Her iki grup arasında karşılaştırılan WBC, Nötrofil mutlak sayısı, Nötrofil yüzdesi, Lenfosit yüzdesi, Nötrofil/Lenfosit oranı, ESH, CRP, serum Kreatinin, plazma Fibrinojen ve serum Prolidaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). WBC, Nötrofil mutlak sayısı, Nötrofil yüzdesi, Nötrofil/Lenfosit oranı, ESH, CRP, serum Kreatinin, plazma Fibrinojen ve serum Prolidaz düzeyleri AAA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti, Lenfosit yüzdesi daha düşük olarak belirlendi. Her iki grup arasında karşılaştırılan Lenfosit mutlak sayısı, Hemoglobin, Platelet, MPV, Ferritin düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 12: AAA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması

	AAA Hasta Grubu (n=74) Ort ± SS	**Kontrol Grubu (n=27) Ort± SS**	**P Değeri**
WBC	9241,89±3490,21	7497,03±1958,50	0,016*
Nötrofil mutlak sayısı	5523,51±3333,98	3612,22±1696,34	0,005*
Nötrofil yüzdesi	57,02±14,81	47,00±14,01	0,003*
Lenfosit mutlak sayısı	2836,10±1417,50	3004,44±960,47	0,633
Lenfosit yüzdesi	33,26±13,10	41,80±12.67	0,004*
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,54±2,72	1,35±0,87	0,028*
Hb (gr/dL)	13,64±1,37	13,10±0,99	0,063
PLT	333702,70±67192,98	331333,33±92805,42	0,888
MPV	9,64±0,77	9,40±0,85	0,182
ESH (mm/h)	16,60±15,29	6,55±6,27	0,001*
CRP (mg/L)	28,79±44,21	1,55±1,49	0,002*
Fibrinojen (mg/dL)	357,78±115,45	305,22±68,74	0,029*
Ferritin (ng/mL)	55,29±49,37	46,23±19,44	0,357
Kreatinin (mg/dL)	0,48±0,14	0,40±0,14	0,025*
Prolidaz (ng/mL)	24,40±8,87	11,63±1,80	<0,001*

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, Ort: ortalama, n: Birey sayısı, SS: Standart Sapma, *: istatistik olarak anlamlı p değeri, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Çalışmamızda atak dışındaki AAA hastalarının ve atak dönemindeki AAA hastalarının laboratuvar verilerinin kıyaslaması yapıldı. Her iki grup arasında karşılaştırılan WBC, Nötrofil mutlak sayısı, Nötrofil yüzdesi, Lenfosit mutlak sayısı, Lenfosit yüzdesi, Nötrofil/Lenfosit oranı, Hemoglobin, MPV, ESH, CRP, plazma Fibrinojen, Ferritin ve serum Prolidaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). WBC, Nötrofil mutlak sayısı, Nötrofil yüzdesi, Nötrofil/Lenfosit oranı, MPV, ESH, CRP, plazma Fibrinojen, Ferritin ve serum Prolidaz düzeyleri atak dönemindeki AAA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı daha

yüksekti, Lenfosit mutlak sayısı, Lenfosit yüzdesi ve Hemoglobin düzeyleri daha düşük olarak belirlendi. Her iki grup arasında karşılaştırılan Platelet ve serum Kreatinin düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Atak dışı ve atak dönemindeki AAA hasta gruplarının laboratuvar değerleri Tablo 13'te verildi.

Tablo 13: Atak dışı ve atak dönemindeki AAA hasta gruplarında WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması

	Atak Dışı AAA Hastaları Grubu (n=37) Ort± SS	**Atak Dönemindeki AAA Hastaları Grubu (n=37) Ort ± SS**	**P Değeri**
WBC	7662,70±2569,41	10821,08±3601,87	<0,001*
Nötrofil mutlak sayısı	3662,16±1503,76	7384,86±3627,20	<0,001*
Nötrofil yüzdesi	48,28±11,37	65,77±12,58	<0,001*
Lenfosit mutlak sayısı	3233,78±1592,11	2492,43±1121,22	0,038*
Lenfosit yüzdesi	41,23±9,35	25,29±11,38	<0,001*
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,34±0,99	3,74±3,33	<0,001*
Hb (gr/dL)	14,11±1,29	13,17±1,30	0,004*
PLT	324108,10±71244,02	343297,30±62372,03	0,513
MPV	9,96±0,75	9,33±0,67	0,002*
ESH (mm/h)	7,19±5,72	26,02±16,09	<0,001*
CRP (mg/L)	1,97±2,43	55,61±49,80	<0,001*
Fibrinojen (mg/dL)	289,13±55,84	426,43±119,26	<0,001*
Ferritin (ng/mL)	31,98±28,49	78,60±54,90	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	0,46±0,12	0,50±0,16	0,379
Prolidaz (ng/mL)	19,27±5,25	29,52±8,84	<0,001*

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, Ort:Ortalama, n:Birey sayısı, SS: Standart Sapma, *: istatistik olarak anlamlı p değeri, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Çalışmamızda atak dışındaki AAA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar verilerinin kıyaslaması yapıldı. Her iki grup arasında karşılaştırılan Hemoglobin, MPV ve serum Prolidaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Hemoglobin, MPV ve serum Prolidaz düzeyleri atak dönemindeki AAA hastalarında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olarak belirlendi. Her iki grup arasında karşılaştırılan WBC, Nötrofil mutlak sayısı, Nötrofil yüzdesi, Lenfosit mutlak sayısı, Lenfosit yüzdesi, Nötrofil/Lenfosit oranı, Platelet, ESH, CRP, plazma Fibrinojen, Ferritin ve serum Kreatinin düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Atak dışı AAA hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının laboratuvar değerleri Tablo 14'te gösterildi.

Tablo 14: Atak dışı AAA hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması

	Atak Dışı AAA Hasta Grubu (n=37) Ort± SS	**Kontrol Grubu (n=27) Ort ± SS**	**P Değeri**
WBC	7662,70±2569,41	7497,03±1958,50	0,972
Nötrofil mutlak sayısı	3662,16±1503,76	3612,22±1696,34	0,997
Nötrofil yüzdesi	48,28±11,37	47,00±14,01	0,915
Lenfosit mutlak sayısı	3233,78±1592,11	3004,44±960,47	0,759
Lenfosit yüzdesi	41,23±9,35	41,80±12,67	0,978
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,34±0,99	1,35±0,87	1,000
Hb (gr/dL)	14,11±1,29	13,10±0,99	0,004*
PLT	324108,10±71244,02	331333,33±92805,42	0,923
MPV	9,96±0,75	9,40±0,85	0,013*
ESH (mm/h)	7,19±5,72	6,55±6,27	0,971
CRP (mg/L)	1,97±2,43	1,55±1,49	0,998
Fibrinojen (mg/dL)	289,13±55,84	305,22±68,74	0,748
Ferritin (ng/mL)	31,98±28,49	46,23±19,44	0,319
Kreatinin (mg/dL)	0,46±0,12	0,40±0,14	0,336
Prolidaz (ng/mL)	19,27±5,25	11,63±1,80	<0,001*

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, Ort:Ortalama, n:Birey sayısı, SS: Standart Sapma, *: istatistik olarak anlamlı p değeri, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Çalışmamızda atak dönemindeki AAA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar verilerinin kıyaslaması yapıldı. Her iki grup arasında karşılaştırılan WBC, Nötrofil mutlak sayısı, Nötrofil yüzdesi, Lenfosit yüzdesi, Nötrofil/Lenfosit oranı, ESH, CRP, plazma Fibrinojen, Ferritin ve serum Kreatinin ve serum Prolidaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Her iki grup arasında karşılaştırılan Lenfosit mutlak sayısı, Hemoglobin,

Platelet ve MPV düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 15).

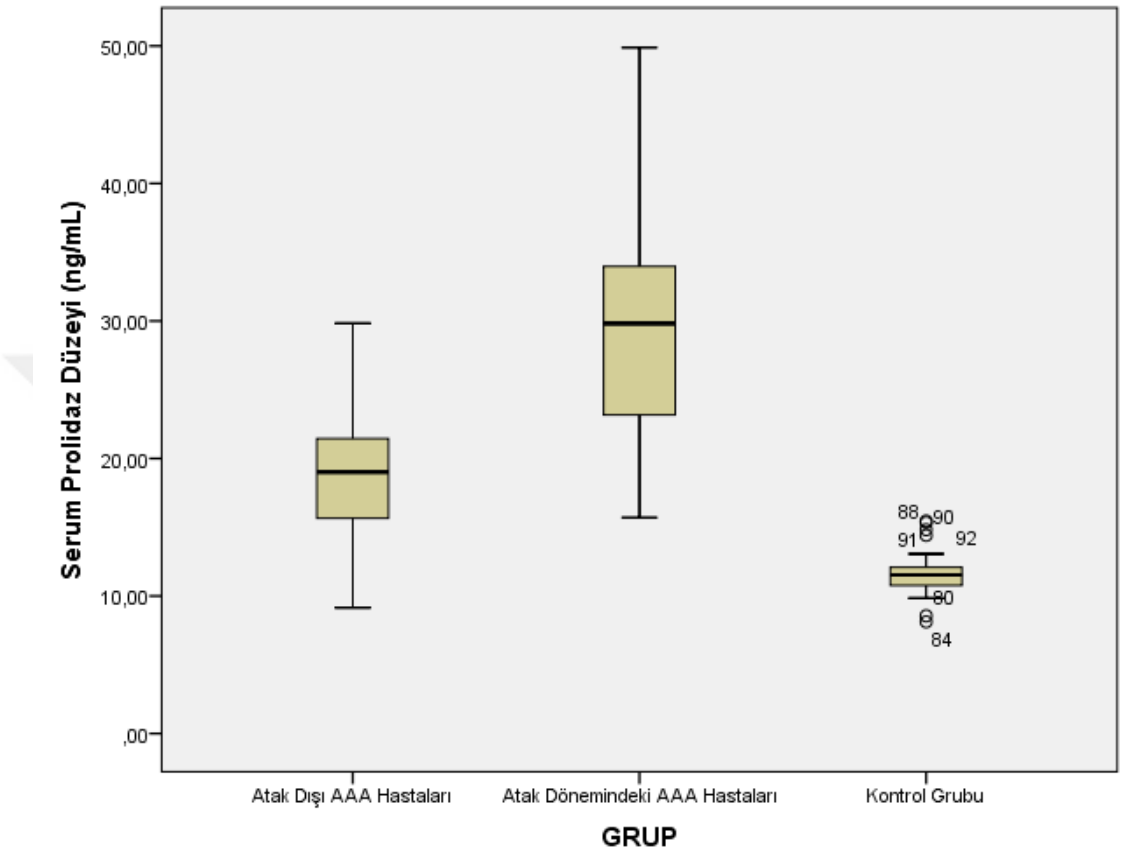
Tablo 15: Atak dönemindeki AAA hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında WBC, Nötrofil, Lenfosit, N/L, Hemoglobin, Platelet, MPV, ESH, CRP, Fibrinojen, Ferritin, Kreatinin ve Prolidaz karşılaştırılması

