



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA DEMOGRAFİK,
KLİNİK VE YENİ HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çağdaş AKKAYA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Şafak ŞAHİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TOKAT

2024



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA DEMOGRAFİK,
KLİNİK VE YENİ HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çağdaş AKKAYA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Şafak ŞAHİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TOKAT

2024

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimimde bilgisi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hekimliğinin yanında iyi karakteriyle bize örnek olan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Şafak ŞAHİN' e,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bu süreçte bize yol gösterici olan tüm değerli iç hastalıkları hocalarıma,

İç Hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve sağlık personeli arkadaşlara,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, asistanlık sürecinde her zaman yanımda duran ve destek olan sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Doğu Akdeniz popülasyonlarında sık görülen klinik olarak tekrarlayan ateş, poliserozit, erizipel benzeri eritem ve artrit şeklinde eklem tutulumları ile giden ve MEFV gen mutasyonlarının görüldüğü otoinflamatuvar periyodik ateş sendromlarından biridir. Çalışmamızda AAA hastalarında demografik, klinik ve yeni hematolojik parametreler değerlendirilmiştir.

Metod: Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde 01.01.2013-01.01.2023 yılları arasında AAA tanısı ile takip edilen 18 yaş üstü hastalar değerlendirilerek gerçekleştirildi. Hastanemiz sisteminden E85.0-E85.9 ICD tanı kodlarına sahip Tel Hashomer tanı kriterlerini sağlayan 220 hasta AAA hastası çalışma grubuna alınmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. Hastalarının demografik verilerinden yaş ve cinsiyet; klinik semptomlarından karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, myalji, artrit ve erizipel benzeri döküntü; yeni hematolojik parametrelerinden RDW, MPV, PDW, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, NLR ve PLR oranları kayıt altına alındı. Toplanan veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular: AAA tanılı 220 hastanın %56.8'si (n=125) kadın, % 43.2'si (n = 95) erkekti. İlk tanı yaşları ortalama 25.13 ± 12.41 'di. Hastaların ataktaki klinik bulgularından; % 55.9'unun (n=123) ateşi, %87.7'sinin (n=193) karın ağrısı, %18.2'sinin (n=40) göğüs ağrısı, %36.8'inin (n=81) myalji ve artaljšisi, %18.2'sinin (n=40) artriti, %4.5'inin (n=10) erizipel benzeri eritemi vardı. Hastaların ortalama 2.21 semptomu vardı. Hastaların %45.8'inde (n=115) M694V, % 16.3'ünde (n=41) R202Q, % 13.1'inde (n=33) M680I, %12.3'ünde (n=31) V726A, % 7.1'inde (n = 18) E148Q mutasyonu vardı. Atak dönemindeki hastalarda ataksız dönemdeki hastalara göre nötrofil sayılarında, NLR değerinde, PLR değerinde anlamlı artış; lenfosit sayısında anlamlı azalma görüldü. Hastaların semptom sayısı hematolojik parametrelerinden nötrofil sayısı ve NLR ile korele bulundu.

Sonuçlar: Çalışmaya katılan hastalarda literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet daha fazlaydı, en sık klinik bulgular ateş ve karın ağrısıydı. Hastaların ilk tanı yaşı ortalamaları literatürden daha yüksekti. Hastalarda NLR, PLR, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı atak belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir; fakat tek çalışma olması nedeniyle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların NLR ve nötrofil sayısı ataktaki hastalarda semptom sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda R202Q mutasyonu diğer çalışmalardan farklı olarak en sık 2. genetik mutasyondur.

Anahtar Kelime: Ailesel Akdeniz Ateşi, nötrofil/lenfosit oranı , platelet/lenfosit oranı



ABSTRACT

Introduction: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a disease of the autoinflammatory periodic fever syndromes, which is common in the Eastern Mediterranean populations, clinically characterized by recurrent fever, polyserositis, erysipelas-like erythema and joint involvement in the form of arthritis, and in which MEFV gene mutations are observed. In our study, demographic, clinical and new hematological parameters were studied in FMF patients.

Method: Our study was conducted by evaluating patients over 18 years of age who were followed up with the diagnosis of AAA in the internal medicine outpatient clinics of Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital between 01.01.2013-01.01.2023. From our hospital system, 220 patients with ICD diagnosis codes E85.0-E85.9 who met Tel Hashomer diagnostic criteria were included in the AAA patient group. Our study was designed retrospectively. Demographic data including age and gender; clinical symptoms including abdominal pain, fever, chest pain, myalgia, arthritis, erysipelas-like rash; new hematologic parameters including RDW, MPV, PDW, neutrophil count, lymphocyte count, platelet count, NLR and PLR rates were recorded. The collected data were evaluated by statistical methods.

Results: Of the 220 patients diagnosed with AAA, 56.8% (n=125) were female and 43.2% (n=95) were male. The mean age at first diagnosis was 25.13±12.41 years. Among the clinical findings of the patients during the attack; 55.9% (n=123) had fever, 87.7% (n=193) had abdominal pain, 18.2% (n=40) had chest pain, 36.8% (n=81) had myalgia and arthralgia, 18.2% (n=40) had arthritis, 4.5% (n=10) had erysipelas-like erythema. Patients had a mean of 2.21 symptoms. 45.8% (n=115) had M694V mutation, 16.3% (n=41) had R202Q mutation, 13.1% (n=33) had M680I mutation, 12.3% (n=31) had V726A mutation and 7.1% (n=18) had E148Q mutation There was

a significant increase in neutrophil counts, NLR ratio, PLR ratio and a significant decrease in lymphocyte counts in patients in the attack period compared to patients in the non-attack period. The number of symptoms was correlated with neutrophil count and NLR among hematologic parameters.

Conclusion: Consistent with the literature, male gender was more common and the most common clinical findings were fever and abdominal pain. NLR, PLR, neutrophil count and lymphocyte count can be used as attack markers in patients.; however, further studies are needed since this is a single study. NLR and neutrophil count of patients were found to be associated with the number of symptoms in patients with an attack. In our study, R202Q mutation was the 2nd most common genetic mutation unlike other studies.

Keyword: Familial Mediterranean Fever, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lenfosit ratio

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER.....	xii
GRAFİKLER	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Genetik	5
2.1.5 Etyopatogenez	6
2.1.6 Klinik Bulgular.....	9
2.1.7 Laboratuvar Bulguları	15
2.1.8 Tanı	15
2.1.9 Ayırıcı Tanı	18
2.1.10 İlişkili Hastalıklar.....	20
2.1.11 Tedavi.....	20
3. MATERYAL METOD	28
3.1 Hastaların Seçimi	28
3.2 Verilerin Toplanması	28

3.3 İstatistiksel Analiz ve Etik Onay.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48



KISALTMALAR

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi

ARDS: Akut respiratuvar distress sendromu

AS: Ankilozan spondilit

CARD: Caspase activation and recruitment domain

CRP: C-Reaktif Protein

DIC: Dissemine intravasküler koagölasyon

EULAR : Avrupa Romatizma Birliği

EMG: Elektromyografi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FCU: Familial cold urticaria

HIDS: Hiper Immünglobülin D sendromu

IL: İnterlökin

MEFV: Mediteranean fever geni

NF-κB: Nükleer faktör kappa beta

MKD: Mevalonat kinaz eksikliği

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multiple skleroz

MyD88: Myeloid differentiation primary response gene

NLRP3: Nacht Leucine-Rich Repeat Protein 3

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç

IRAP: İdiyopatik tekrarlayan akut perikardit

PAN: Poliarteritis nodosa

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit

PLO: Platelet lenfosit oranı

RA: Romatoid artrit

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

SAA: Serum amiloid A

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SLE : Sistemik lupus eritematozus

TNF: Tümör nekrozis faktör

TRAPS: Tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili periyodik sendrom

UFM: Uzamış febril myalji

WWS: Muckle-Wells syndrome

TABLÖLAR

Tablo 1. AAA atağı sırasında görülen semptomların sıklık oranı

Tablo 2. Tel Hashomer AAA Tanı Kriterleri

Tablo 3. Livneh ve ark. Sadeleştirilmiş AAA Tanı Kriterleri

Tablo 4. AAA için Eurofever/ PRINTO sınıflandırma kriterleri

Tablo 5. AAA' nın ayırıcı tanısı

Tablo 6. Ailesel periyodik ateş sendromları

Tablo 7. Özen ve ark. nın 2021 Delphi konsensusu açıklamaları

Tablo 8. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Tablo 9. Hastaların hematolojik parametrelerinin dağılımı

Tablo 10. Hastaların semptom sayısına hematolojik parametrelerin dağılımı

Tablo 11. Atak döneminde ve ataksız dönemde olan hastalarda hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1. INFEVER çevrimiçi veri tabanına dayanan MEFV mutasyon spektrumu

Şekil 2. Pyrin proteinin yapısı ve moleküler etkileşimler

Şekil 3. Pyrin proteinin bakteriler üzerindeki etkileri

Şekil 4. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde cilt bulguları



GRAFİKLER

Grafik 1: Hastalık aktivitesine göre kolşisin tedavisine uyum

Grafik 2: Kolşisine tam yanıt vermeyen ve kısmi yanıt veren hastalarda atak/yıl sayısı

Grafik 3: Hala başlangıç dozuna eşit veya daha az alan hastalarda yaş grubuna göre kolşisin yanıtı

Grafik 4: Hastalardaki klinik semptomların dağılımı

Grafik 5: Hastalardaki semptom sayısına göre hasta sayısı

Grafik 6: Hastalarda nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısındaki farklılıklar

Grafik 7: AAA hastalarında MEFV gen mutasyonu oranları

Grafik 8: AAA hastalarında MEFV gen mutasyonlarının dağılımı

Grafik 9: Hastalarda görülen en sık genetik mutasyonların homozigot ve heterozigot gen verileri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş ve eşlik eden serozit ataklarıyla karakterizedir. Hastalık 16. kromozomun kısa kolunda yer alan pyrin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Pyrin proteini apopitozis ve inflamatuvar sinyal yollarında önemli rol oynar. AAA hastalarında pyrin mutasyonu nötrofil kemotaksisinde kontrolün bozulmasına, seröz sıvılarda ve sinovyal yüzeylerde kontrolsüz nötrofil aktivasyonu sonucu artmış inflamasyona yol açar (1).

AAA'nın Türk toplumundaki prevalansı 1/400- 1/1000'dir. AAA atağında ateş 1-3 gün sürer ve en sık görülen klinik bulgudur. AAA'lı hastalarda ateşle beraber en sık görülen bulgu karın ağrısıdır. Karın ağrısı hafif bir ağrıdan akut batına kadar şiddetli olabilecek farklı tablolarda görülebilir. Peritonit nedeniyle barsak peristaltizmi baskılanır bu nedenle konstipasyon gelişebilir. Eklem tutulumu ise ateş ve peritonitten sonraki en sık hastalık belirtisidir ve AAA'lı hastaların hemen hemen yarısında artritis olarak gözlenmektedir. Eklem tutulumu genelde alt ekstremitelerde kısa süreli (atak şeklinde), kendini sınırlayan, deformite bırakmayan akut monoartrit veya kronik mono-oligoartrit şeklinde görülebilmektedir. Ayrıca artralji ve erizipel benzeri eritem gibi semptomlar da görülebilir. AAA'nın en ciddi komplikasyonu amiloidozdur ve böbrek yetmezliğine yol açabilir (1).

AAA'nın tanısı klinik bulgular, atak sırasındaki akut faz cevabı, kolşisin yanıtı ile konulur. Etnik köken, aile öyküsü, MEFV gen mutasyonlarının varlığı ise tanıyı destekler. Aynı zamanda MEFV gen mutasyonu tedaviye yön vermek için de kullanılır. AAA için klinik kriterleri karşılayan ancak genetik testin tanısal olmadığı bireylerde, altı aylık kolşisin tedavisi altında atakların azaldığının görülmesi ile konulabilir (2). Laboratuvar ve radyografik bulgular tanıyı destekler ve ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Laboratuvar analizinde akut faz cevabının göstergesi olarak lökositoz, fibrinojen, Serum amiloid A (SAA) proteini, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) , C-reaktif proteinde (CRP) artış görülebilir (3).

AAA tanısı alan tüm hastalarda başlangıç tedavisi kolşisindir. Kolşisin başlanan hastalar, ilacın atak sıklığı ve şiddeti üzerindeki terapötik etkisini gözlemek için 3-6 ay aralıklarla yakından izlenmelidir. Hastalık yanıtını izlemek için ESH, CRP ve SAA bakılmalıdır. Renal amiloidoz açısından tam idrar tetkiki ile proteinüri takibi yapılır. Yıllık

karaciğer ve böbrek fonksiyon testi istenir. Kolşisine dirençli veya kolşisini tolere edemeyen hastalarda IL-1 inhibisyonu tercih edilen ikinci basamak tedavidir. Bu grupta yaygın kullanılan ilaçlar anakinra ve kanakinumabtır (4).