	Atak Dönemindeki AAA Hasta Grubu Ort± SS	**Kontrol Grubu Ort ± SS**	**P Değeri**
WBC	10821,08±3601,87	7497,03±1958,50	<0,001*
Nötrofil mutlak sayısı	7384,86±3627,20	3612,22±1696,34	<0,001*
Nötrofil yüzdesi	65,77±12,58	47,00±14,01	<0,001*
Lenfosit mutlak sayısı	2492,43±1121,22	3004,44±960,47	0,259
Lenfosit yüzdesi	25,29±11,38	41,80±12,67	<0,001*
Nötrofil/Lenfosit oranı	3,74±3,33	1,35±0,87	<0,001*
Hb (gr/dL)	13,17±1,30	13,10±0,99	0,970
PLT	343297,30±62372,03	331333,33±92805,42	0,802
MPV	9,33±0,67	9,40±0,85	0,926
ESH (mm/h)	26,02±16,09	6,55±6,27	<0,001*
CRP (mg/L)	55,61±49,80	1,55±1,49	<0,001*
Fibrinojen (mg/dL)	426,43±119,26	305,22±68,74	<0,001*
Ferritin (ng/mL)	78,60±54,90	46,23±19,44	0,004*
Kreatinin (mg/dL)	0,50±0,16	0,40±0,14	0,026*
Prolidaz (ng/mL)	29,52±8,84	11,63±1,80	<0,001*

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, Ort:Ortalama, n:Birey sayısı, SS: Standart Sapma, *: istatistik olarak anlamlı p değeri, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Serum prolidaz düzeyi hem atak döneminde hem atak dışı dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptandı (29,52±8,84 ng/mL, 19,27±5,25 ng/mL, 11,63±1,80 ng/mL). En yüksek düzey ise atak anındaki AAA hasta grubunda

idi. AAA atak anındaki hastalar, atak dışı dönemdeki hastalar ve kontrol grubunun serum Prolidaz düzeylerinin kıyaslaması Şekil 8'de verilmiştir.

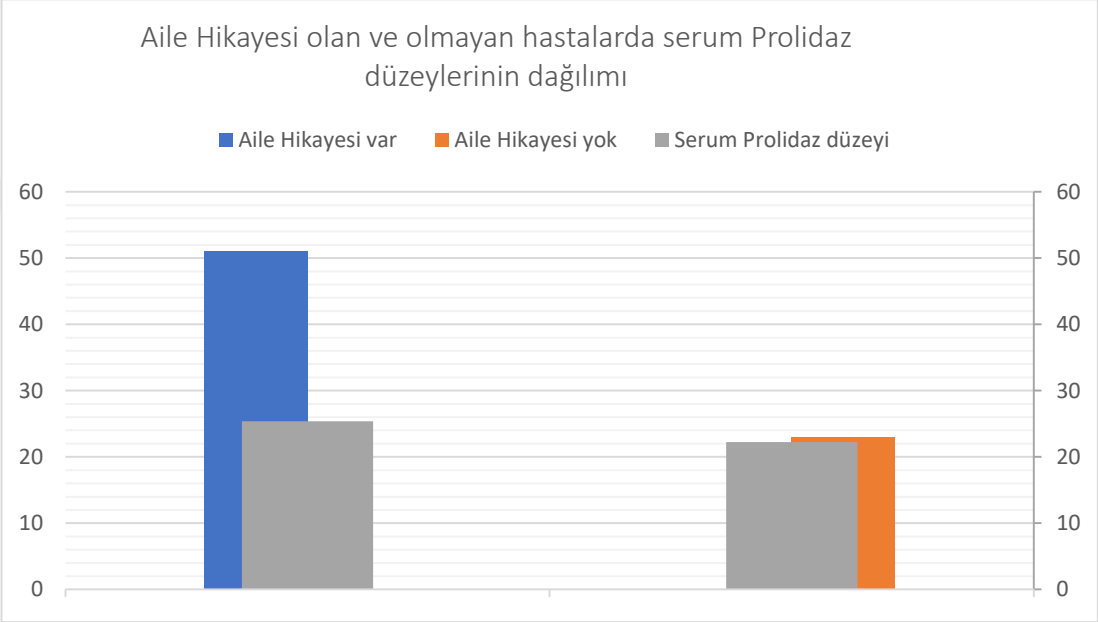


Şekil 8: AAA Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Serum Prolidaz Güzey Grafiği

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının idrar analizleri yapıldı. İdrar proteini atak dışı AAA hastalarının 34'ünde negatif, 2'sinde eser, 1'inde 3+, atak dönemindeki AAA hastalarının 34'ünde negatif, 1'inde eser, 1'inde 1+, 1'inde 2+, kontrol grubundaki bireylerin tamamında idrar proteini negatif olarak tespit edildi. İdrar proteini pozitif olan birey sayısı düşük olduğu için serum Prolidaz düzeyi ve proteinüri ilişkisi bakılmadı.

Çalışmamızdaki hastaların atak sıklığı ile serum Prolidaz düzeyleri arasında anlamlı ilişki belirlenemedi (p=0,264, r=0,131).

Çalışmamızdaki 74 AAA hastasının 51'inde (%69) aile hikayesi vardı, 23'ünde (%31) ise aile hikayesi yoktu. Aile hikayesi olan AAA hastalarda serum Prolidaz düzeyi 25,37±9,88 ng/mL, aile hikayesi olmayan AAA hastalarda 22,24±5,65 ng/mL olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Şekil 9).



Şekil 9: Aile Hikayesi Olan ve Olmayan Hastalarda Serum Prolidaz Düzeylerinin Karşılaştıramalı Grafiği

Aile hikayesi ve atak sıklığının prolidaz düzeyini etkilemediği görüldü.

Çalışmamıza dahil edilen 74 AAA hastasının PRAS skoruna göre (3-5: hafif hastalık, 6-8: orta hastalık, >9: ağır hastalık) 29'u hafif hastalık, 34'ü orta hastalık, 11'i ağır hastalık grubundaydı. PRAS skoru en düşük 3, en yüksek 11 olarak tespit edildi. Ortalama PRAS skoru 6,25 idi. Bu hastaların serum Prolidaz düzeyleri kıyaslandı. Hafif hastalığı olan 29 bireyin serum Prolidaz düzeyi 24,13±11,52 ng/mL, orta hastalığı olan 34 bireyin serum Prolidaz düzeyi 23,49±10,38 ng/mL, ağır hastalığı olan 11 bireyin serum Prolidaz düzeyi 27,93±14,05 ng/mL olarak saptandı.

Serum prolidaz düzeyi ağır hastalığı olan grupta daha yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı (p>0,005) (Tablo 16).

Tablo 16: PRAS Skoruna Göre AAA Hasta Gruplarında Serum Prolidaz düzeyinin Karşılaştırılması

PRAS Skoru	**Hasta Sayısı (n)-Yüzde (%)**	**Serum Prolidaz Düzeyi (ng/mL)**
3-5: hafif hastalık	29 (%39,2)	24,13±11,52
6-8: orta hastalık	34 (%45,9)	23,49±10,38
>9: ağır hastalık	11 (%14,9)	27,93±14,05

Mutasyon tiplerine göre hastalar M694V Heterozigot, M694V Homozigot, E148Q Heterozigot, R202Q Heterozigot, çoklu mutasyonu olan ve mutasyon tespit edilemeyen hastalar olarak gruplandırıldığında serum Prolidaz düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05). Grup değerleri Tablo 17'de verildi.

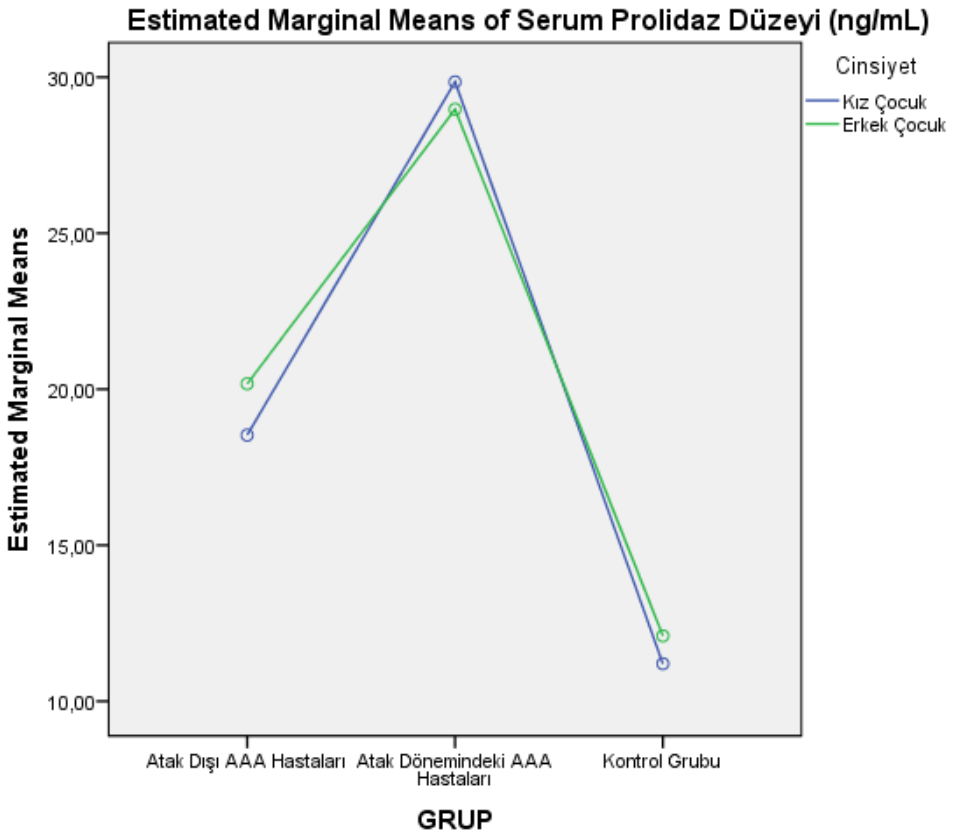
Tablo 17: Genetik Mutasyon Tiplerine Göre AAA Hasta Gruplarında Serum Prolidaz düzeyinin Karşılaştırılması

Genetik Mutasyon Tipi	**Serum Prolidaz Düzeyi (ng/mL)**
M694V Heterozigot (n=12)	26,81±10,70
M694V Homozigot (n=11)	23,94±8,58
E148Q Heterozigot (n=4)	15,99±5,11
R202Q Heterozigot (n=2)	14,97±3,17
Çoklu Mutasyon (n=41)	25,70±12,68
Diğer (n=2)	23,43±5,47
Mutasyon yok (n=2)	13,04±0,64

Çalışmamızda cinsiyet ile kontrol ve iki hasta grubu arasında serum Prolidaz düzeyleri açısından karşılaştırma yaptığımızda kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık belirlenmedi (p=0,671, Tablo 18, Şekil 10).

Tablo 18: Cinsiyet ile AAA hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	**Grup**	**Serum Prolidaz Düzeyi (ng/mL) Ort ± SS**
Kız çocuk	Atak Dışı AAA Hastaları	18,53 ± 4,12
	Atak Dönemindeki AAA Hastaları	29,85 ± 9,03
	Kontrol Grubu	11,20 ± 1,69
Erkek Çocuk	Atak Dışı AAA Hastaları	20,17 ± 6,35
	Atak Dönemindeki AAA Hastaları	28,96 ± 8,80
	Kontrol Grubu	12,09 ± 1,87



Şekil 10: Cinsiyet ile AAA hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Çalışmamızda ayrıca cinsiyet ile kontrol ve tüm AAA hastaları arasında serum Prolidaz düzeyleri açısından karşılaştırma yaptığımızda kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık belirlenmedi (p=0,897, tablo 19).

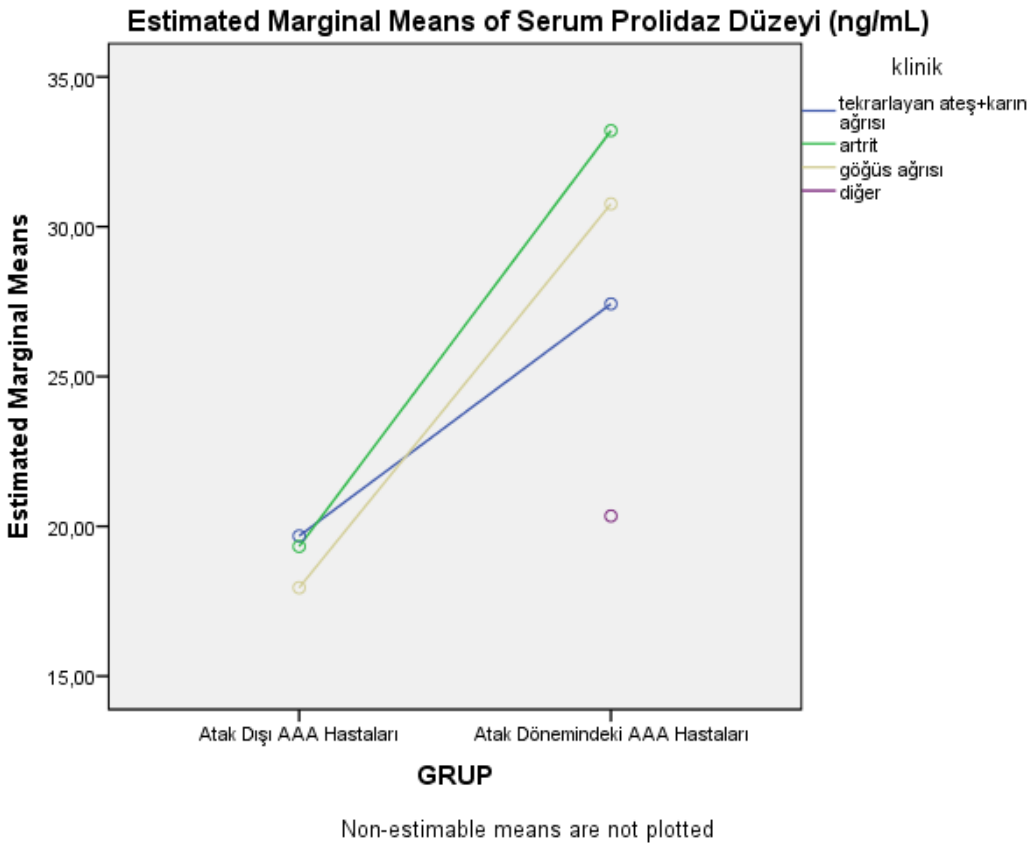
Tablo 19: Cinsiyet ile kontrol ve tüm AAA hastaları arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	**Grup**	**Serum Prolidaz Düzeyi (ng/mL) Ort ± SS**
Kız çocuk	AAA Hastaları	24,85 ± 9,11
	Kontrol Grubu	11,20 ± 1,69
Erkek Çocuk	AAA Hastaları	24,14 ± 8,65
	Kontrol Grubu	12,09 ± 1,87

Çalışmamızda ataktaki klinik bulgu ile her iki hasta grubu arasında serum prolidaz düzeyleri açısından karşılaştırma yaptığımızda klinik bulgular arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık belirlenmedi (p=0,242, Tablo 20, Şekil 11). Klinik bulgular serum prolidaz düzeyini etkilemedi.

Tablo 20: Ataktaki klinik bulgu ile her iki hasta grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırması

Ataktaki Klinik Bulgu	**Grup**	**Serum Prolidaz Düzeyi (ng/mL) Ort ± SS**
Tekrarlayan ateş ve karın ağrısı	Atak Dışı AAA Hastaları	19,68 ± 6,09
	Atak Dönemindeki AAA Hastaları	27,42 ± 8,95
Artrit	Atak Dışı AAA Hastaları	19,32 ± 4,36
	Atak Dönemindeki AAA Hastaları	33,20 ± 9,59
Göğüs Ağrısı	Atak Dışı AAA Hastaları	17,95 ± 4,51
	Atak Dönemindeki AAA Hastaları	30,75 ± 6,66



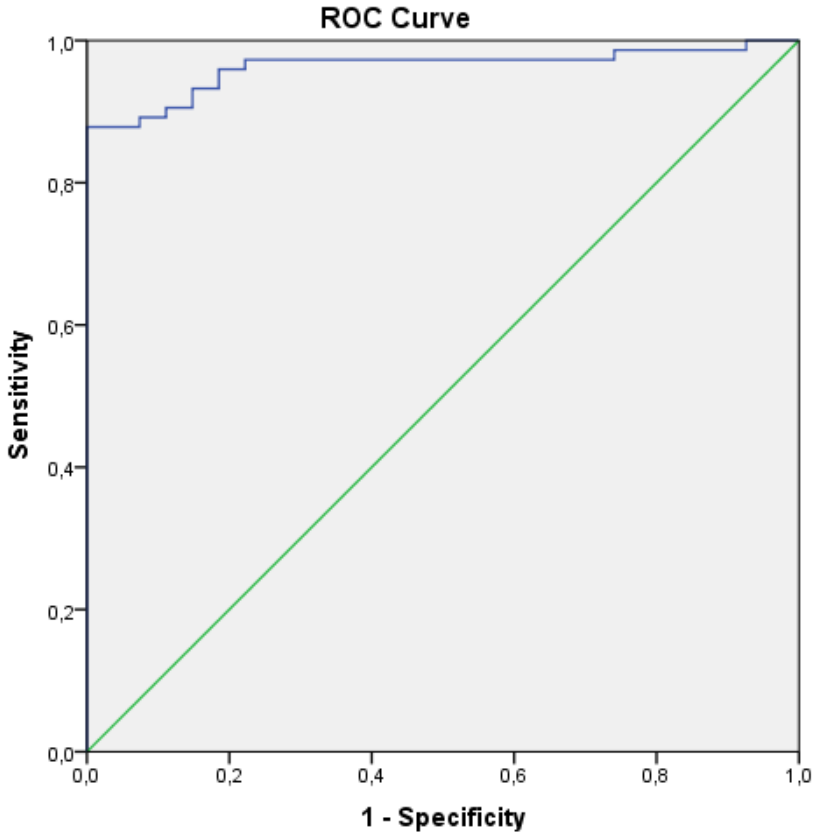
Şekil 11: Ataktaki klinik bulgu ile her iki hasta grubu arasında serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırmalı grafiği

Çalışmamızda ayrıca tüm AAA hastalarında ataktaki klinik bulgu ile serum prolidaz düzeyleri açısından karşılaştırma yaptığımızda klinik bulgular arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık belirlenmedi (p=0,761, Tablo 21).