Hastalık prognozu temel olarak atakların sıklığına ve komplikasyonların gelişimine bağlıdır. AAA, komplikasyonlar gelişmeden erken teşhis edilir ve tedavi edilirse iyi prognoz gösterir. M694V homozigotluğu; kolşisin direnci, kas-iskelet sistemi tutulumu, tanıda gecikme ve uzun hastalık süresi; renal amiloidoz ve sık atak geçirmek gibi daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirilmişlerdir. Amiloidoz, AAA'da morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir.

AAA'nın asemptomatik dönemlerindeki inflamasyonun, ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit dahil olmak üzere basit inflamatuvar bazlı skorlarla korele olduğu rapor edilmiştir (5-9). Başka bir çalışmada basit ve kolayca bulunabilen bir inflamatuvar belirteç olan NLR'nin, akut AAA atağını akut apandisitinden ayırmada yararlı bir role sahip olabileceği gösterildi (10). Diğer bir çalışmada ataksız ve atak ortalama NLR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Ortalama NLR değeri AAA'da altta yatan inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüş (11). PLR ile ilgili yapılan bir çalışmada PLR'nin romatizmal hastalıklarda ilişkisi araştırılmıştır (12). AAA hastalarında inflamasyonun göstergesi olarak ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle çeşitli yeni hematolojik parametreler kullanılmıştır. Çalışmamızda yeni hematolojik parametreleri ataklı ve ataksız hastalarda değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmada yeni hematolojik parametrelerden RDW, MPV, PDW, nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı AAA'da ataklı ve ataksız hasta gruplarında karşılaştırıldı. Literatürde yeni hematolojik parametrelerin subklinik inflamasyonda rolünün olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Ataklı ve ataksız dönemdeki hastalarla ilgili çalışmalar olsa da bu durum kanıtlanmamıştır. Bu çalışmada ataklı hastalarda yeni hematolojik parametrelerin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca bu parametrelerin klinik semptomlarla ilişkisi araştırıldı. Hastaların demografik verilerinden yaş ve cinsiyet, klinik özelliklerinden ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, myalji, artalji, artrit ve erizipel benzeri eritem varlığı değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1 Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri eritem gibi klinik bulgularla giden ataklarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. 16. Kromozom kısa kolundaki MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda Pyrin proteini kodlanmasındaki hatalar nedeniyle doğal immün yanıt regülasyonu bozulmaktadır. Ateşli serozit atakları ile klinik bulgu veren artmış immün yanıt ilerleyen süreçte AA amiloidoz ile sonuçlanmaktadır. Hastalığın ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde yaşam boyu kolşişin tedavisi önerilmekte, kolşişin tedavisine yanıtı olmayan vakalarda ise biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (2, 3, 14, 15).

2.1.2 Tarihçe

Hastalığa sebep olan gen tanımlanmadan önce, hastalığın ilk izlerine, hemen hemen iki bin yıl önce ilk bildirenlerin Galenler olduğu bilinmektedir. AAA'nın tarihi Akdeniz popülasyonlarının antik tarihine kadar uzanmaktadır. Tarih boyunca, göçlere ve farklı kültür ve insanların kaynaşmasına rağmen yüzyıllar boyunca Akdeniz tarihinin bir parçası olmayı sürdürmüştür. 1945 yılında Siegal, “iyi huylu paroksizmal peritonit” i, kendisinde ve diğer hastalarda yetersiz teşhis edilen ve “alışılmadık bir klinik sendrom” olarak tanımlamıştır. Bu bozukluğun özelliklerini sabit ve kendine özgü olarak tanımlamıştır. Hastalık ateşle birlikte 105° F [=~41.6 °C] tekrarlayan şiddetli karın ağrısı atakları ile karakterizedir. Ataklara üşüme veya titreyen bir ürperti eşlik edebilir. Peritonun tutulumu, belirgin karın ağrısının olması ve karında yaygın hassasiyet ve rebound ile tanınabilir (16). Ailesel Akdeniz Ateşi adı 1955 yılında Profesör Heller ve onun çalışma grubu tarafından verilmiş ve evrensel hale gelmiştir (13).

Kolşişinin etkinliğine ilişkin ilk gözlemler 1972 yılında Goldfinger tarafından sağlandı (17). Kolşişinin bulunması, atakların sıklığını ve yoğunluğunu azaltarak ve AAA'nın en endişe verici komplikasyonu olan amiloidozu önleyerek AAA tedavisinde bir devrim

yapmıştır. AAA'da amiloidoz, inflamasyon ve akut faz reaktanlarının kontrolsüz salgılanmasından kaynaklanır. Kolşisin, subklinik inflamasyon düzeylerini azaltarak amiloidoz insidansını azaltmayı başarmıştır (18).

2.1.3 Epidemiyoloji

AAA dünyada en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplarda hastalığın prevalansı yüksektir. Türkiye'de AAA prevalansı yaklaşık olarak 1:400 ile 1:1000 arasında değişmektedir. Türkiye tahmini 100.000 hasta ile dünyada en çok AAA hastasına sahip ülke konumundadır. İsrail'de ise etnisite bazlı değişen çalışmalar olmakla birlikte 1:1000 prevalans ile yaklaşık 10.000 hasta olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de ülke çapında gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada (19), AAA'lı hastaların çoğunlukla Akdeniz dışı bölgelerden geldiğini ve vakaların %70'inden fazlasının Orta ve Doğu Anadolu ile Orta Karadeniz bölgelerinden geldiğini göstermektedir. İlave çalışmalar, Türkiye'nin kuzeybatı bölgesinde prevalansın 6:10.000 kadar düşük olmasıyla dağılımdaki başka farklılıkları da ortaya çıkarmıştır (20). Benzer şekilde, İtalya'da vakaların dağılımı kuzey ve güney bölgeleri arasında değişmektedir. Bu durum, bölgenin Yunanlılar ve Araplar tarafından antik dönemde kolonileştirilmesi ve Yahudilerin göç akınları ile açıklanabilir (21). MEFV mutasyonlarının incilden önceki zamanlarda ortaya çıkmıştır. Yahudilerde genetik olarak izole edilmiş ve İsrail'de kabaca prevalansı 1-2:1000 civarındadır. Bu durumda Yahudilerin MEFV mutasyonu (22) için en olası aday popülasyon olduğunu göstermektedir. Ermeni nüfusunda da aynı yaygınlık hesaplanmıştır (23). Ek olarak, Ermenilerde AAA mutasyonlarının taşıyıcılık oranının 1:5 olduğu, Kuzey Afrikalı ve Iraklı Yahudiler ve Türklerdeki kadar yüksek, ancak Faslı Yahudilerden (1:3.5) ve Müslüman Araplardan (1:4.3) daha düşük olduğu gösterilmiştir (24). Yukarıdaki ülkelere ek olarak AAA, Kuzey Afrika ülkeleri, Yunanistan, Girit, Fransa, Almanya ve ABD'de de bulunmaktadır. Bu ülkelerin AAA'nın nedeninin Akdeniz ülkelerinden olan göç olabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışma, MEFV varyantlarının etnik kökenden kısmen bağımsız olarak, ülkeye göre farklı hastalık şiddetinin varlığını göstermiştir. Amiloidoz insidansı, kendi ülkelerinde yaşayan Türk ve Ermeni hastalarda, Kuzey Avrupa veya ABD'ye göç eden aynı nüfusa göre çok daha yüksektir (25). Aynı fenomen, Batı Avrupa'da yaşayan çocuklarda daha az hastalık şiddet aktivitesi sergilediğini gösteren International Eurofever Registration System

tarafından çocuklarda da rapor edilmiştir (26). Bu gözlemler muhtemelen Akdeniz ülkelerinde çevresel faktörlerin (yani enfeksiyonların) daha güçlü bir inflamatuvar yanıtı tetiklediğini yansıtmaktadır.

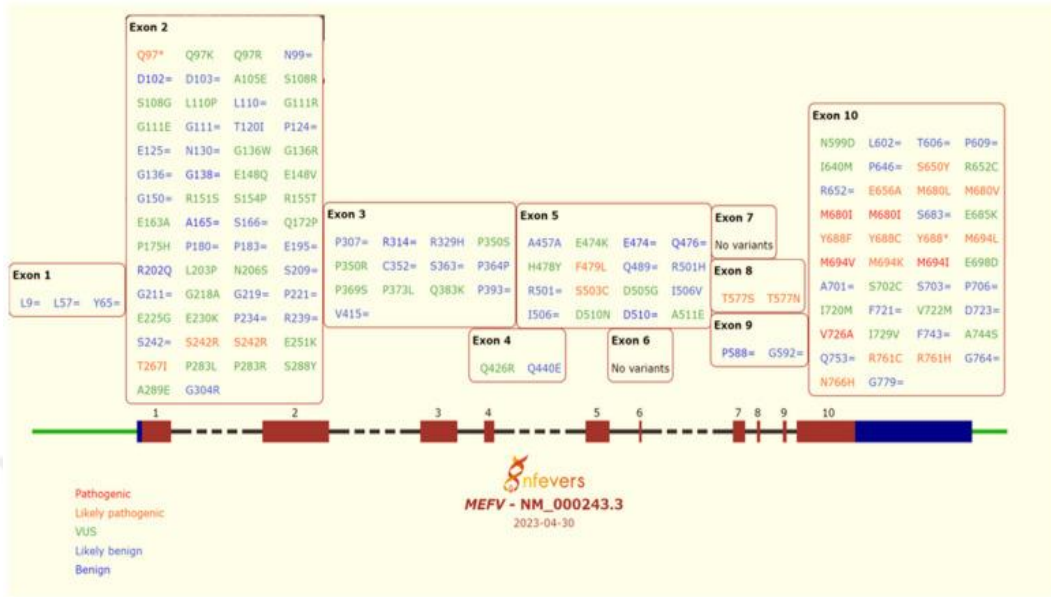
AAA'nın nadiren görüldüğü İskandinavya bölgesindeki İsveç'te yapılan çalışmalarda 300 kadar vaka bildirimi yapılmıştır. İsveç'teki vakaların birçoğunun etnik orijinleri ise Doğu Akdeniz ülkelerine uzanmaktadır. Önceki çalışmalarda AAA'nın hiç görülmediği veya rapor edilmediği düşünülen Güney Asya bölgesinden Kore'de ise ilk erişkin vaka 2012 yılında bildirilmiştir. Kore'den bildirilen vakanın etnik kökeninde Doğu Akdeniz bölgesindeki popülasyonlar ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Türkiye'de Ankara, Tokat, Kayseri gibi İç Anadolu; Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu bölgesinde daha sık görülmektedir (15, 19, 27, 28).

2.1.4 Genetik

AAA, otozomal resesif geçişli bir hastalık olup monogenik kalıtımı vardır. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta olup 10 ekzondan oluşur ve hastalıktan sorumlu gendir. MEFV gen bölgesinde yaklaşık 310 sekans varyasyonu tanımlanmıştır. On dört MEFV varyant bölgesinin taranmasının yeterli ve bunlardan dokuz tanesinin (M694V, M694I, M680I, V726A, A744S, I692del, R761H, T267I ve E167D) patojen bölgeler olduğu kabul edilmektedir. Diğer beş varyant bölgenin (E148Q, P369S, K695R, F479L ve I59IT) ise önemi belirsizdir. Bu mutasyonlardan; M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonları vakaların yaklaşık yüzde 70 ila 80'inden sorumludur (29, 30). Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar M694V, E148Q, M680I ve V726A'dır (31). İsrail toplumunda Aşkenaz olmayan Yahudiler için yaygın mutasyon M694V (%76,8) (32) ve Aşkenaz Yahudileri için E148Q'dur (33), V726A ise Araplar arasında en çok karşılaşılan mutasyondur.

AAA'lı hastalardaki en sık mutasyon M694V, ikinci en sık mutasyon ise M680I mutasyonudur. M694V mutasyonu AAA ataklarını kontrol altında tutabilmek için daha yüksek doz kolşisin gereksinimi ve amiloidoz gibi yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir. AAA'lı hastalarda mutasyonlar genellikle homozigot veya karma homozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan "compound" heterozigot) olarak görülmektedir. Klinik olarak AAA tanısı konan hastaların yaklaşık yüzde 10'unda MEFV geninde mutasyon yoktur (20).

MEFV mutasyon spektrumu aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1 INFEVER çevrimiçi veritabanına dayanan MEFV mutasyon spektrumu

Kırmızı ve turuncu renkte sırasıyla patojenik ve olası patojenik mutasyonlar işaretlenmiştir; yeşil renkte VUS (önemliliği bilinmeyen varyans) işaretlenmiştir ve açık mavi ve mavi renkte olası iyi huylu ve iyi huylu varyantlar işaretlenmiştir. Patojenik mutasyonlar için sıcak noktalar ekzon 2 ve 10'da bulunur.

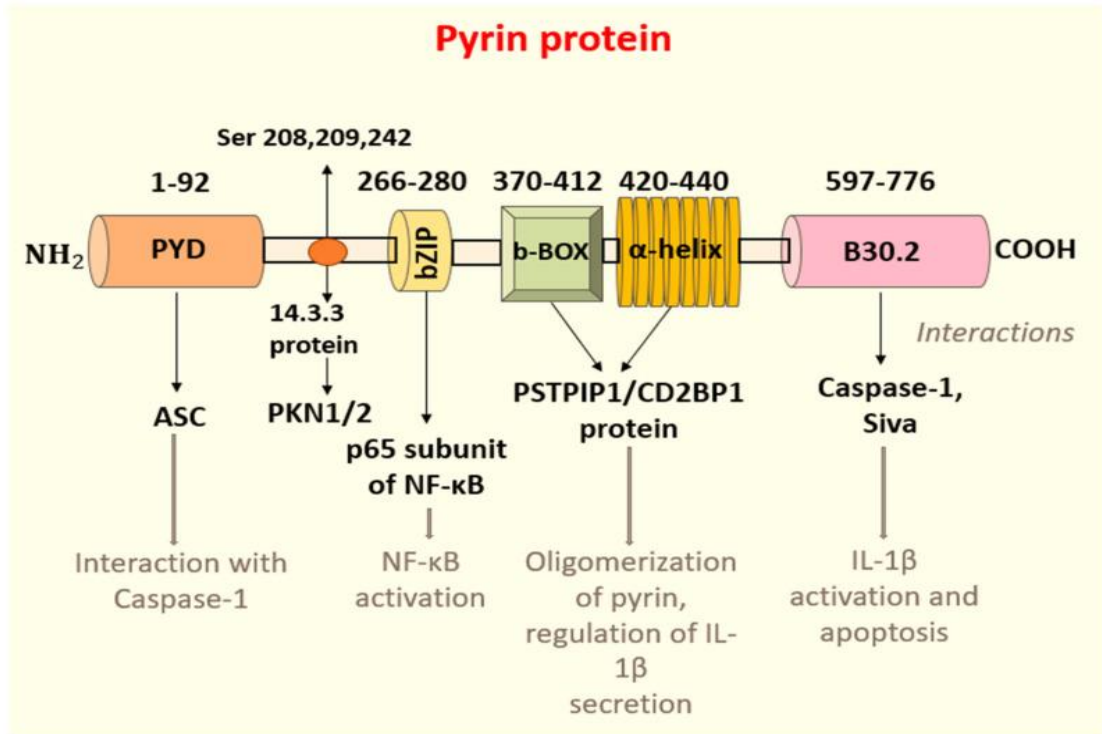
Fenotip-genotip korelasyonları söz konusu olduğunda, bazı çalışmalarda, yüksek ateş, splenomegali ve kas-iskelet sistemi bulgularıyla birlikte daha şiddetli bir fenotipin genellikle M694V gibi yüksek penetranslı mutasyonlarla ilişkili olduğunu gösterildi (34, 35). Bu durum da kolşisine daha az yanıtla ilişkili olduğu bulundu (33).

2.1.5 Etyopatogenez

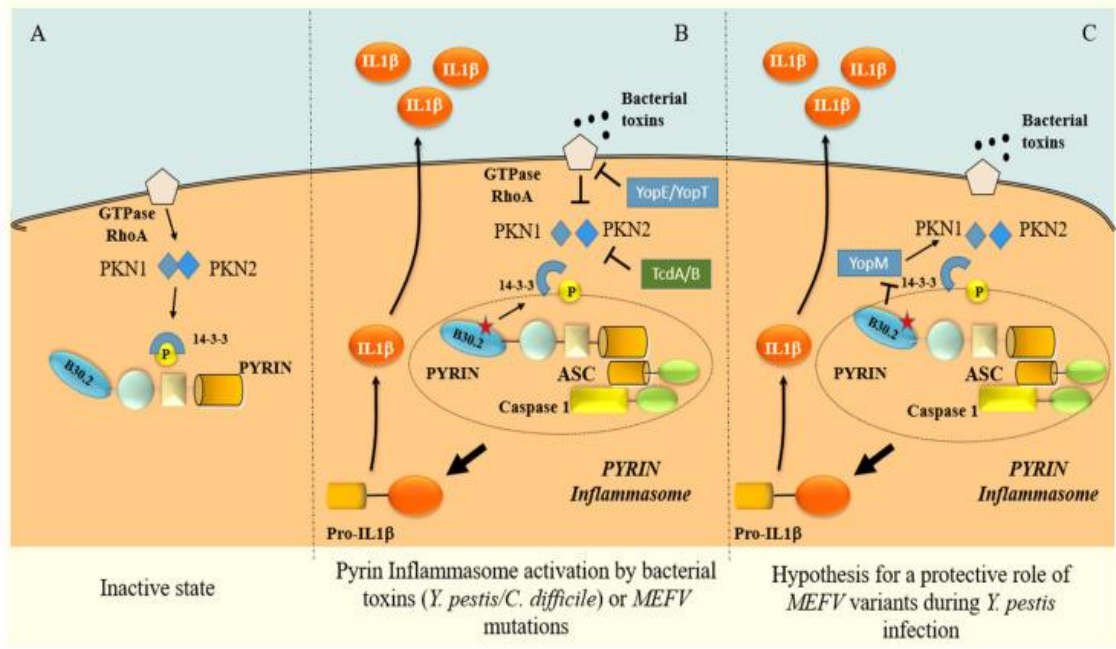
Hastalıktan sorumlu olan 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV geni pyrin proteinini kodlar. MEFV geninin kodladığı proteine başlangıçta Akdeniz'in Latince adına atıfla "Marenostrian" adı verildi. Alternatif olarak "Pyrin" ismi Uluslararası Konsorsiyum tarafından ateşin Yunanca ismine atıfta bulunularak verilmiştir (36). Pyrin proteini 781 aminoasitten oluşmaktadır. Protein esas olarak granülositlerden, dendritik hücrelerden, serozal ve sinovyal fibroblastlardan eksprese edilir (37).

Yapısal olarak pyrin proteinin içerdiği bölgeler aşağıdaki şekilde gösterilmektedir. (Şekil 2). Pyrin proteini N-terminal uçta bulunan pyrin alanı (PyD, PAAD veya DAPIN), B-box zinc finger, alfa heliks, B30.2 bölgelerinden oluşmaktadır. Bu alanların her birinin kendine

özgü protein-protein etkileşimleri vardır. AAA'ya neden olan mutasyonların çoğu B30.2 alanında bulunur (38). PyD bölgesi ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD-caspase activation and recruitment domain) proteini ile etkileşerek normal koşullar altında nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) ve pro-kaspaz-1'i inhibe ederek interlökin 1 beta (IL-1 β) üretimini baskılar. Ayrıca birçok AAA mutasyonunun ilişkili olduğu B30.2 bölgesi doğrudan kaspaz-1'i inhibe ederek IL-1 β üretimini baskılamaktadır. Sonuç olarak, IL-1 β inhibe edilir ve inflamatuvar yolakların aktivasyonu durdurulur. Ancak MEFV gen mutasyonları, pyrin protein işlevini bozar, böylece IL-1 β 'nın kontrolsüz salınımına ve ardından tüm inflamatuvar yolun aktivasyonuna neden olur (39, 40).



Şekil 2: Pyrin proteinin yapısı ve moleküler etkileşimler



Şekil 3: Pyrin proteininin bazı bakteriler üzerindeki etkileri

- (A) Aktif olmayan durumda fosforile edilmiş pirin
- (B) Ekzotoksin ve MEFV mutasyonlarının oluşturduğu pyrin inflamazomu
- (C) *Yersinia pestis* enfeksiyonuna karşı MEFV mutasyonunun koruyucu rolü

AAA'yı daha iyi anlamak için, mutasyona uğramamış pirinin biyolojik fonksiyonu araştırılmıştır. Geçmişte, deneysel ortamda pyrinin kaspaz-1/IL-1 β sinyal yolunu hem aktive ettiği hem de inhibe ettiği gösterilmiştir (41-43). Pyrinin inhibisyonun RhoA fosforilasyonuna bağlı olduğu açıklanmıştır (38). RhoA, pyrini fosforile eden serin-treonin kinazlardan PKN1 ve PKN2'yi aktive eder. Fosforile pyrin, pyrin inflazomunun oluşumunu önleyen 14-3-3 gibi düzenleyici proteinlere bağlanır (Şekil-3A). Bakteriler tarafından üretilen toksinler RhoA'yı inaktive edebilir ve PKN1 ve PKN2 aktivasyonunu inhibe ederek pyrinin defosforilasyonunu sağlar (Şekil-3B). Bu nedenle pyrin, ASC ve kaspaz-1 ile etkileşime girerek pyrin inflazomu oluşturabilir ve bunun sonucunda IL-1 β 'nın bölünmesi ve salgılanması sağlanır (Şekil-3B). B30.2 alanının FMF ile ilişkili mutasyonları, pyrin proteinini fosforilasyona daha az eğilimli hale getirir, böylece pyrin inflamazomunun yapısal aktivasyonuna yol açar (Şekil-3B).

Pyrin inflamazomunun toksin salınımını indükleyen patojenlere (*Y. pestis* gibi) verilen yanıtta önemli rolü vardır (44) (Şekil 3C). Aslında, YopM olarak adlandırılan *Y. pestis* virülans faktörü, pyrinin PKN-1/2 aracılı fosforilasyonunu ve dolayısıyla enfeksiyona yanıt olarak IL-1 β salgılanmasını azaltan pyrin inflamazomunun inhibisyonunu uyarır (45). Buna karşılık,

MEFV patojenik varyantları pyrin-YopM etkileşimini zayıflatır, böylece interlekin-1 β baskılanır (Şekil 3C). Dolayısıyla, MEFV patojenik mutasyonları Y. pestis'e karşı yüksek direnç sağlamaktadır (45).

2.1.5.1 IL-1 β

İnterlekin-1 (IL-1) en güçlü proinflamatuvar sitokinlerden biridir. İki farklı ligand (IL-1 α ve IL-1 β), IL-1 tip 1 reseptörüne (IL-1R1) bağlanır ve prostaglandinler, sitokinler ve kemokinler gibi pro-inflamatuvar mediyatörlerin üretimini indükler (46). IL-1 α öncüsü çoğu epitel hücresinde yapısal olarak mevcuttur ve tamamen aktiftir. Aksine, IL-1 β , yalnızca hücrelerin aktivasyonundan sonra sentezlenir. IL-1 β 'nın aktivasyonu kaspaz-1'in proteolitik yıkımıyla olur (36). IL-1, myeloid differentiation primary response gene (MyD88) ve dolayısıyla aktif NF- κ B'nın çekirdeğe translokasyonunu indükleyebilir. NLRP3, pro-IL-1 β , pro-IL-18 ve IL-6 gibi NF- κ B'ye bağımlı genler bu süreçte araçlardır. IL-1'in doğal immün yanıtta ve dolayısıyla otoinflamatuvar hastalıklardaki merkezi rolü, IL-1 bloke edici ajanların bu tür durumların tedavisindeki klinik başarısını açıklamaktadır (47, 48).

2.1.6 Klinik Bulgular

AAA, febril epizotlara eşlik eden serozit (peritonit, plörit, sinovit) atakları, ateş, artrit, artalji, myalji, erizipel benzeri eritem gibi bulgularla karakterize bir hastalıktır. Ataklar için stresli olaylar , soğuğa maruz kalma (49) ve ergenlik çağındaki ve ergenlik sonrası kadınlarda adet döngüsü (50) gibi çeşitli tetikleyiciler tanımlanmıştır. Hastaların %50'sinde prodrom dönemi görüldüğü bulundu. En yaygın olarak, baş ağrısı (51) veya karın ağrısı gibi nörolojik belirtiler de dahil olmak üzere genel bir halsizlik ve rahatsızlık hissine yol açar .

AAA'daki hastalık alevlenmeleri tipik olarak akut faz yanıtındaki (CRP ve SAA) artışla ilişkilidir. Bazen ataksız dönemlerde de yüksek CRP ve SAA seviyeleri bulunur; bu durum hala aktif bir hastalığın olduğunu ve kronik inflamasyona bağlı amiloidoz gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğunu gösterir (52). AAA'da proteinüri ve amiloidozun gelişiminde yakın zamanda tanımlanan ancak henüz karakterize edilmeyen bir başka etken de yüksek serum galektin-3 (gal-3) düzeyleridir. Gal-3, doğal immünite hücrelerinden yüksek oranda eksprese edilen ve pro-

inflamatuvar ve pro-fibrotik yollarda yer alan bir b-galaktoz bağlayıcı lektindir (53). Gal-3 gelecekte AAA ve diğer durumlarda böbrek hasarının gelişimi için prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (54).