Tablo 21: Tüm AAA hastalarında ataktaki klinik bulgu ile serum Prolidaz düzeylerinin karşılaştırılması

Ataktaki Klinik Bulgu	**Serum Prolidaz Düzeyi (ng/mL) Ort ± SS**
Tekrarlayan ateş ve karın ağrısı	23,44 ± 8,47
Artrit	25,63 ± 9,97
Göğüs ağrısı	25,27 ± 8,66

AAA hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki serum Prolidaz düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildiği için ROC Curve analizi yapıldı. Serum Prolidaz düzeyi için cut-off değeri 15,40 ng/ml olarak saptandı. %88 sensitivite ve %96 spesifite ile hasta ve kontrol grubu ayırımı yapabileceği belirlendi. Pozitif prediktif değer %98 ve negatif prediktif değer %76 olarak hesaplandı (EAA=0,963, p<0,001, %95 güven aralığı 0,93-0,99, negatif sonuç için olasılık oranı=0,10, pozitif sonuç için olasılık oranı=29,66) (Şekil 12).

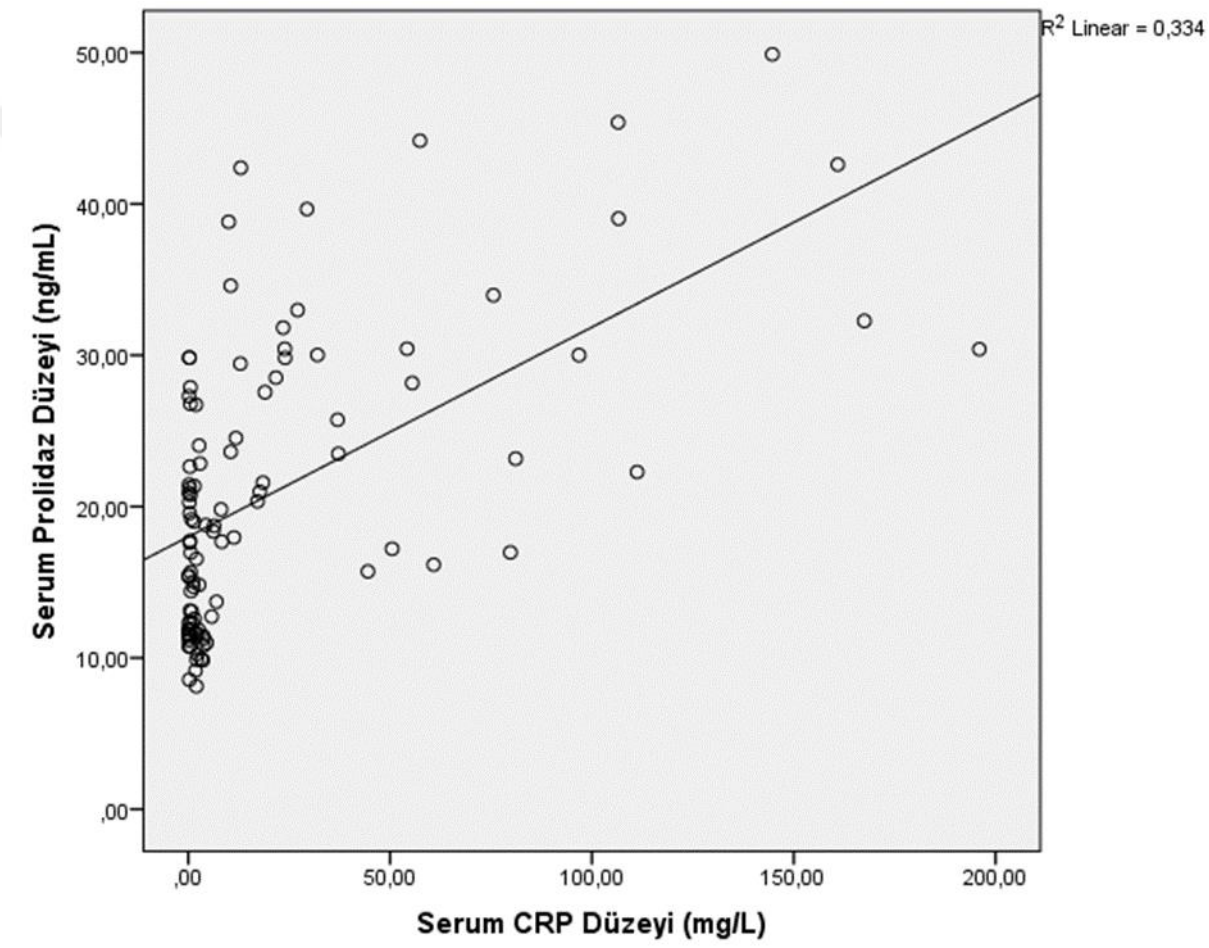


Şekil 12: Serum Prolidaz ROC Curve Analiz Eğrisi

4.4. Parametreler Arasındaki İlişki Analizleri

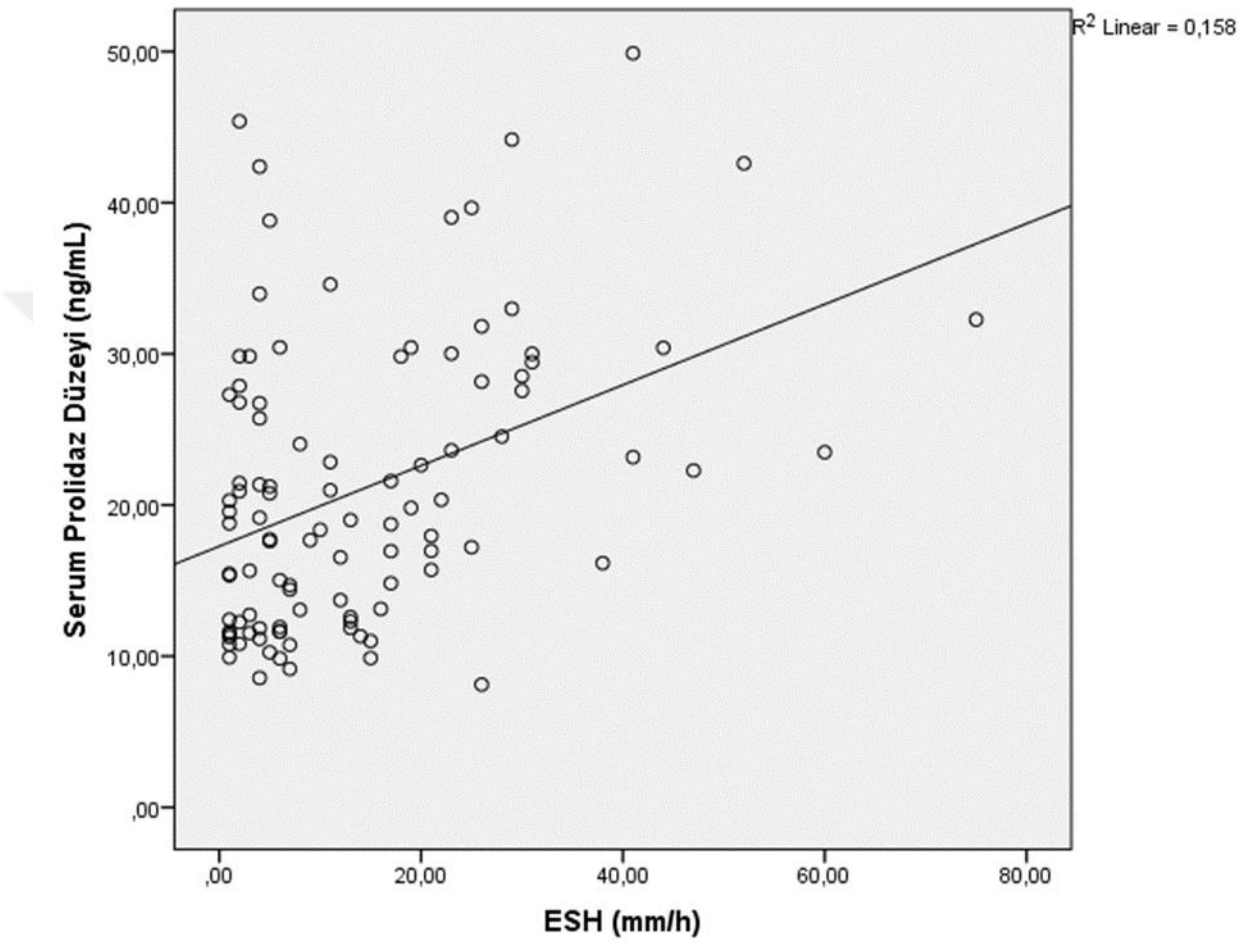
Çalışmamızda serum Prolidaz düzeyi ile WBC, CRP, ESH ve fibrinojen arasında korelasyon analizi yaptık. WBC ile serum Prolidaz düzeyleri arasında bir ilişki belirleyemedik.

Çalışmamızda bakılan serum CRP ve Prolidaz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon belirledik (p=0,0001, r=0,539) (Şekil 13).