Febril epizotlar 38,5°C–40°C aralığında görülmektedir. Ataklar 1–3 gün sürer, genelde düzensizdir, kısa süreli ve tedavisiz kendiliğinden gerilemektedir (55). Hastalığın ana semptomları ateş (%98), peritonit (%91), plörit (%57), artrit-artralji (%45), erizipel benzeri eritem (%13) ve %2 amiloidozdur. Görülebilen diğer bulgular baş ağrısı, aseptik menenjit, perikardit, splenomegali, akut testiküler ağrı, febril miyalji, proteinüri ve aralıklı purpuradır (56).

Türkiye’de 2005 yılında Tunca ve ark. nın yaptığı 2838 hastadan oluşan bir çalışmada AAA atağı sırasında görülen semptomların sıklık oranı Tablo-1’de verilmiştir (19). Bu tabloda %93.7 peritonit, %92.5 ateş, %49.7 artalji, %47.7 artrit, %39.6 ile myalji en sık görülen beş semptomdur.

Tablo 1: AAA atağı sırasında görülen semptomların sıklık oranı (19)

Klinik Bulgu	Sıklık Oranı (%)
Peritonit	93.7
Ateş	92.5
Artralji	49.7
Artrit	47.7
Myalji	39.6
Plevrit	31.2
Erizipel benzeri döküntü	20.9
Uzamış artrit	2.6
Uzamış febril myalji	2.3

2.1.6.1 Tekrarlayan Ateş

Ateş, AAA hastalarındaki vakaların çoğunda görülmektedir. Ateş 38°-40°C civarında olabilmektedir, daha hafif ataklara ise subfebril ateş eşlik edebilmektedir (37.5°-37.9°C). Ateş 12-72 saat içinde sonlanır. Çocuklarda atağın tek semptomu ateş olabilir. Kolşisin ile tedavi edilen hastalarda atak sırasında ateş görülmeyebilir (57).

2.1.6.2 Poliserozit Bulguları

2.1.6.2.1 Peritonit

Peritonit AAA'da %90 hastada görülmektedir. Peritonitte görülen ağrı abdomenin herhangi bir bölgesinden başlayıp tüm abdomene doğru yayılan yaygın bir ağrı karakterindedir. Hasta yatar pozisyonda fleksiyon postürü aldığı anda ağrı rahatlar. Fizik muayene ile peritoneal irritasyon bulguları (hassasiyet, defans, rebound), direk grafide hava-sıvı seviyeleri ve kanda lökositoz saptanabilmektedir. Peritonitte akut batın bulguları görülebildiğinden gereksiz cerrahi işlemler görülebilmektedir. Tunca ve ark. tarafından Türkiye genelinde yapılan çok merkezli bir çalışmada her 5 hastadan 1'inde apandisit şüphesi nedeni ile cerrahi yapıldığı saptanmış. Başka bir çalışmada apendektominin genel popülasyonda bildirilen orandan çok daha yüksek olduğu (% 40'a karşı %12-25) bulunurken, non-inflame apendektomilerin sayısı çok daha yüksekti (% 80'e karşı %20) (58).

Abdominal ağrıdaki gerileme 6-12 saat sonra başlamakta olup 24-48 saatte tamamen düzelmektedir. Tekrarlayan peritonit atakları sonucunda sklerozan/enkapsüle peritonit gelişebilmektedir. (19, 40, 59, 60). Atak sırasında sıklıkla kabızlık görülürken, atakların %10-20'sinde ishal görülür. Ayrıca çocuklardaki kusma oranı yaklaşık %30'dur (61).

Farklı serilerde hastaların %10-60'ında değişen oranlarda dalak ele gelebilir (61, 62). Amiloidozla ilişkisiz splenomegali genellikle abdominal mikro-lenfadenopatiye de neden olan bağırsak steril inflamasyonunun doğrudan sonucudur (63).

2.1.6.2.2 Plörit

Plörit, AAA hastalarının %20-45'inde görülmektedir. %5 olguda ise ilk klinik bulgudur. Tek taraflı veya bilateral göğüs ağrısı şeklinde prezente olur. Göğüs ağrısı sıklıkla 48 saat içinde gerilemekle birlikte bazen 7 güne kadar uzayabilir (64). Akciğer grafisinde plevral efüzyon tespit edilebilir (65). Plevral efüzyon ataktan sonraki 48 saat içinde düzelmesi beklenir (66).

2.1.6.2.3 Perikardit

AAA tanılı hastaların %1'inden azında görülür. Başka bir çalışmada perikardit nadir görülmesine rağmen genel popülasyona göre daha sık görüldüğü tespit edilmiş (yaklaşık 1000 vakada 7'ye karşın 0.5) (67). Perikardit, retrosternal ağrı ve EKG'de ST elevasyonu ile tanınabilir. Bazı hastalarda ekokardiyografide perikardiyal efüzyon bulunabilir (59, 67). Kees ve ark. tarafından yapılan 4000 hastalık çalışmada perikardit insidansı %0.7 olarak belirtilmiştir. Perikardit atağı 1-14 gün (ortalama 4.2 gün) arasında sürdüğü saptanmış. Hastaların %3.6'sında perikardiyal efüzyon görülmüş. Bu çalışmada 5 mm ve üzerindeki perikardiyal efüzyonlar çalışmaya alınmış. Perikarditte geç dönemde perikardiyal kalınlaşma görülebilmektedir (67, 68).

Tekrarlayan akut perikardit (IRAP), hem otoinflamatuar (FMF ve TRAPS gibi) hem de otoimmün durumlarda (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, sistemik skleroz ve diğerleri) görülebilmekte olup, hem doğal hem de kazanılmış immün sistemi içeren karışık bir patogenezi düşündürmektedir (69).

2.1.6.3 Eklem Semptomları

AAA'nın en sık 3. bulgusu eklem bulgularıdır ve hastaların %50'sinden fazlasında görülmektedir. Bazen tek başına artrit atakları ile hasta prezente olabilir (59). Artrit, ani başlangıçlı ağrılı, şişlik ve kızarıklık ile prezente olur. Monoartrit veya oligoartrit şeklinde görülebilmektedir. AAA'da sıklıkla alt ekstremitte eklemleri tutulur. Artralji ve myalji gibi diğer kas-iskelet sistemi bulguları hastaların %72'sinde görülmektedir (70). AAA'da görülen artrit ani olarak başlar ve genelde tek eklem tutulumu olur, ilk 24 saatte beraberinde ateş eşlik eder ve genelde ayak bileği, diz ve kalça gibi alt ekstremitenin büyük eklemleri tutulur. Artrit, 1-2 gün içinde hızla düzelme eğilimi gösterir. Ancak kronik artrit olguları da bildirilmiştir. Sternoklavikular, omuz ve temporamandibular eklemlerde nadiren tutulum görülebilmektedir (59, 71). Aspirasyonda eklem sıvısı steril inflammatuar sıvı karakterindedir. Artritte eklem bulguları 1-3 gün arasında pik yapıp 1 haftada geriler. Hastaların çok az bir kısmında kalıcı eklem hasarı gelişir. Hastaların %10'unda kronik sakroileit görülmektedir (3, 14, 59). Artrit, M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda diğer mutasyonları taşıyan hastalara oranla daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. M694V mutasyonu olan Türk çocuklarında %44 oranında görülürken, M680I mutasyonu taşıyan çocuklarda ise %4 oranında görülmektedir (19, 59).

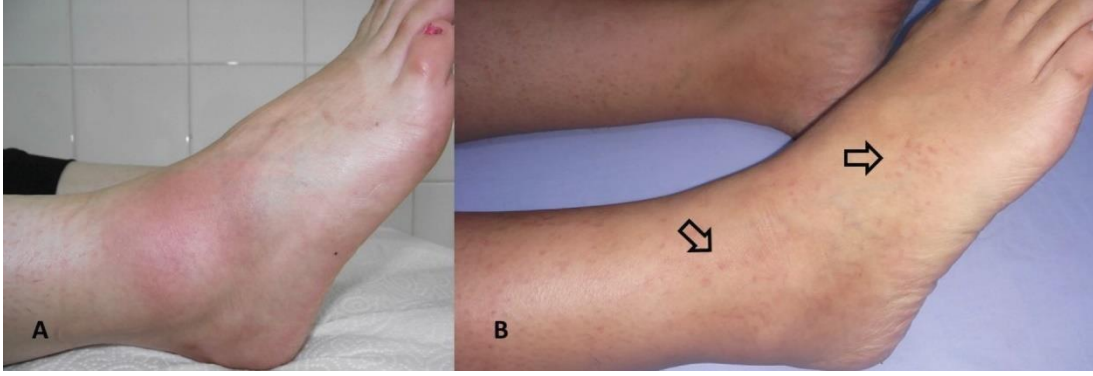
2.1.6.4 Kas semptomları ve Uzamış Febril Myalji (UFM)

AAA hastalarında kas semptomları; egzersiz ile ilişkili kas ağrısı, fibromiyaljiye bağlı kas ağrısı, tedaviye bağlı kas ağrısı, uzamış febril miyalji ve atak sırasında gelişen kas ağrıları şeklinde görülmektedir (40, 62). Egzersize bağlı miyalji daha çok alt ekstremitayı etkiler ve 48-72 saat sürer. İstirahat ve non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlarla gerileyen bu klinik durum kolşisin tedavisine yanıt vermez (62).

En ciddi kas semptomu kliniği ise uzamış febril myaljidir (UFM). Yoğun kas ağrısı ve ateş görülür. Semptomlar 10 haftaya kadar uzayabilir. Ciddi bir klinik durumdur. Kolşisine dirençli olabilir. Düzenli kolşisin tedavisi altında dahi gelişebilir. Kas enzimlerinde artış yoktur ve EMG’de spesifik bulgu görülmez (72, 73). İnflame kaslardaki miyofasiküllerin etrafına dağılmış yüksek sinyal yoğunluğu MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılarak tespit edilebilir (74). Uzamış febril miyaljinin AAA’nın vaskülitik manifestasyonu olduğu düşünülmüş ancak alınan kas biyopsilerinin hiçbirinde vaskülit lehine bulgu görülmemiştir (75). UFM’nin tedavisinde standart atak tedavisine ek olarak kortikosteroidler, NSAİİ’ler ve dirençli vakalarda anakinra kullanılmaktadır (3, 76).

2.1.6.5 Cilt Bulguları ve Erizipel Benzeri Eritem

AAA’nın tipik cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Lezyonun yerleşim yeri ayak bileği, bacak ön yüz ve ayak dorsumudur. Yaklaşık 15-50 cm alanda yerleşim gösterir; kızarıklık, hassas, sıcak endurasyon ile karakterizedir. Sıklıkla uzun yolculuk veya yürüyüş sonrasında tetiklenmektedir. Histolojik olarak vaskülit bulguları olmadan perivasküler orta dereceli nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir. AAA’da palpable purpura benzeri cilt lezyonları görülebilir. AAA’ya eşlik eden IgA vaskülit gibi vaskülitlerin palpabl purpuraya yol açabileceği akılda tutulmalıdır (77, 78).



Şekil 4. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde cilt bulguları (A) Erizipel benzeri eritem ayak dorsumunda ve ayak bileğinde (B) Palpable purpura (3).

2.1.6.6 Renal Bulgular ve Amiloidoz

AAA'nın prognozunu belirleyen en önemli durum amiloidoz ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişimidir. Serum Amiloid A proteini amiloidoz gelişiminde rol alan proteindir. SAA bir akut faz proteinidir ve karaciğerde pro-inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu ile üretilir (15, 40, 79).

Kaşıfoğlu ve ark.nın yaptığı 2246 kişiyi içeren bir çalışmada 193 hastada amiloidoz saptanmıştır. Amiloidozu olan hastalar içinde MEFV geninde M694V mutasyonu homozigot olanlarda diğer mutasyonu olan hastalardan 6 kat fazla amiloidoz gelişim riski saptanmış. Amiloidoz gelişimi için diğer risk faktörleri; erkek cinsiyet varlığı ve amiloidoz için aile öyküsü olarak tespit edilmiş (40, 80).

Amiloid organlarda birikerek morbiditelere yol açmaktadır. Renal yapılar arasında birikerek nefrotik sendroma, gastrointestinal sistemde birikerek diyare ve malabsorbsiyona, testiste birikimi sonucunda azospermi ve infertiliteye, eklem aralığında birikmesi ile artropati ve kalp kasında birikmesi sonucunda kardiyak ileti anormallikleri ve kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Böbrek tutulumu ile SDBY en ciddi tutulum şeklidir ve AAA'nın prognozunu etkileyen en önemli durumdur (40, 62, 81).

Renal amiloidozu önlemek için AAA tanılı tüm hastalar idrar tahlili ile amiloidoz gelişimi açısından taranmalıdır. Proteinürisi olan hastalarda doku tanısı gerekmektedir. Doku tanısı için renal biyopsi en sensitif tanı metodudur fakat işleme bağlı kanama görülebilmektedir. Rektal biyopsi ve gingival biyopsi daha az sensitif olmasına rağmen renal biyopsiye göre daha az invaziv bir yöntem olması nedeniyle alternatif biyopsi bölgeleri olarak düşünülebilir. Bazı çalışmalarda amiloidoz tanısı için sensitivite oranları renal biyopsi ile %88; rektal biyopsi ile %77; gingival biyopsi ile %19 olarak saptanmıştır. Yağ doku biyopsisinin ise tanıda yeterli sensitiviteye sahip olmadığı belirtilmiştir (40, 82, 83).

2.1.7 Laboratuvar Bulguları

AAA hastalığında atak sırasında akut faz reaktanlarında artış olur. Akut faz reaktanlarından lökosit sayısı, CRP, ESD, SAA, fibrinojen, C3 ve C4 seviyelerinde artış görülebilir (84). Ancak bazı akut faz reaktanlarında artış olmaz. Albumin negatif akut faz reaktandır, atakta azalması beklenir; ama atak sırasında düşüklük görülmez. Çünkü albuminin yarı ömrü 20 gündür, atak süresi ortalama 12-96 saattir. Albumin yarı ömrü atak süresinden uzun olması nedeniyle ataktan etkilenmez. Ferritin hepatositlerden salgılanan pozitif bir akut faz reaktandır, AAA atağı esnasında düzeyinde yükselme olmaz. Ferritinin yükselmesi için IL-1, IL-6 ve TNF alfa düzeylerinde belirgin artış olması gerekir. Atak döneminde bu sitokinlerde belirgin artış olmadığından ferritin yükselmez (85). Ataklar arası asemptomatik dönemlerde ise subklinik inflamasyona bağlı akut faz yanıtı görülebilir. SAA'nın subklinik inflamasyonu göstermede en iyi laboratuvar tetkiki olduğu düşünülmektedir (86). AAA tanısında kullanılabilecek hastalığa spesifik görüntüleme yöntemi yoktur.

2.1.8 Tanı

AAA tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Atakta tipik klinik bulguları olan hastalarda akut faz reaktanlarında yükseklik saptanması ve ataklar arası dönemde akut faz cevabının olmaması AAA'yı destekleyen kriterlerdir. AAA atağı düşünülen hastalarda 3-6 aylık kolşisin deneme tedavisi ile atak sıklığı ve şiddeti azalıyorsa ya da tamamen kayboluyorsa AAA'yı destekler. Ayrıca pozitif aile öyküsü AAA tanısını destekleyen diğer bir durumdur (42).

AAA tanısında bazı tanı kriterleri tanımlanmıştır. Tanı kriterlerinden en sık kullanılanları Tel Hashomer (Tablo-2) ve Livneh kriterleri (Tablo-3) kriterleridir (87, 88). Livneh kriterlerinin Tel Hashomer kriterleri ile tutarlı olduğu gösterilmiştir (62).

Tablo 2: Tel Hashomer AAA Tanı Kriterleri (87)

Major Kriterler	Minör Kriterler
• Tekrarlayan ateşli serozit atakları (peritonit, sinovit, plörit) • Predispozan başka bir faktör olmadan AA amiloidoz gelişmesi • Düzenli kolşisin tedavisine klinik yanıt	• Tekrarlayan febril ataklar • Erizipel benzeri eritem • Birinci derece akrabalarında AAA olması
2 major veya 1 major ve 2 minör kriter gerekmektedir.	
1 majör ve 1 minör kriter ‘olası AAA’ olarak tanımlanmaktadır.	

Tablo 3: Livneh ve ark. Sadeleştirilmiş AAA Tanı Kriterleri (88)

Major Kriterler
1-4. kriterler tipik atak özellikleridir. Toplam 5 tane majör kriter vardır.
1- Generalize peritonit 2- Unilateral plörit veya perikardit 3- Monoartrit (kalça-diz-bilek) 4- Tek başına ateş 5- Kısmi abdominal atak
Minör kriterler
1-2. kriterler için 2 bölgeden en az birini içeren kısmi atak geçirmesi gerekir.
1. Göğüs 2. Eklem 3. Egzersiz ilişkili bacak ağrısı 4. Kolşisin tedavisine yanıt vermesi
1 majör veya 2 minör kriter sağlandığında AAA tanısı almaktadır.
Tipik atak tanımında
-Tekrarlayan (≥ 3 sayıda ve aynı karakterde) -Ateşli (rektal ölçümde 38°C 'nin üzerinde) -Kısa süreli (12 saat ile 3 gün arasında)
Kısmi atak tanımında
Tipik ataktan 1 veya 2 özellikle farklı olan ağırlı ve tekrarlayıcı vasıfta ataklardır. Ateş normal veya 38°C 'nin altında olabilir. Ataklar tipik atağa göre kısmen uzun veya kısa olabilir (fakat 6 saatten kısa; 1 haftadan uzun olamaz). Peritonit bulguları olmadan abdominal atak olması Lokalize abdominal atak gelişmesi Spesifik bölgeler dışındaki bölgelerde artrit gelişmesi olarak tanımlanmıştır.

Tel Hashomer kriterlerinin özgüllüğü iyi ancak duyarlılığı düşüktür (55). 2015 yılında bir grup uzman, sistematik bir literatür taraması kullanarak bir dizi kanıta dayalı öneri oluşturdu (89). Bu doğrultuda, 2019 yılında AAA için geliştirilen yeni kanıta dayalı Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterleri, ilk kez klinik ve genetik bulguları içermektedir. Bu kriterlerin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (90) (Tablo 4). Bu kriterler sınıflandırma kriterleri olmasına rağmen esas olarak araştırma amacıyla (klinik araştırmalar, translasyonel çalışmalar) kullanılır. Klinik pratikte AAA'nın tanısallı yönelimi için yararlı hem klinik temelli hem de genetik temelli kılavuzlar sağlayabilir.

Tablo 4: AAA için Eurofever/ PRINTO sınıflandırma kriterleri (90)

Konfirme MEFV genotipinin* ve aşağıdakilerden en az birinin veya konfirme olmayan MEFV genotipinin** ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
1. Ataklar arası süre 1-3 gün
2. Artrit
3. Göğüs ağrısı
4. Karın ağrısı

*Patolojik veya olası patolojik varyantlar (AD hastalıkta heterozigot, AR hastalıkta compound heterozigot
**Bir patojenik MEFV varyantı için Trans compound, heterozigot

2.1.9 Ayırıcı Tanı

AAA'da karın ağrısı en sık görülen semptomlardan biridir. Bu nedenle özellikle akut karın ağrısı sebeplerin ile karışmaktadır. Peritonit, renal kolik, pelvik inflamatuvar hastalık gibi peritonu tutabilen hastalıklar bunlara örnektir. AAA'ya benzer şekilde tekrarlayan epizodik ateş, karın ağrısı ve peritonit gibi semptomlar ile giden ailesel periyodik ateş sendromları (Tablo-6) AAA ile ayırıcı tanıya girmektedir (91, 92).

Vaskülitler ciddi karın ağrısı yapabilmeleri nedeni ayırıcı tanıda yer almaktadır. Vaskülitlerden Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpurası AAA ile karışabilir. Yine otoimmün hastalıklar artrit, serözit ve ateş gibi bulgular görüldüğünden AAA ile ayırıcı tanıya girer. Sistemik lupus eritomatozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi sistemik otoimmün hastalıklar bu nedenle AAA ile karışabilir (93).

AAA ile ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken kolşisin tedavisine yanıtızsız AAA hastalarında akla gelmesi gereken alternatif bazı hastalıklar Tablo-5'te ve ailesel periyodik ateş sendromlarının özellikleri Tablo-6'da (94) verilmiştir (3).

Tablo 5: AAA'nın ayırıcı tanısı (95)

• Mevalonat kinaz eksikliği (MKD)	• İnflamatuvar barsak hastalığı
• TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)	• Porfiria
• Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, ve adenopati (PFAPA)	• Median arkuat ligament sendromu
• Herediter anjiyoödem	• İntestinal adhezyon
• Fabry hastalığı	• Adrenal yetmezlik
• Siklik nötropeni	• Kronik rekürren enfeksiyonlar
• Yao sendromu	• Mezotelyoma

Tablo 6: Ailesel periyodik ateş sendromları (94)

	AAA	TRAPS	FCU/MWS	PFAPA	HIDS
Başlangıç yaşı	çocukluk	değişken	Neonatal/bebeklik	Okul öncesi	bebeklik
Sorumlu gen	MEFV	TNFRSF1A	Pyrin	bilinmiyor	MVK
Kalıtım	OR	OD	OD	bilinmiyor	OR
Atak süresi	12-72 saat	Günler-haftalar	24 saatten az	3-6 gün	3-5 gün
Ataksız dönem	haftalar-aylar	haftalar-aylar	Değişken	3-6 hafta	haftalar-aylar
Cilt döküntüsü	erizipel benzeri	++ (gezici)	++ (ürtiker)		++ (değişken)
Mukozal tutulum				Aftöz ülserler, farenjit	Aftöz ülserler
Eklem tutulumu	monoartrit	artralji	artralji	artralji	Artralji, oligoartrit
Peritonit	++	+			
Plörit	++	++		+	
Karın ağrısı	+	+		++	+
Lenfadenopati		+			
Amiloidoz	+	+	+/++		
Destekleyici bulgu	kolşisine yanıtı olması	serum soluble TNFRSF1A			Serum Ig D ve Ig A yüksekliği
PFAPA: periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis, HIDS: hyper Ig D syndrom, TRAPS: Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome, FMF: familial mediterranean fever, FCU/MWS: familial cold urticaria/muckle-wells syndrome, TNFRSF1A: TNF receptor superfamily member 1A gene					

2.1.10 İlişkili Hastalıklar

AAA hastalarında en sık IgA vaskülitı görülür (prevalans %2.7-7, kontrollerde %0.003-0.026), bunu %0.9-1.4 prevalansla poliarteritis nodoza takip eder (95). Demiyelizan merkezi sinir sistemi hastalığı olan multipl skleroz (MS), İsrail ve Türk popülasyonlarıyla karşılaştırıldığında AAA hastalarında daha sık görülür (96, 97). Bu bağlamda, M694V mutasyonunun homozigotluğu, MS'te fenotipi ağırlaştıran bir genetik değiştirici olabilir. Son zamanlarda, literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında AAA'lı büyük bir hasta kohortunda ankilozan spondilit (AS), IgA vaskülitı, juvenil idiyopatik artrit (JIA), PAN ve MS sıklığının arttığı bulunmuştur (98). Son olarak hidradenit ile güçlü bir ilişki de gösterilmiştir (99).

2.1.11 Tedavi

AAA'da tedavi hedefleri atakların sıklığını, süresini ve şiddetini azaltmak, hastanın hayat kalitesini artırmak ve kronik subklinik inflamasyonu azaltıp amiloidoz gelişimini önlemektir. Hastalarda atakların şiddeti, tipi ve ciddiyeti hastadan hastaya değişmektedir. Bu nedenle tedavi bireyselleştirilmelidir. Tedavi takibinde inflamatuvar markerlar ve proteinüri takibi yapılmalıdır. AAA tedavisi akut atak tedavisi, AA amiloidoz gelişimi önlenmesi ve komorbid durumların tedavisi ve komplikasyonların tedavisi olarak 4 grupta sınıflandırılabilir (3).

2.1.11.1 Kolşisin tedavisi

AAA tedavisinde primer olarak kolşisin kullanılmaktadır. Kolşisinin kesin etki mekanizması bilinmemektedir. 1960'larda kolşisinin mikrotübülleri bağlama yeteneği keşfedildi ve antimitotik etkisi ortaya çıktı (100). Bilinen özellikleri mikrotübül polimerizasyonu, adhezyon molekülleri, nötrofil kemotaksisi ve NLRP3 (Nacht Leucine-Rich Repeat Protein 3) inflamazomu üzerinde inhibitör etkileridir. Bunu yapmak için mikrotübüller, uzama ve büzülme arasında sürekli bir denge içinde tübülün heterodimerlerini ekleyerek ve kaybederek şekillerini değiştirerek dinamik bir şekilde hareket eder. Kolşisin, polimer uzamasını bloke ederek mikrotübül özelliklerini etkili bir şekilde inhibe eder (101).

Kolşisin yüzyıllardır gut tedavisinde kullanılan eski bir ilaçtır (102). Nötrofillerde P glikoprotein efflux pompası yoktur. Kolşisin nötrofillerde birikmektedir. Bu nedenle kolşisinin öncelikle nötrofiller üzerinden etkisini gösterdiği düşünülmektedir (103). Ayrıca kolşisin, makrofajların aktivasyonunu ve mast hücrelerinin degranülasyonunu azaltır (104) ve TNF-alfa proinflamatuvar aktivitesine (105) ve dolayısıyla NF-kB sinyalleme kaskatına etki eder (106).