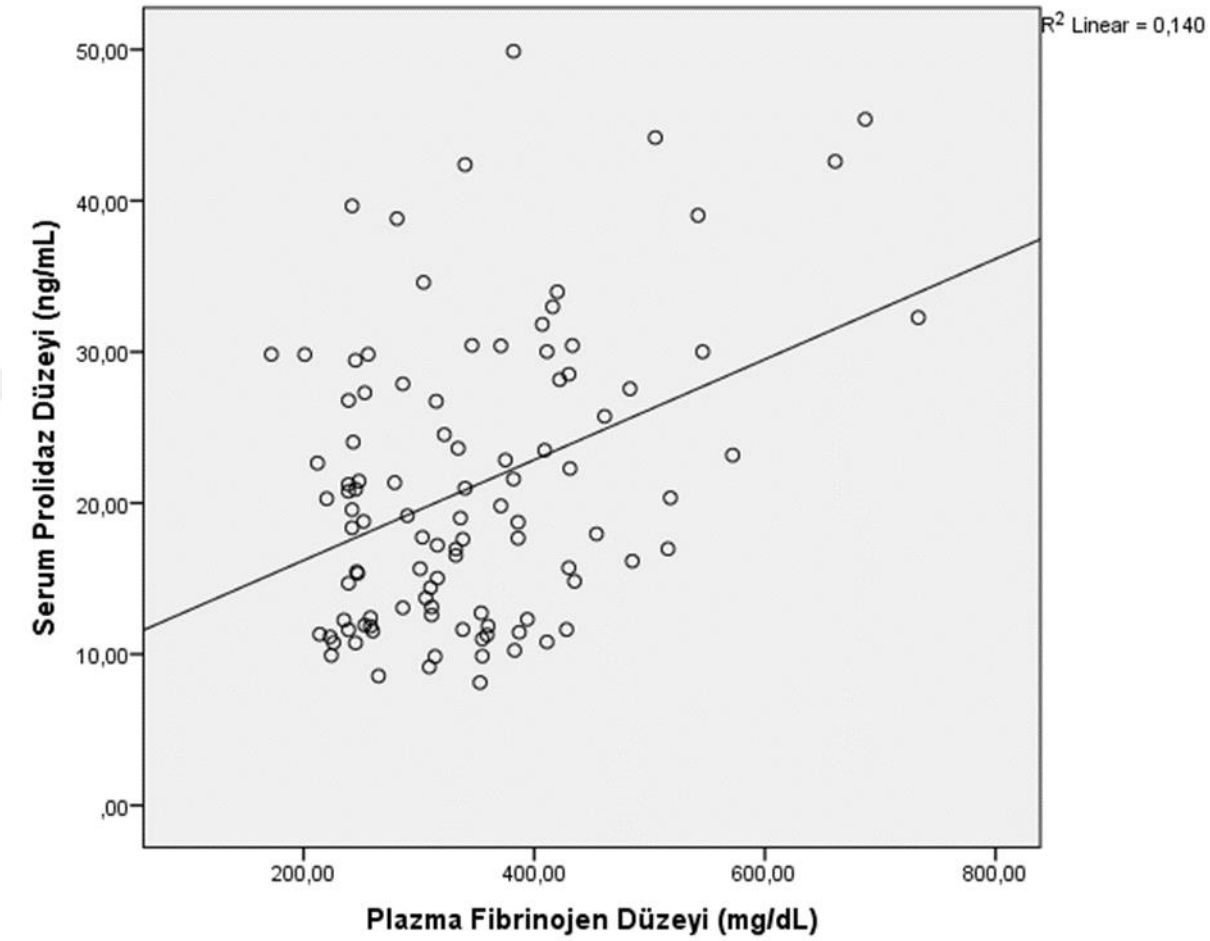
Şekil 13: Serum CRP ve Prolidaz düzeyleri korelasyon grafiği

ESH ve serum Prolidaz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı zayıf pozitif bir korelasyon belirledik (p=0,0001, r=0,398) (Şekil 14).



Şekil 14: Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve serum Prolidaz düzeyleri korelasyon grafiği

Plazma Fibrinojen ve serum Prolidaz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı zayıf pozitif bir korelasyon belirledik (p=0,0001, r=0,539) (Şekil 15).



Şekil 15: Plazma Fibrinojen ve serum Prolidaz düzeyleri korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren rekürren ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritem ataklarıyla seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır (1,2). Patogenezinden monosit, makrofaj ve nötrofillerden kaspaz-1 aktivasyonu sonucu IL-1β'nın kontrolsüz sekresyonu sorumludur (92). Prolidaz; kollajen dokunun yaklaşık %25'ini oluşturan prolin ve hidroksiprolin içeren dipeptidleri intrasellüler yıkan bir ekzopeptidazdır (81). Prolidazın salınımı daha çok makrofajlar tarafından kontrol edilen kollajen metabolizmasında, matriksin yeniden şekillenmesinde ve hücre büyümesinde rolü bulunan dipeptidazdır (10). Kollajen döngüsü arttıkça prolidaz aktivitesi de artmaktadır (93). Prolidazın embriyojenik gelişme, yara iyileşmesi, karsiyojenez, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi birçok patolojik süreçte önemli rolü vardır (10). Çalışmamızda serum Prolidaz düzeyini atak anındaki AAA hastaları, atak dışı dönemdeki AAA hastaları ve kontrol grubunda karşılaştırdık.

Çeşitli çalışmalarda bazı hastalıklarda (Behçet hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik skleroz, pulmoner tüberküloz…) serum prolidaz düzeyi araştırılmıştır (84,87,90,94). Literatür taraması yaptığımızda çocuklarda AAA hastalarında serum prolidaz düzeylerinin değerlendirildiği çalışmaya rastlayamadık. Ancak çocuklarda epilepsi, baş ağrısı ve akut böbrek yetmezliği olan hastalarda serum prolidaz düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (95–97). Çalışmamızda atak dönemindeki AAA hastaları, atak dışı dönemdeki AAA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum prolidaz düzeyleri değerlendirildi. Literatür taraması yapıldığında Bayram ve arkadaşlarının yetişkin 60 AAA hastası ve 60 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada AAA grubunda serum prolidaz düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ortalama serum prolidaz düzeyi AAA grubunda 72.1 ng/mL, sağlıklı kontrol grubunda ise 30,7 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Cut-off değeri 54,03 ng/mL (%65 sensitivite ve %68,3 spesifite) olarak belirlenmiş, pozitif prodikdif değeri %67,2, negatif prediktif değeri %66,1 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmada atak dışı dönemdeki hastalarda serum prolidaz düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum atak

dışı dönemdeki hastalarda subklinik inflamasyonun devam etmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanında akut faz reaktanları (CRP, ESH) ile serum prolidaz düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Prolidaz düzeyleri ve PRAS skoruna göre hastalık şiddeti arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Klinik özellikler ve mutasyon tipine göre prolidaz düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (85). Bizim çalışmamız çocuklarda olmasına karşın benzer olarak serum prolidaz düzeyini AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Çalışmamızda ortalama serum prolidaz düzeyi AAA hastalarında 24,40±8,87 ng/mL, kontrol grubunda 11,63±1,80 ng/mL olarak tespit ettik. Cut-off değerini 15,40 ng/ml (%88 sensitivite ve %96 spesifite) olarak saptadık. Pozitif prediktif değeri %98 ve negatif prediktif değeri %76 olarak hesapladık. Yaptığımız çalışmada serum prolidaz düzeyini atak dışı dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Bizim çalışmamızda serum prolidaz düzeyleri ile akut faz reaktanlarından CRP, ESH ve fibrinojen ile pozitif korelasyon tespit ederken WBC ile korelasyon tespit edemedik. Hastalık şiddeti, klinik özellik ve genetik mutasyon tipine göre serum prolidaz düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastalık şiddeti, klinik özellikler ve genetik mutasyon tipi serum prolidaz düzeyini etkilemedi.

Literatürde farklı hastalıklarda yapılan çalışmalardan Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum prolidaz düzeyi Behçet hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca aktif hastalığı olan Behçet hastalarında inaktif hastalığı olan hastalar ve kontrol grubuna göre serum prolidaz düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca serum prolidaz düzeyi ile CRP ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (87).

Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 Ankilozan Spondilit (AS) ve 29 Romatoid Artrit (RA) hastası ve 31 sağlıklı kontrol grubunun serum prolidaz düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serum prolidaz düzeyi her iki hasta grubunda da sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu hastalıklarda kollajen döngüsünün ve hastaların fiziksel aktivitesinin azalması serum prolidaz

düzeylerinde düşüklüğe sebep olduğu düşünülmüştür (84). Başpınar ve arkadaşlarının AS hastalarında yaptığı çalışmada ise aktif ve inaktif hastalığı olan bireylerin serum prolidaz düzeyleri kıyaslanmıştır. İnaktif hastalığı olan grupta serum prolidaz düzeyleri hem kontrol grubu hem de aktif hastalığı olan gruba göre daha düşük bulunurken, aktif hastalığı olan grupta da kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada ayrıca serum prolidaz düzeyinin aktif ve inaktif hasta grubunu ayırmada duyarlılık ve özgüllüğünün BASDAI skorlaması kadar yüksek olduğu ve aktiviteyi gösteren diğer parametrelerden daha üstün olduğu belirtilmiştir. Romatizmal hastalıklarda serum prolidaz düzeylerinin düşüklüğü, kollajen turnoverının azalması ve kemik kalitesinin zayıflamasıyla ilişkilendirilmiştir (98). Yapılan bu iki çalışmada özellikle kollajen ve kemik döngüsünde bozulma bulunması prolidazın kronik inflamasyon belirteci olmasından çok kemik ve kollajen doku üzerinde değişik etkilerinin olduğunu göstermiştir. AAA hastalığında akut ve kronik inflamasyon varlığı söz konusu olup, kemik ve kollajen doku genellikle etkilenmemektedir. Bu yüzden bizim çalışmamızın sonuçları AS ve RA hastalarında yapılan çalışmaların sonuçlarından farklı olduğu düşünülmüştür.

Çelik ve arkadaşları 11 sınırlı, 24 diffüz Sistemik Skleroz hastası ve 41 sağlıklı kontrol grubunda serum prolidaz düzeylerini kıyaslamıştır. Diffüz Kutanöz Sistemik Sklerozu olan hastalarda diğer iki gruba göre serum prolidaz düzeyi düşük bulunmuştur. Sklerodermanın patofizyolojisinden kollajen yıkımının azalmasına bağlı olarak kollajen birikimi ve doku fibrozisi sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada düşük serum prolidaz düzeyinin kollajen metabolizmasındaki bozukluğun bir kanıtı olarak gösterilmiştir (94). Bu çalışmada da bizim çalışmamızın aksine serum prolidaz düzeyi sklerodermalı hastalarda kontrol grubuna daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni sklerodermada kollajen metabolizmasında bozukluk olmasıdır. Yapılan bu çalışmalar göstermiştir ki; romatizmal hastalıklarda hastalığın özelliği, patogenezi ve etkilediği organlara göre serum prolidaz düzeyinde farklı sonuçlar elde edilmektedir.

Romatizmal hastalıkların yanı sıra akut enfeksiyon durumlarında da prolidaz düzeyleri araştırılmıştır. Gümüş ve arkadaşları bu amaçla 29 pulmoner tüberküloz hastasıyla 32 sağlıklı kontrol grubunda serum prolidaz düzeylerini kıyaslamıştır.