Kolşisin, jejunum ve ileumdan emilir. Biyoyararlanımı hepatik, biliyer ve luminal bağırsakta çoklu ilaç taşıyıcısı P-glikoprotein 1'e (PGY 1) bağlıdır (107). Kolşisin safra yoluyla ve dışkı yoluyla elimine edilir (108).

Biyoyararlanımı %24 ile %88 arasındadır, yarılanma ömrü ise 20-40 saat arasındadır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde bu süreler uzamaktadır (102). Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve özellikle GFR'si 25 ml/dk'nın altında olanlarda kolşisinin yarılanma süresi uzar ve birikime bağlı toksisite gelişebilir (109).

Kolşisin teröpatik indeksi dar bir moleküldür, klinik olarak efektif etki gösterdiği dozlarda genellikle serum konsantrasyonu 7 ng/mL'nin altındadır. Serum konsantrasyonu 10 ng/mL'nin üzerine çıktığında multiple organ yetmezliği ve ölüm gibi ciddi toksisite bulguları gelişebilir (110). Yutulduktan yaklaşık 10-24 saat sonra ciddi gastrointestinal bulgular ortaya çıkar. Daha sonra, 24 saat ila 7 gün sonra çoklu organ fonksiyon bozukluğu meydana gelir; kemik iliği yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), aritmiler, disemine intravasküler koagülasyon (DIC), nöromusküler bozukluklar ve alopesi görülür (111). Hasta hayatta kalırsa, iyileşme yaklaşık bir hafta içinde gerçekleşir (112).

Kallinich ve ark.nın yaptığı çalışmada kolşisinin uzun süreli kullanımı ile olguların 2/3'ü remisyona girmiş, 1/3'ünde kısmi remisyon sağlanmış ve çok az bir kısmında (yaklaşık %5) yanıt alınamamıştır (113).

Günlük 1-1,5 mg kolşisin kullanımı, çoğu hastada atakları ve amiloidoz gelişimini önlemede yeterlidir. Kolşisinin maksimum günlük dozu 12 yaşın altındaki çocuklarda 2 mg, yetişkinlerde ise 3 mg'dır (3, 114). Doz, temel olarak klinik semptomların ve inflamasyonun durumuna göre ayarlanmalıdır ve maksimum tolere edilen doza kadar 0.25 mg/gün kademeli olarak arttırılmalıdır (114). Günlük doz, tek seferde alınabilir veya gün içinde bölünebilir. Kolşisin hamilelik ve emzirme döneminde kullanılabilen güvenli bir ilaçtır. Kolşisin tedavisinin, önerilen dozlarda kullanıldığında önemli bir teratojenik veya mutajenik risk taşımadığı görülmektedir (115). Ek olarak kolşisinin daha yüksek oranda düşük, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı veya erken doğumla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (116). Kolşisin başlanan hastalar, ilacın atak sıklığı ve şiddeti üzerindeki terapötik etkisini gözlemek için 3-6 ay aralıklarla yakından izlenmelidir.

Kolşisinin amiloidozu önler ve ilerlemesini geriletliği bilinmektedir. Bu yüzden amiloidoz gelişen AAA hastalarında kolşisine mümkün olan en yüksek dozda devam etmek gerekir (117). Amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda renal nakilden sonra dahi kolşisin kullanımına devam etmeleri önerilmektedir ve bu hastalar ile

amiloidoz ilişkisiz renal nakilli hastalar karşılaştırıldığında uzun dönemde sonuçları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (118, 119).

Kolşisinin yan etkileri diyare, transaminaz yüksekliği, lökopeni ve nöromusküler toksisitedir. Kolşisin P glikoprotein, tubulin ve CYP3A4 proteinleri ile yüksek oranda etkileştiği için bu proteinlerin substratı olan klaritromisin, siklosporin, lipid düşürücü ilaçlar ve greyfurt ile birlikte kolşisin kullanımı sonucu toksik etkiler ortaya çıkabilir (3).

2.1.11.2 Kolşisin Direnci

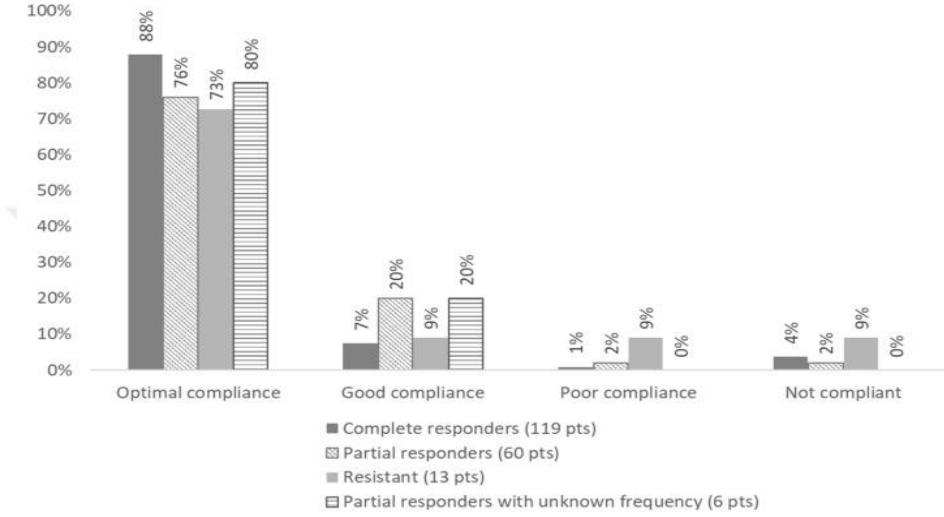
Optimal tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %5' i kolşisinin maksimum tolere edilen dozuna hiç yanıt vermemektedir. Hastaların %20-40 kadarı inkomplet bir yanıt gösterir; ateş ataklarında azalma olur, ancak tam kontrol altına alınamaz. 2016 yılında Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), AAA tedavisine yönelik tavsiyelerinde direnci, en az 6 ay boyunca maksimum tolere edilen dozu alan uyumlu hastalarda ayda bir veya daha fazla atak olarak tanımladı (114). Daha yakın zamanlarda, uzmanlardan oluşan bir fikir birliği, bu önerileri, uyum, doz ayarlama kriterleri ve yaşam kalitesine ilişkin bazı öneriler de dahil olmak üzere çeşitli ifadelerle güncelledi (120). Konsensus sonuçları şematik olarak altı durumda rapor edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Özen ve ark. nın 2021 Delphi konsensüsü açıklamaları (120)

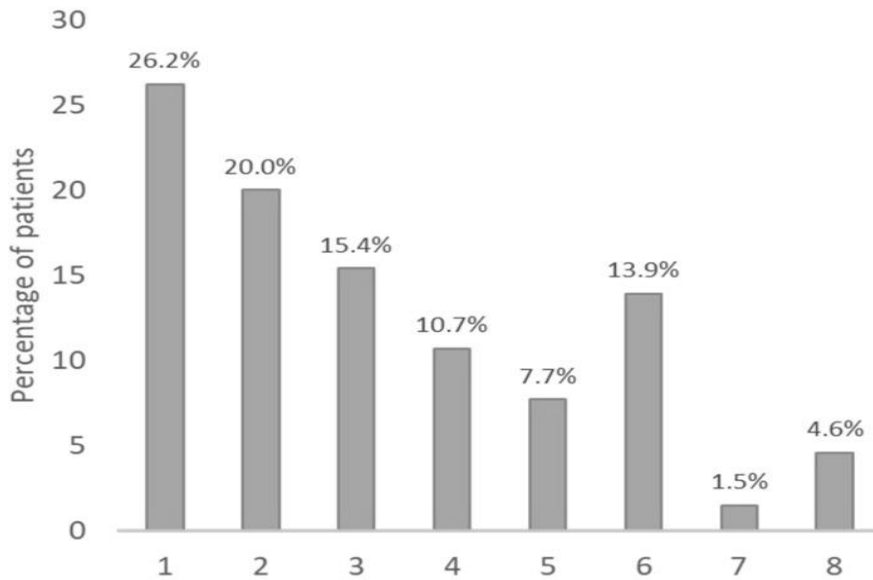
	Delphi Uzman Uzlaş Beyanları (Özen ve ark., 2021 (121))	Ulusal Çok Merkezli Longitudinal Çalışma Sonuçları (Bustaffa ve ark., 2021 (122))
Bağlılık	Açıklama 1: Kolşisin AAA tedavisinde tercih edilen ilaçtır ve tedaviye uyum kritik bir konudur.	Genel olarak %83.8'i optimal uyum sergiledi (reçetenin >%90'ı); %10.6'sı iyi uyum gösterdi (reçetelerin %50-89'u); %2.0'ı tedaviye zayıf uyum gösterdi (reçetelerin <%50'si); ve %3.5'i uyum göstermedi.
Önerilen maksimum kolşisin dozu	Açıklama 2: AAA tedavisi için önerilen maksimum kolşisin dozu, yaş ve kiloya bağlı olarak, toksisite ve tolere edilebilirlik belirtileriyle sınırlı olmak üzere günde 1-3 mg'dır.	Hiçbir hasta önerilen maksimum doza ulaşmadı.
Kolşisin direnci	Açıklama 3: Tolere edilen maksimum dozda kolşisin alan bir hasta için kolşisin direnci, devam eden hastalık aktivitesi (tekrarlayan klinik ataklarla (3 aylık bir süre boyunca ayda ortalama bir veya daha fazla atak) veya sürekli olarak yükselmiş olarak tanımlanır) olarak tanımlanır.	Genel olarak hastaların %54.2'sinde tam hastalık kontrolü sağlandı; %30.1 hastada 3 ay boyunca ayda birden az epizod görüldü; %8.5'inin 3 ay boyunca ayda ≥ bir epizod yaşadığı ve %7.2'sinde bilinmeyen atak sıklığıyla persistan hastalık vardı.
Kolşisin direnci tanımına sekonder amiloidozun ilave edilmesi	Açıklama 4: AA amiloidozu, kolşisin direncinin bir komplikasyonu olabilecek inatçı inflamasyonun bir sonucu olarak gelişir.	Beş yetişkin hastada (%2.1) amiloidoz görüldü ve bunlardan ikisine anti-IL1 tedavisi reçete edildi.
Kolşisin intoleransı	Açıklama 5: Genellikle hafif gastrointestinal semptomlarla (ishal ve mide bulantısı gibi) ortaya çıkabilir. Doz sınırlayıcı toksisite nadirdir ve persistan ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni, azospermi, nöromiyopati vb. gibi ciddi gastrointestinal belirtileri içerebilir.	Takip edilen sekiz hastada (%3.4) kolşisin intoleransının persistan belirtileri vardı. Hiçbir hasta gerçek toksisite yaşamadı.
Hastanın yaşam kalitesi ve kendisinin bildirdiği sonuç	Açıklama 6: Aktif hastalık ve kolşisin intoleransı yaşam kalitesini etkiler.	Genel olarak hastaların %20.1'inde yorgunluk veya kronik ağrı vardı, %26.6'sı günlük aktivitelerde kısıtlama yaşadı ve %19.6'sı okul/iş günü kaybı yaşadı.

Yakın zamanda yapılan çok merkezli ve longitudinal bir çalışmada, kolşisin kullanımına ilişkin bu açıklamaların gerçek etkisini gerçek hayatta doğrulama olanağı sağladı (Grafik 1). Bu çalışmada, kolşisin ile tedavi edilen 221 (125 çocuk, 96 yetişkin) İtalyan AAA hastası, ortalama 3.7 yıl takip edildi (123). İlaça uyum genel olarak yüksekti (Tablo 8). Hastaların %55.2'sinde tam yanıt (herhangi bir ateş atağının olmaması ve inflamatuvar parametrelerin kalıcı olarak normale dönmesi) görüldü. Beklendiği gibi, EULAR tavsiyelerine göre hastaların %7.7'si dirençli ($\geq$ bir epizod/ay) olarak sınıflandırıldı (123). Bununla birlikte, hastaların neredeyse %30'u, ayda bir ataktan daha az olmak üzere, yıllık ateşli ataklarında azalma olduğu için kısmi yanıt verenler olarak sınıflandırıldı. Kısmi yanıt verenlerin yaklaşık %70'i yılda birkaç atak (birden dörde kadar) gösterdi; ancak yaklaşık yüzde %30 kadarında daha fazla sayıda atak (beş

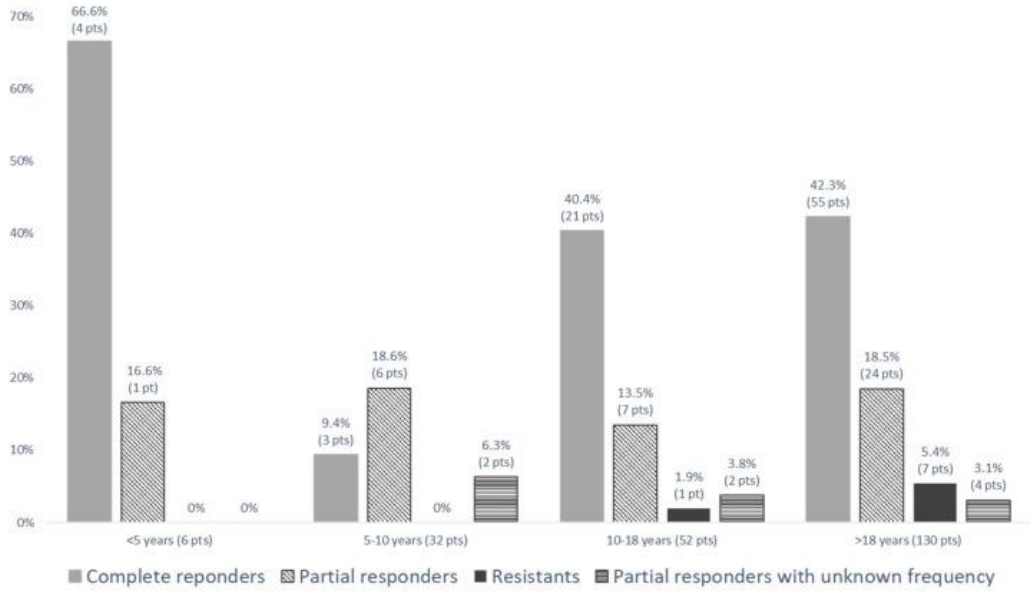
ila sekiz arasında) görüldü. (Grafik 2). İlginç bir şekilde, tüm yaş gruplarında rezidüel hastalık aktivitesi olan hastaların önemli bir kısmı (neredeyse %20) hâlâ başlangıç kolşisin dozunu alıyordu (Grafik 3). Dirençli veya inkomplet cevabı olan hastaların hiçbirinde önerilen maksimum kolşisin dozuna (yaş grubuna göre 1 ila 3 mg/gün) ulaşılamadı. Bu çalışma, gerçek hayatta kolşisin ile tedavi için kanıt sağlamaktadır (123).



Grafik 1: Hastalık aktivitesine göre kolşisin tedavisine uyum (123)



Grafik 2: Kolşisine tam yanıt vermeyen ve kısmi yanıt veren hastalarda atak/yıl sayısı (123)



Grafik 3: Hala başlangıç dozuna eşit veya daha az alan hastalarda yaş grubuna göre kolşisin yanıtı (123)

2.1.11.3 Anti IL-1 ilaçlar

Kolşisine dirençli veya kolşisini tolere edemeyen hastalarda biyolojik tedavi tercih edilir. IL-1 inhibisyonu, bu hastalar için tercih edilen ikinci basamak tedavidir. IL-1 inhibitörleri atakların sayısını önemli derecede azaltarak yaşam kalitesini artırır (3, 4, 124).

AAA'nın tedavisinde üç farklı IL-1 reseptör antagonisti kullanılmaktadır. Anakinra, IL-1 reseptör antagonisinin glikolize edilmemiş rekombinant bir insan analogudur. Rilonacept ise tip 1 IL-1 reseptörü ile IL-1 reseptör aksesuar proteininin ekstrasellüler komponentlerini içeren bir füzyon proteinidir. Kanakinumab spesifik olarak IL-1 beta'ya karşı etki gösteren ve IgG1 sınıfından bir insan monoklonal antikorudur (125).

Son birkaç yılda, kolşisine dirençli AAA hastalarında serozit ataklarının önlenmesinde anakinranın önemli bir rolünün olduğuna dair yayınlar ortaya çıktı. Anakinra, Eurofever kayıtlarındaki ilk raporlardan birinde kolşisine dirençli hastalarda yüksek derecede etkinlik gösteren ilaçlardan biridir (126). Anti-IL1 tedavilerinin etkinliğine ilişkin ilk randomize kontrollü çalışma 2017 yılında gerçekleştirilmiş olup, anakinranın kolşisine dirençli AAA tedavisinde plaseboya kıyasla etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir (127). Ortalama ve SD, anakinra grubunda hasta başına ayda 1.7 ± 1.7 atak, plasebo grubunda ise 3.5 ± 1.9 ataktı ($P=0.037$). Öte yandan, çeşitli vaka çalışmaları amiloidozlu hastaların anakinra tedavisini takiben böbrek fonksiyonlarında iyileşme olduğunu bildirmiştir (128, 129).

Kanakinumab, Amerika Birleşik Devletleri'nde kolşisine dirençli AAA'nın tedavisi için FDA onaylı tek sitokin blokeridir (130). Amiloidoz gelişen AAA hastalarında kanakinumab ile proteinüride anlamlı bir azalma izlendi (131). TRAPS ve mevalonat kinaz eksikliği hastaları ile kolşisine dirençli AAA hastalarından oluşan bir kohortta plaseboya karşı tedavi etkinliği kanıtlandı. Canakinumab (her 4 haftada bir subkutan olarak 150 veya 300 mg) ile tedavi edilen AAA hastalarının %71'inde tam yanıt elde edildi. Tam yanıt alınamayan hastaların yıllık ateşli gün sayısı azaldı. Uzatılmış doz rejimi (her 8 haftada bir kanakinumab) değerlendirildiğinde, kolşisine dirençli AAA hastalarının yaklaşık yarısında alevlenmelerin olmadığı görüldü (132).

2.1.11.4 Alternatif Tedaviler

IL-6, ataklar sırasında AAA hastalarının serumunda yükselir ve akut faz ile remisyonu ayırt etmek için bir biyobelirteç ve ilaç hedefi olarak potansiyeli araştırılmıştır (133). Tosilizumab IL-6 reseptör blokörüdür, Yılmaz ve ark. yaptıkları bir çalışmada AAA hastalarının tedavisinde kullanılmıştır. Bu çalışmada yer alan ve AAA'ya sekonder AA amiloidoz gelişmiş olan 11 hastanın 10'unda ilacın kullanıldığı süre boyunca atak gelişmemiştir. Tedavi sonrasında 8 hastada proteinüride azalma görülmüştür ancak hastaların hiçbirinde amiloidozun azaldığı biyopsi ile gösterilememiştir (134). Tosilizumab uzun vadeli güvenliği şu anda kolşisine dirençli ve kolşisin intoleransı olan AAA hastalarında yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir Japon denemesinde araştırılmaktadır (135). Literatürde allojenik kemik iliği nakli sonrası AAA semptomlarında gerileme kaydedilmiştir. Milledge J ve ark. vaka sunumlarında doğuştan disertirojenik anemi ve AAA tanısı olan, 6 aylıkken kan ürün replasmanı ihtiyacı olması nedeni kardeşinden allojenik kemik iliği nakli yapılan hastada nakilden 2 yıl sonra kolşisin ihtiyacının kalktığını raporlamışlar (136).

3. MATERYAL METOD

3.1 Hastaların Seçimi

Çalışmamızda Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıklar bölümünde 2013 ve 2023 yılları arasında Tel Hashomer kriterlerine (87) göre AAA tanısı almış 18 yaş üzeri hastalarda tarama yapıldı. Çalışmada dışlanma kriteri olarak AAA tanısı kesin olmayan hastalar, 18 yaşın altında olan çocuk hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri ise hastanemiz sisteminden ICD-10 kriterleri ile E85.0-E85.9 tanı kodlarına sahip, Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı alan hastalardır. Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı ve çalışmaya 220 hasta dahil edildi.

3.2 Verilerin Toplanması

Çalışmada hastaların yaş ve cinsiyeti, atak sırasındaki klinik bulguları, MEFV gen mutasyon analizleri, ataklı ve ataksız hasta gruplarında yeni hematolojik parametreler kayıt altına alındı. Ataklı ve ataksız hasta grupları ayrı ayrı oluşturulmuş olup aynı hastada hem ataklı hem de ataksız kan değerleri kaydedilmemiştir. Çalışmada atakta olmayan 41, atakta 179 hasta bulunmaktadır. AAA atağı Tel Hashomer kriterlerine (87) göre klinik semptomları olan hastalarda akut faz reaktan yüksekliği olması ve ataksız dönemde tipik klinik semptomların olmaması ve akut faz reaktan yüksekliği bulunmaması şeklinde tanımlandı. Atak döneminde enfeksiyonu olan hastalarda o dönemdeki laboratuvar değerleri çalışmaya alınmadı. Atakta olmayan hastalarda klinik semptomu ve akut faz cevabı olmadığı dönemde hematolojik parametreleri kaydedildi. Hastanın klinik bulguları ise atak döneminde hastanın tariflediği bulgular tespit edilerek alındı. Aynı hastanın farklı dönemlerdeki ataklarındaki tüm klinik bulgular kaydedildi. Klinik bulgular karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, artalji, myalji, artrit ve erizipel benzeri eritem olarak belirlendi. Hastaların ilk tanı yaşı Tel Hashomer kriterlerine göre tanı aldığı yıl baz alınarak tespit edildi. Yeni hematolojik parametrelerden nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, PDW, MPV, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı kaydedildi. NLR hastaların mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına basit oranı ile; PLR ise hastaların trombosit sayısının, mutlak lenfosit sayısına oranı ile hesaplandı. Hematolojik parametreler hastanemiz elektronik hasta veri tabanı kullanılarak kaydedilmiştir. Hastaların genetik verileri ise hastanemiz Tıbbi Genetik polikliniğindeki verilerden alınmıştır. Çalışmada ataklı hasta grubundaki hematolojik parametreler ile ataksız hasta grubundaki hematolojik parametreler karşılaştırıldı. Hematolojik parametrelerin semptom sayısı ile ilişkisi araştırıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz ve Etik Onay

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama, minimum ve maksimum değerleri kullanılarak verildi. Ataklı ile ataksız hastalarda yeni hematolojik parametreler normal dağılım gösterdiği belirlendiğinden bu parametreler Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Semptom sayısı ve hematolojik parametreler normal dağılım gösterdiğinden bu parametreler Anova varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak tanımlandı.

Çalışmamız 18.01.2024 tarihli etik kurul toplantısında görüşülmüş olup 24-KAEK-005 kayıt numaralı 'AAA tanılı hastaların demografik, klinik ve yeni hematolojik parametreler yönünden değerlendirilmesi' adıyla etik kurul onayı alınarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2013 ve Ocak 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine gelen AAA tanılı 18 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak incelenip değerlendirildi.

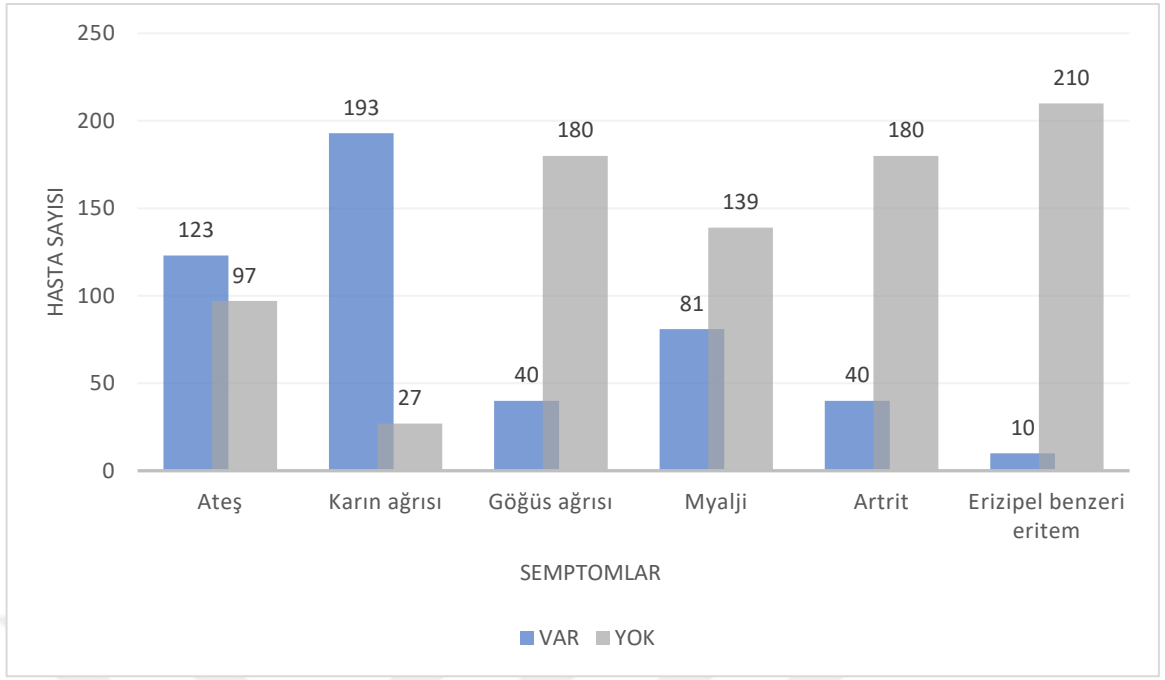
Araştırmaya 220 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların %56.8'inin (n=125) kadın, %43.2'sinin (n=95) erkek olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Hastaların ortalama yaşı 36.17 idi. En genç hasta 19 yaşında, en yaşlı hasta 76 yaşındaydı. İlk tanı yaşları ortalama 25.13 ± 12.41 'di. En genç tanı alan hasta 7 aylıkken tanı aldı, en geç tanı alan hasta 63 yaşında tanı aldı (Tablo 8).