Kaviter tüberkülozu olan hastalarda, non-kaviter tüberkülozu olan hastalara göre serum prolidaz düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yüksekliğin sebebi olarak kompleman aktivitesi, immunglobulinlerin düzeyleri, doku bozulması ve artmış fibroblastik aktivite gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum prolidaz düzeyi ile akut faz reaktanlarından CRP, ESH ve trombosit sayısı arasında istatistiksek anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Pulmoner tüberkülozda hem akut hem de kronik inflamatuar süreç olduğu için, inflamasyona yanıt olarak kollajen yıkımının arttığı belirtilmiştir ve bu yüzden prolidazın akut faz reaktanları arasında sayılabileceği savunulmuştur (90). Yapmış olduğumuz çalışmada da atak dönemindeki AAA hastalarının serum prolidaz düzeyi hem atak dışı dönemdeki AAA hastalarından hem de sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulduk ve akut faz reaktanlarından CRP, ESH ve fibrinojen ile arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit ettik. Bu nedenle serum prolidaz düzeyi akut faz reaktanları arasında yer alabilir. Ayrıca atak dışı dönemdeki AAA hastalarının serum prolidaz düzeyinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olması AAA hastalarında devam eden subklinik veya kronik inflamasyonun bir göstergesi olabilir.

Celkan ve arkadaşları aktif hastalığı olmayan ve kolşisin kullanmayan 17 yeni tanı AAA hastası, aktif hastalığı olmayan ve kolşisin kullanan 36 AAA hastası ve 17 sağlıklı kontrol grubunda anemi sıklığını araştırmıştır. Anemi sıklığı ilk grupta %53, ikinci grupta %31 ve sağlıklı kontrol grubunda %5 olarak tespit edilmiştir. Kolşisin kullanan grupta Hb değeri ve ESH arasında yapılan kıyaslamada; Hb değeri düşük olanlarda ESH yüksek bulunmuştur. AAA hastalarında tespit edilen anemi demir eksikliği anemisiyle uyumlu bulunmuş, IL aktivitesiyle ilişkilendirilmemiştir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda ataklar kontrol altında olduğundan aneminin düzeldiği, ESH'ın düştüğü saptanmıştır (99). Çalışmamızda ise AAA hastalarında Hb: 13,64±1,37 gr/dL, sağlıklı kontrol grubunda Hb: 13,10±0,99 gr/dL olarak saptadık. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hastalarımızda kronik hastalık anemisi tespit etmedik.

AAA hastalığında özellikle akut atak döneminde akut faz reaktanları (AFR) yükselmektedir. Çakmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atak dönemindeki AAA

hastaları ile tedavi alan ataksız dönemdeki AAA hastalarının AFR düzeylerini karşılaştırmak ve tedavi altındaki hastalarda subklinik inflamasyonun devam edip etmediğini göstermek amaçlanmıştır. Ataksız dönemdeki AAA hastalarının lökosit sayısı, CRP, ESH ve plazma fibrinojen düzeylerinin atak dönemindeki AAA hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ataksız dönemdeki hastaların hiçbirinde AFR değerlerinin dördü birden yüksek bulunmamış olmasına karşın %11,4 lökosit yüksekliği, %10,5 ESH yüksekliği, %8,6 CRP yüksekliği, %6,7 fibrinojen yüksekliği tespit edilmiştir. Bu durum ataksız dönemdeki AAA hastalarında subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürmüştür (100). Bu çalışmadaki gibi bizim çalışmamızda da atak dışı dönemdeki AAA hastaları ve atak dönemindeki AAA hastalarının akut faz reaktanlarını kıyasladığımızda; atak dışı dönemdeki AAA hastalarının CRP: 1,97±2,43 mg/L, ESH: 7,19±5,72 mm/h, fibrinojen: 289,13±55,84 mg/dL, WBC: 7662,70±2569,41, atak dönemindeki AAA hastalarında CRP: 55,61±49,80 mg/L, ESH: 26,02±16,09 mm/h, fibrinojen: 426,43±119,26 mg/dL, WBC: 10821,08±3601,87 olarak bulundu. Bu 4 akut faz reaktanının her biri için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Atak dönemindeki hastaların değerleri aynı zamanda referans aralığın üstünde bulundu. Atak dışı dönemdeki AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun akut faz reaktanlarını kıyasladığımızda; sağlıklı kontrol grubunun CRP: 1,55±1,49 mg/L, ESH: 6,55±6,27 mm/h, fibrinojen: 305,22±68,74 mg/dL, WBC: 7497,03±1958,50 olarak bulundu. Bu 4 akut faz reaktanının her biri için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Çalışmamızda atak dışı dönemdeki hastalarda subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürür veri elde edilememiştir.

AAA hastalarında atak dışı dönemde subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürür yeni parametreler gündeme gelmiştir. Bu amaçla prolidazda olduğu gibi MPV (mean platelet volüme) ve NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) üzerine çalışmalar yapılmıştır. Başaran ve arkadaşlarının çalışmasında; atak anındaki AAA hastalarında yüksek NLR düzeyinin olduğunu, atak dışı dönemdeki AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun NLR düzeylerinin benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Atak dışı dönemdeki ve atak anındaki AAA hastalarının MPV düzeyleri arasında ise

anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Ancak AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında MPV düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bunun sonucunda subklinik inflamasyonu göstermede NLR düzeylerinin kullanılamayacağını, MPV düzeylerinin ise kullanılabileceğini önermişlerdir (101). Bizim çalışmamızda atak dışı dönemdeki AAA hastaları ile atak anındaki AAA hastaları arasındaki NLR düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,01$), sağlıklı kontrol grubu ile atak dışı dönemdeki AAA hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Atak dışı dönemdeki AAA hastalarının MPV düzeyleri hem atak anındaki hastaların hem de sağlık kontrol grubunun MPV düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Atak anındaki AAA hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun MPV düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda NLR ve MPV subklinik inflamasyon belirteci olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %58,1'i kız çocuk, %41,9'u erkek çocuktu. Erkek/kız oranı 1:1,38 olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı 2005 yılındaki Türk AAA çalışma grubunun yapmış olduğu geniş katılımlı çalışmada bildirilen 1,2:1 oranı ile uyumlu değildir (5). Literatürde AAA hastalığının başlangıç yaşı %60 oranında 10 yaşın altında olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların şikayet başlangıcı ortalama 5 yaş, tanı alma yaşı ortalama 7 yaş olarak tespit edildi. Tanı almadaki 2 yıllık gecikme de literatür ile uyumlu bulunmuştur (102,103). Ece ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA hastalarının %58,5'inde bir akrabada aile hikayesi olduğu tespit edilmiştir. AAA hastası olan bireylerin %40'ında kardeşlerinde, %4,8'inde annelerinde, %3,8'inde babalarında, %11,6'sında diğer akrabalarında AAA tespit edilmiştir (104). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların %69'unda aile hikayesi varken %31'inde aile hikayesi yoktu.

Literatür incelendiğinde AAA hastalarının genelinde ateşle birlikte karın ağrısı ve/veya eklem şikayetleri birlikte görülmektedir (36). Çalışmamızda tespit edilen klinik bulgular; %85,1 karın ağrısı, %63,5 tekrarlayan ateş, %35,1 artrit, %21,6 göğüs ağrısı, %1,4 uzamış febril miyaljidir.

Ülkemizde yapılmış olan bir çok çalışmada AAA hastalığından sorumlu olan MEFV geni, en sık M694V olarak tespit edilmiştir (103–107). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık görülen mutasyon tipi M694V (%68,9) olarak tespit edilmiştir. Bunu sıklık olarak E148Q (%20,2), V726A (%18,9) ve M680I (%18,9) mutasyonları izlemektedir. Mutasyon tiplerine göre serum prolidaz düzeylerini kıyasladığımızda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yavuz ve arkadaşlarının 54 pediatrik AAA hastası ile yapmış olduğu çalışmada hastaların 40'ında (%74,1) ayda bir veya daha az, 14'ünde (%25,9) ayda birden fazla atak görüldüğü tespit edilmiştir. Hastaların PRAS skoruna göre değerlendirilmesinde en düşük skor 2, en yüksek skor 11 olarak bulunmuş olup ortalaması 6,3 saptanmıştır. Hastaların ağırlık skorlamasına göre sınıflandırılmasında 15'i (%27,8) hafif, 38'i (%70,4) orta, 1'i (%1,9) ağır hastalık grubunda yer almaktaydı (108). Çalışmamızda benzer şekilde ayda 1 veya daha az atak geçiren hasta sayısı 49 (%66,2), ayda 2-3 atak geçiren hasta sayısı 22 (%29,8), ayda 4 veya daha fazla atak geçiren hasta sayısı 3 (%4) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer olarak hastalarımızda en düşük PRAS skoru 3, en yüksek PRAS skoru 11, ortalama 6,25 olarak saptadık. Çalışmadan farklı olarak hastalarımızın 29'u (%39,2) hafif hastalık, 34'ü (%45,9) orta hastalık, 11'i (%14,9) ağır hastalık grubunda tespit ettik.

Klinik çalışmada doku türüne bakılmaksızın dokuda kollajen döngüsünün hızlandığı pek çok malign ve kronik inflamatuar süreçte kollajen yapım ve yıkımında kilit rol oynayan bir enzim olan prolidazın düzey ve aktivitelerinde anlamlı değişiklikler olduğu görülmüştür (10,109,110). Çalışmamızda serum prolidaz düzeyinin atak döneminde en yüksek düzeyde saptanması, atak dışı AAA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunması, sensitivite ve spesifitesinin yüksek tespit edilmesi AAA hasta ayrımını yapabileceği, aynı zamanda subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini kanaatini oluşturmuştur. Ancak çocuk hastalarda yeterli çalışma olmaması bu hasta grubunda geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Olguların %58,1'i kız, %41,9'u erkekti. Kontrol grubununsa %51,9'u kız, %48,1'i erkekti.
2) Yaş dağılımı değerlendirildiğinde olguların çoğu 6-12 yaş aralığındaydı ve yaş ortalaması 10,7 yıl, kontrol grubunun da aynı şekilde çoğu 6-12 yaş aralığında ve yaş ortalaması 9,6 yıl idi. Olguların şikayet başlangıç yaşı ortalama 5 yaş, tanı yaşı ise ortalama 7 yaş idi. Hastaların çoğu 5 yaş ve altında tanı almıştı.
3) Olguların genetik mutasyon dağılımı %68,9 M694V, %20,2 E148Q, %18,9 V726A, %18,9 M680I, %17,5 R202Q, %8,1 R761H, %4 P369S, %1,3 R408Q şeklindeydi. İki olguda tespit edilen genetik mutasyon yoktu. Bu mutasyonlar 41 kişide çoklu mutasyon şeklinde görülmekteydi.
4) Çalışmamızda atak dönemindeki ve atak dışı dönemdeki AAA hastaları ile kontrol grubunun serum prolidaz düzeyleri kıyaslandığında en yüksek düzeyin atak anındaki AAA hastalarında saptanırken en düşük düzey kontrol grubunda idi (29,52±8,84 ng/mL, 19,27±5,25 ng/mL, 11,63±1,80 ng/mL).
5) Çalışmamız atak anındaki ve atak dışı dönemdeki AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki serum prolidaz düzeylerini kıyaslarken; yeterli sayıda hasta ve prospektif bir çalışma olarak, pediatrik yaş grubunda yapılan ilk çalışma olarak öne çıkmaktadır.
6) Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da öngörüldüğü gibi prolidazın AAA hasta ayırımı yapabileceği ve subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir.
7) Bu veriler ışığında AAA hastalarında atak ayırımını yapabilmede, atak dışındaki hastalarda subklinik inflamasyonun devam ettiğini göstermede serum prolidaz düzeylerinin kullanılabileceği görülmüş, bu hasta grubunda geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermiştir.
8) Çalışmamızın 6 ay ile sınırlanması ve bu yüzden çalışmaya dahil edilen olgu sayısının bu dönemde başvuran hastalar arasından seçilmesi, tek merkezli yürütülmesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Daha uzun sürede,

daha fazla hasta ile çok merkezli yapılacak çalışmalar daha anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAM FORMU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/477
Konu : Etik Kurul Kararı

04.11.2021

Sayın: Arş. Gör.Dr. Nagehan KARACA HAN
Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Çocuklarda Serum Prolidaz Düzeyinin Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Atağı İle İlişkisinin Değerlendirimesi"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Prof. Dr. Handan ALP

Yardımcı Araştırmacı :
1. Arş. Gör.Dr. Nagehan KARACA HAN
2. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Prof. Dr. Handan ALP**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Çocuklarda Serum Prolidaz Düzeyinin Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Atağı İle İlişkisinin Değerlendirimesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 07 Karar No: 28**	**Tarih:**04.11.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **Kendisi tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMLARI

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN BİLİMSEL ÇALIŞMA İÇİN
"AAA HASTASI COCUĞUN EBEVEYNİNE" YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: **Çocuklarda Serum Prolidaz Düzeyinin Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Atağı ile İlişkisinin Değerlendirimesi**

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Handan ALP
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş.Gör. Dr. Nagehan KARACA HAN
Doç. Dr. Nurunnisa ÖZTÜRK

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Dr. Nagehan KARACA HAN Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da sizin çocuğunuz gibi Ailevi Akdeniz Ateşi olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın **teşhisinin konulmasında ve tedavisinin planlanmasında yeni bir kan tahlili parametresi bulabilmek ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.**

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Prof. Dr. Handan ALP ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer siz de bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını isterseniz yapılacak olan işlem **çocuğunuzun kanından çalışılan rutin laboratuvar tetkik sonuçları kullanılacaktır.**

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz Ailevi Akdeniz Ateşi isimli hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.
Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, Unvanı: Arş.Gör. Dr. Nagehan KARACA HAN
Adres: ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FATÜLTESİ PEDİATRİ ABD
Tel:05383120467
İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Sağlıklı çocuk ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	1/1

EK 3. HASTA TAKİP FORMLARI

HASTA TAKİP FORMU

HASTA DOSYA NO:

YAŞ:

CİNSİYET:

TANI YAŞI:

ŞİKAYET BAŞLANGIÇ YAŞI:

AİLE HİKAYESİ:

PRAS SKORU:

TAKİP SÜRESİ:

ATAK SIKLIĞI:

- ☐ AYDA 1 VEYA DAHA AZ
- ☐ AYDA 2-3
- ☐ AYDA 4 VE DAHA FAZLA

ATAKTAKİ KLİNİK BULGU:

- ☐ TEKRARLAYAN ATEŞ
- ☐ ARTRİT
- ☐ Gİ ŞİKAYET
- ☐ GÖĞÜS AĞRISI
- ☐ DİĞER

KOLŞİSİN DOZU:

- ☐ 0,5 GR
- ☐ 1 GR
- ☐ 1,5 GR
- ☐ 2 GR

BİYOLOJİK AJAN:

KOLŞİSİNE YANIT:

GENETİK MUTASYON:

KOMORBİD HASTALIK:

LABORATUVAR BULGULARI:

WBC:

NEU(SAYI):

NEU (%):

LEU(SAYI):

LEU(%):

N/L:

HB:

PLT:

MPV:

SEDİM:

CRP:

FİBRİNOJEN:

FERRİTİN:

KREA:

İDRAR PROTEİN:

İDRAR WBC:

İDRAR RBC:

PROLİDAZ:

KAYNAKLAR

1. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(1):115–20.
2. Öztürk A, Elbosky E, Elsayed SM, Alhodhod M, Akar N. Mutational Analysis of the MEFV Gene in Egyptian Patients with Familial Mediterranean Fever Mısırlı Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Geni Mutasyon Analizi Nejat AKAR. 2009;39(2).
3. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):644–51.
4. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls [Internet]. 2021;
5. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1–11.
6. Consortium IF. 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.
7. Padeh S, Bilginer Y, Ozen S. Familial mediterranean fever. Textb Autoinflammation. 2019;293–313.
8. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1599–605.
9. Procopio V, Manti S, Bianco G, Conti G, Romeo A, Maimone F, et al. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A “non classic” recessive autosomal or “atypical” dominant autosomal inheritance? Gene. 2018 Jan 30;641:279–86.
10. ES N. Prolidase. Bratisl Med J. 2015;117(8):480–5.
11. Chamson A, Voigtlander V, Myara I, Frey J. Collagen biosynthesis anomalies in prolidase deficiency: effect of glycyl-L-proline on the degradation of newly synthesized collagen. Clin Physiol Biochem. 1989 Jan 1;7(3–4):128–36.
12. Endo F, Tanoue A, Nakai H, Hata A, Indo Y, Titani K, et al. Primary structure and gene localization of human prolidase. J Biol Chem. 1989;264(8):4476–81.
13. Yang L, Li Y, Ding Y, Choi KS, Kazim AL, Zhang Y. Prolidase directly binds and activates epidermal growth factor receptor and stimulates downstream signaling. J Biol Chem. 2013;288(4):2365–75.

14. Duygu F, Koruk ST, Karsen H, Aksoy N, Taskin A, Hamidanoglu M. Prolidase and Oxidative Stress in Chronic Hepatitis C. J Clin Lab Anal. 2012 Jul;26(4):232–7.

15. Guven B, Can M, Genc M, Koca R. Serum prolidase activity in psoriasis patients. Arch Dermatol Res. 2013 Aug 4;305(6):473–6.

16. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Vol. 43, The American Journal of Medicine. Elsevier; 1967. p. 227–53.

17. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. in Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier. 1996;

18. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood. 2000;95(10):3223–31.

19. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. The genetic background of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. Scand J Rheumatol. 2004;33(3):133–9.

20. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. Arthritis Care Res. 2009;61(10):1447–53.

21. Çobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Çolakoglu M, Özen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizle: A field study with a zero patient design. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(4 SUPPL. 24):27–30.

22. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473–83.

23. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and ashkenazic Jewish populations in Israel. Am J Med Genet. 1995;55(3):311–4.

24. T S, H A, A B, G S, A. E. Familial Mediterranean fever in Armenian population. Georg Med News. 2008;156:105–11.

25. Medlej-Hashim M, Serre J-L, Corbani S, Saab O, Jalkh N, Delagu V, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Lebanon and Jordan: a population genetics study and report of three novel mutations. Eur J Med Genet. 2005;48(4):412–20.

26. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype–genotype correlation. Eur J Med

Genet. 2006;49(6):481–6.

27. Dinc A. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men. Clin Exp Rheumatol. 2000;18:292.

28. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: Correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. BMC Med Genet. 2004;5:1–6.

29. Ibrahim GH, Khalil FA, Mostafa F, Fawzy MS, Said M, Omar AE, et al. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. Br J Biomed Sci. 2010;67(4):202–7.

30. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tibbinda Aİlevİ Akdenİz Ateşİ Hastaliği Ve Amİloïdoz. TndtOrg. 2003;12(1):1–7.

31. Yalçinkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. QJM - Mon J Assoc Physicians. 2000;93(10):681–4.

32. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. Textb Pediatr Rheumatol. 2016;609–26.

33. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1707–13.

34. Üstebay S, Üstebay D, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. J Acad Res Med. 2015;5(3):89–93.

35. Lidar M, Livneh A. Familial mediterranean fever: Clinical, molecular and management advancements. Neth J Med. 2007;65(9):318–24.

36. Kasapçopur Ö, Arisoy N. Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. Turk Pediatr Ars. 2006;41(1):9–17.

37. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. Autoimmun Rev. 2012;12(1):31–7.

38. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever. Am J Gastroenterol. 2003;98(12):2594–604.

39. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalişkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 1997 Feb 1;24(2):323–7.

40. Bashardoust B. Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications. J nephropharmacology [Internet]. 2015;4(1):5–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197466%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5297479

41. Beşer ÖF, Kasapçopur Ö, Çokuğraş FÇ, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial mediterranean fever in Turkish children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(5):498–502.

42. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. Vol. 76, Joint Bone Spine. Elsevier Masson; 2009. p. 227–33.

43. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheumatol. 2014;1(1):21–33.

44. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. J Rheumatol. 1992;21:1708–9.

45. Shohat M, Halpern MGJ, MB, ChB. Familial Mediterranean Fever Synonym: Recurrent Polyserositis Initial Posting. 2000;August 8.

46. Vilaseca J. Periodic Meningitis and Familial Mediterranean Fever. Arch Intern Med. 1982 Feb 1;142(2):378.

47. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow J, Wood G, et al. 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.

48. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: Published and own experience. Vol. 26, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Baillière Tindall; 2012. p. 119–33.

49. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, et al. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2004;63(2):187–90.

50. Korkmaz C, Özdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002;61(1):79–81.

51. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4):509–14.

52. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology. 2006;45(6):746–50.

53. Padeh S. Periodic fever syndromes. Vol. 52, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2005. p. 577–609.

54. Gang N, Drenth JPH, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 1999 Apr 1;26(4):890–7.

55. Sezer U, Şenyurt SZ, Özdemir EÇ, Zengin O, Üstün K, Erciyas K, et al.

Relationship between periodontal destruction and gene mutations in patients with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2016 Jul 1;35(7):1841–7.

56. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchıcıne Treatment Of Aa Amyloıdosıs Of Famılıal Medıterranean Fever. Arthritis Rheum. 1994;37(12):1804–11.

57. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997 Oct;40(10):1879–85.

58. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Aug 5];17(5):586–99. Available from: http://journals.lww.com/00002281-200509000-00015

59. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology. 2009;48(4):395–8.

60. Pras M. Familial mediterranean fever: From the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. Vol. 27, Scandinavian Journal of Rheumatology. Taylor & Francis; 1998. p. 92–7.

61. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet [Internet]. 1998 Jan 13 [cited 2022 Aug 5];75(2):216–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2%3C216::AID-AJMG20%3E3.0.CO;2-R

62. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: A comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. Ann Rheum Dis. 2009 Feb 1;68(2):246–8.

63. Onen F. Familial Mediterranean fever. Vol. 26, Rheumatology International. Springer; 2006. p. 489–96.

64. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000 Sep 1;14(3):477–98.

65. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Vol. 18, Pediatric Nephrology. Springer; 2003. p. 853–9.

66. Goldfinger SE. Colchicine For Familial Mediterranean Fever. Vol. 287. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE (NEJM); 1972. p. 1302–6.

67. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A Controlled

Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med. 1974 Oct 31;291(18):932–4.

68. Portincasa P. Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare.

69. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: Markers, risk factors, outcomes and therapy. Vol. 7, Nature Reviews Rheumatology. Nature Publishing Group; 2011. p. 105–12.

70. Haar N Ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013 May 1;72(5):678–85.

71. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: A review update. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(4 SUPPL. 67).

72. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. Vol. 119, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2007. p. e474–83.

73. Tanatar A, Karadağ AG, Sönmez HE, Çakan M, Aktay Ayaz N. Short-term follow-up results of children with familial Mediterranean fever after cessation of colchicine: Is it possible to quit? Rheumatol (United Kingdom). 2019;58(10):1818–21.

74. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum. 2011 Aug;63(8):2226–37.

75. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine Nonresponsiveness in Familial Mediterranean Fever: Clinical, Genetic, Pharmacokinetic, and Socioeconomic Characterization. Semin Arthritis Rheum. 2004 Feb 1;33(4):273–82.

76. Özen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. J Rheumatol. 2011 Mar 1;38(3):516–8.

77. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 Targeting Drugs in Familial Mediterranean Fever: A Case Series and a Review of the Literature. Semin Arthritis Rheum. 2011 Oct 1;41(2):265–71.

78. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel therapeutics for the treatment of familial mediterranean fever: From colchicine to biologics. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(1):89–97.

79. Uramatsu S, Liu G, Yang Q, Uramatsu M, Chi H, Lu J, et al. Characterization of prolidase i and II purified from normal human erythrocytes: Comparison with prolidase in erythrocytes from a patient with prolidase deficiency. Amino Acids. 2009 Sep 5;37(3):543–51.

80. Nakayama K, Awata S, Zhang J, Kaba H, Manabe M, Kodama H. Characteristics of prolidase from the erythrocytes of normal humans and patients with prolidase deficiency and their mother. Clin Chem Lab Med. 2003 Sep 19;41(10):1323–8.

81. Myara I, Myara A, Mangeot M, Fabre M, Charpentier C, Lemonnier1 A. Plasma Prolidase Activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. Clin Chem. 1984;30(2):211–5.

82. Klar A, Navon-Elkan P, Rubinow A, Branski D, Hurvitz H, Christensen E, et al. Prolidase deficiency: It looks like systemic lupus erythematosus but it is not. Eur J Pediatr. 2010;169(6):727–32.

83. Endo F, Tanoue A, Kitano A, Arata J, Danks DM, Lapiere CM, et al. Biochemical Basis of Prolidase Deficiency. J Clin Invest. 1990;85(1):162–9.

84. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Kurt Yüksel H, Çaglayan M, et al. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2013;6:29–33.

85. Bayram M, Derin ME, Doğan HO, Asan G, Şahin M, Şahin A. High prolidase levels in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF). Rom J Intern Med. 2020 Mar 1;58(1):27–33.

86. Yıldırım Y, Kaya A, Kar T, Muftuoglu T, Ayata A. Prolidase enzyme activity in conjunctiva and pterygium tissues. Med Sci Monit. 2015;21:3275–8.

87. Bozkurt M, Yüksel H, Em S, Oktayoglu P, Yildiz M, Akdeniz D, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with Behçet's disease. Redox Rep. 2014;19(2):59–64.

88. Soran N, Altindag O, Aksoy N, Çakır H, Taşkın A, Soran M, et al. The association of serum prolidase activity with developmental dysplasia of the hip. Rheumatol Int. 2013;33(8):1939–42.

89. Savas E, Aksoy N, Pehlivan Y, Sayiner ZA, Öztürk ZA, Tabur S, et al. Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. Wien Klin Wochenschr. 2014 May 14;126(11–12):341–6.

90. Gumus S, Yaman H, Ozcan O, Deniz O, Karaman B, Cakir E, et al. Serum prolidase activity in patients with pulmonary tuberculosis. Scand J Clin Lab Invest. 2011 Oct;71(6):467–72.

91. Duygu F, Aksoy N, Cicek AC, Butun I, Unlu S. Does prolidase indicate worsening of hepatitis B infection? J Clin Lab Anal. 2013 Sep;27(5):398–401.

92. Şahin A, Karakuş S, Durmaz Y, Yildiz Ç, Aydin H, Cengiz AK, et al. Evaluation of ovarian reserve with anti-Müllerian hormone in familial Mediterranean fever. Int J Rheumatol. 2015;2015.

93. Are VN, Kumar A, Kumar S, Goyal VD, Ghosh B, Bhatnagar D, et al. Crystal structure and biochemical investigations reveal novel mode of substrate selectivity and illuminate substrate inhibition and allostericity in a subfamily of Xaa-Pro dipeptidases. Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics. 2017 Feb 1;1865(2):153–64.

94. Celik A, Birer MN, Kilinc M. Serum prolidase activity in systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2017 Aug 1;36(8):1827–32.

95. Karakaş S. Baş ağrısı olan çocuklarda serum seruloplazmin ile lipid hidroperoksid düzeyi ölçülmesi ve prolidaz aktivitesinin değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi; 2017.

96. Karacan N, Çalik M, Kazanasmaz H, Ethemoğlu Ö, Güzelçiçek A, Yaşin S, et al. The serum prolidase enzyme activity as a biomarker for evaluation of the subclinical vascular damage in children with epilepsy. Ann Indian Acad Neurol. 2020 Nov 1;23(6):787–91.

97. Akbıyık ŞÖ. Akut böbrek yetmezliği tanısı alan çocuklarda oksidan ve antioksidan kapasite, paraoksonaz, arilesteraz ve prolidaz düzeylerinin değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi; 2010.

98. Baspinar S, Kırnap M, Baspınar O, Dizdar OS, Kocer D. Serum prolidase level in ankylosing spondylitis: low serum levels as a new potential gold standard biomarker for disease activity. Rheumatol Int. 2016 Nov 1;36(11):1609–16.

99. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, Özkan A, Apak H, Ocak S, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. Pediatr Hematol Oncol. 2005 Dec;22(8):657–65.

100. Çakmak E, Ece A, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, Şen V. Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması. J Clin Exp Investig. 2013;4(2):213–8.

101. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. J Res Med Sci. 2017;22(1):22–35.

102. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. J Pediatr. 2012 Dec 1;161(6):1142–6.

103. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevî akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yaniti: 120 Vakalik tek merkez deneyimi. Cocuk Sagligi ve Hast Derg. 2006;49(4):283–90.

104. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, Yolbaş I, Güneş A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial

Mediterranean fever in southeast Turkey. Rheumatol Int. 2014;34(2):207–12.

105. Kosan C, Diri N, Cayir A, Turan MI. Clinical profile of familial mediterranean fever in a paediatric population in eastern Turkey. West Indian Med J. 2016;65(2):281–6.

106. Yilmaz E, Dinçel N, Sözeri B, Özdemir K, Kaplan Bulut İ, Berdeli A, et al. Familial mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: Gene mutation frequencies and phenotype–genotype correlation. Turkish J Med Sci. 2015;45(6):1198–206.

107. Yalçınkaya E, Güran Ş, Nas BG, Dursun A, İmirzalıoğlu N. Ailesel Akdeniz Ateşi Ön Tanısı Alan Olgularda MEFV Gen Mutasyon Analiz Sonuçlarının Önemi * The Importance Of Results Of MEFV Gene Analysis İn Cases Prediagnosed As "Familial Mediterranean Fever." Erciyes Tıp Derg (Erciyes Med Journal). 2006;28(1):19–24.

108. Yavuz S, Duru NS, Elevli M. Relationship among clinical, laboratory findings, disease severity scores and genetic mutations in patient with familial mediterranean fever. Haseki Tip Bul. 2018;56(1):58–64.

109. Gecit I, Aslan M, Gunes M, Pirincci N, Esen R, Demir H, et al. Serum prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels in patients with bladder cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(5):739–43.

110. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, Celik H, Aksoy N, Erel O. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with bronchial asthma. J Clin Lab Anal. 2009;23(2):132–8.