Hastaların klinik semptomlarından; %55.9'unun (n=123) ateşi, %87.7'sinin (n=193) karın ağrısı, %18.2'sinin (n=40) göğüs ağrısı, %36.8'inin (n=81) myaljisi, %18.2'sinin (n=40) artriti, %4.5'inin (n=10) erizipel benzeri eritemi vardı (Grafik 4). En sık görülen semptom karın ağrısı, en az görülen semptom erizipel benzeri eritemdi.

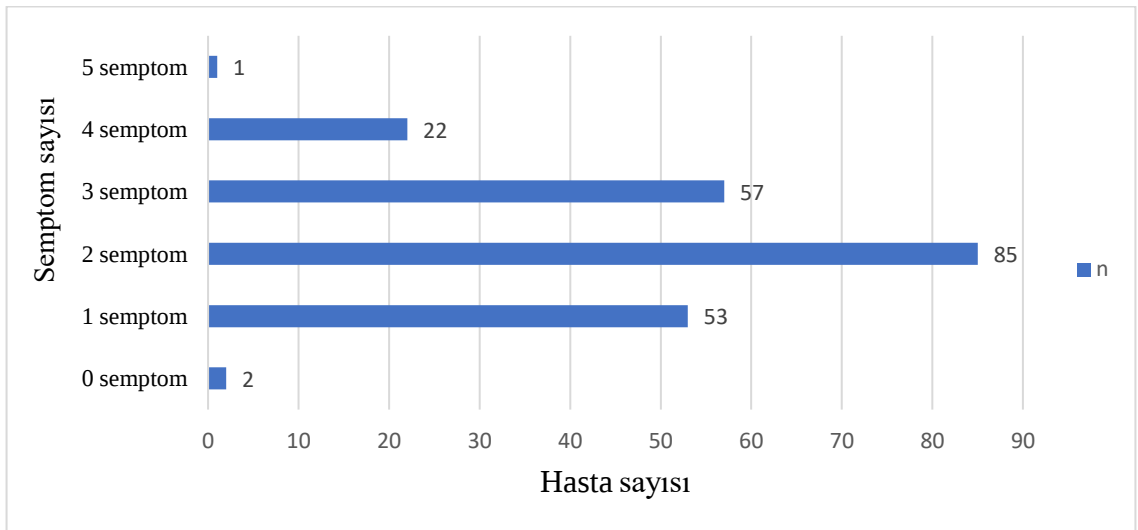
Tablo 8: Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	N (%)	Ortanca (yıl)	Minimum (yıl)	Maksimum (yıl)
Yaş	220 (100)	36,17	19	76
İlk tanı yaşı	209 (95)	25,13	7 ay	63
	Erkek		Kadın	
Cinsiyet	95 (%43.2)		125 (%56.8)	



Grafik 4: Hastalardaki klinik semptomların dağılımı

Hiç semptomu olmayan 2, bir semptomu olan 53, iki semptomu olan 85, üç semptomu olan 57, dört semptomu olan 22, beş semptomu olan 1 hasta vardı. En fazla iki semptomu olan hasta, en az beş semptomu olan hasta vardı. Hastaların ortalama 2.21 semptomu vardı, minimum semptom sayısı 0, maksimum semptom sayısı 5 idi. 6 semptomun tamamı olan hasta yoktu (Grafik 5).



Grafik 5: Hastalardaki semptom sayısına göre hasta sayısı

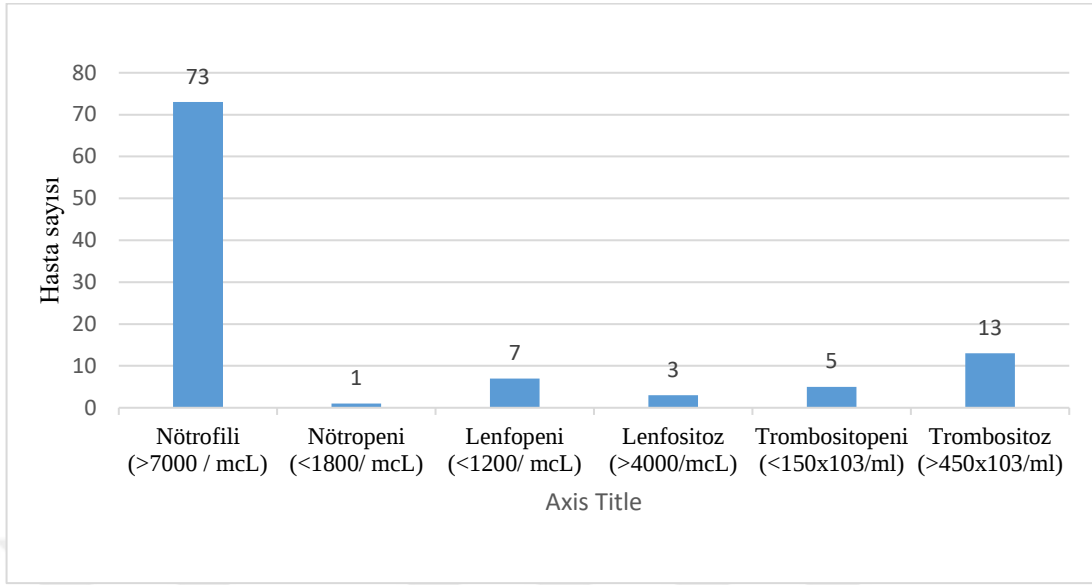
Hastaların %81.4'ünün (n=179) hematolojik parametreleri atak esnasında kaydedildi. %18.6'sının (n=41) hematolojik parametreleri ataksız dönemde kaydedildi (Şekil 6).

Hastalarda hematolojik parametrelerden RDW, MPV, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, NLR, PLR çalışıldı. Ortalama RDW değeri %13.74, minimum RDW değeri %11, maksimum RDW değeri %21 idi. Hastaların ortalama MPV değeri 9.48 fL, minimum 5 fL, maksimum 20 fL idi. Hastaların ortalama PDW değeri 13.86 fL, minimum 7.20 fL, maksimum 22.20 fL idi. Hastaların nötrofil sayıları ortalama 6238/ μ l, minimum 460/ μ l, maksimum 8940/ μ l idi. Hastaların ortalama lenfosit sayıları 2090/ μ l, minimum 460/ μ l, maksimum 8940/ μ l idi. Hastaların ortalama trombosit sayısı 264.920/ μ l, minimum 98.000/ μ l, maksimum 606.000/ μ l idi. Hastalardaki NLR ortalaması 3.50, minimum 0.61, maksimum 19.40 idi. Hastaların PLR değeri ortalama 141.75, minimum 27.10, maksimum 555.90'dı (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların hematolojik parametrelerinin dağılımı

Değişkenler	Mean	Median	Minimum	Maksimum
RDW (%)	13.74	13.50	11	21
MPV (fL)	9.48	9.60	5	20
PDW (fL)	13.86	12.55	7.20	22.20
Nötrofil (μ l)	6238	5365	1400	16860
Lenfosit (μ l)	2090	1955	460	8940
Trombosit (μ l)	264920	255000	98000	606000
NLR	3.50	2.72	0.61	19.40
PLR	141.75	130.20	27.10	55590

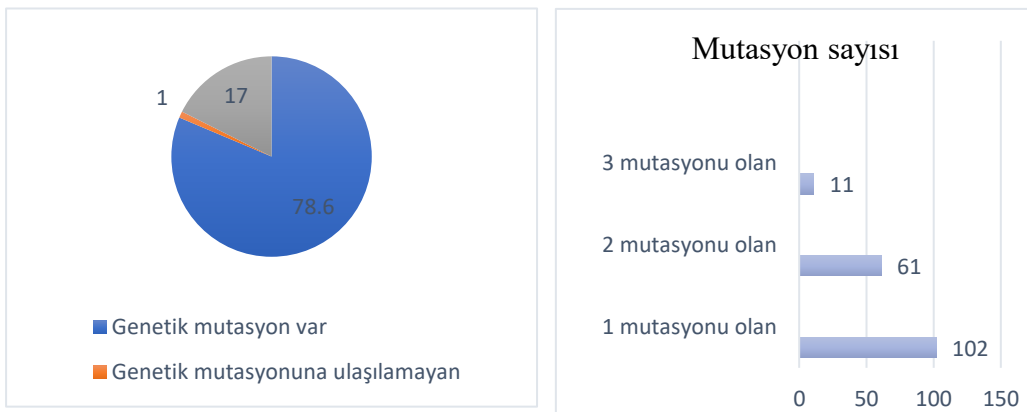
Hastalarda nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarında farklılıklar atakta ve atakta olmayan tüm hastalar çalışılarak değerlendirildi (Grafik 6). Nötrofil, lenfosit ve trombositin referans aralıkları TOGÜ Hastanesi laboratuvar değerlerinden alınmıştır. Nötropeni <1500/ μ L, nötrofili >7000/ μ L, lenfopeni <10³/ μ L, lenfositoz >4800/ μ L, trombositopeni < 150x10³/ml, trombositoz > 450x10³/ml olarak kabul edildi. 1 hastada nötropeni, 73 hastada nötrofili saptandı. 7 hastada lenfopeni, 3 hastada lenfositoz tespit edildi. 5 hastada trombositopeni, 13 hastada trombositoz tespit edildi.



Grafik 6: Hastalarda nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısındaki farklılıklar

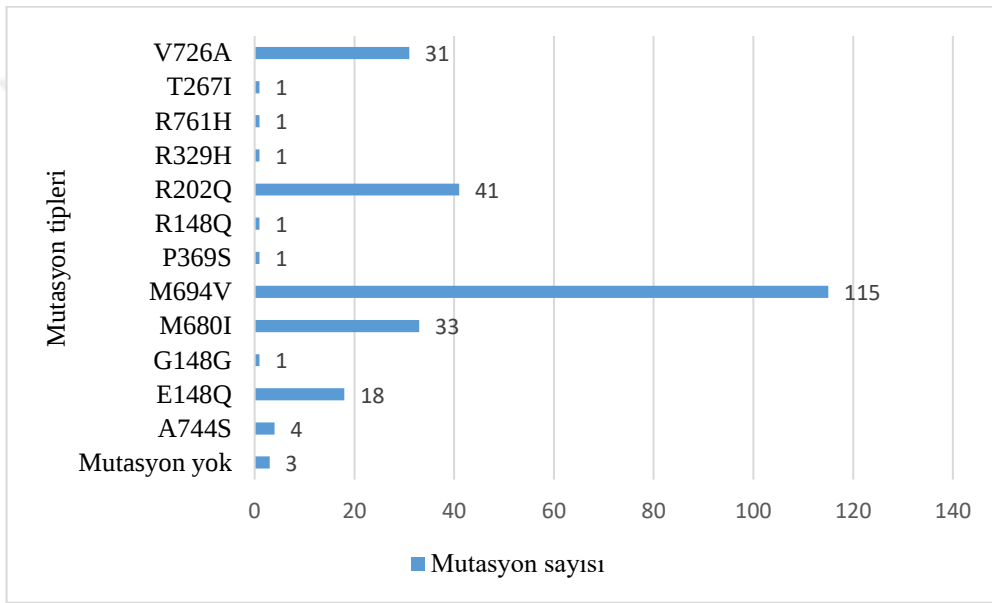
AAA hastalarında toplamda 248 MEFV gen mutasyon tespit edildi. Hastaların %78.6'sının (n=173) genetik mutasyonu vardı, %21.4'ünün (n=47) genetik mutasyonu yoktu. Genetik mutasyonu olmayan 47 hastanın 3 tanesinin mutasyonu negatifti, geriye kalan 44 hastanın genetik mutasyonuna ulaşamadı.

Sadece 1 mutasyonu olan kişi sayısı 102, 2 mutasyonu olan kişi sayısı 61, 3 mutasyonu olan kişi sayısı 11 idi (Grafik 7).



Grafik 7: AAA hastalarında MEFV gen mutasyonu oranları

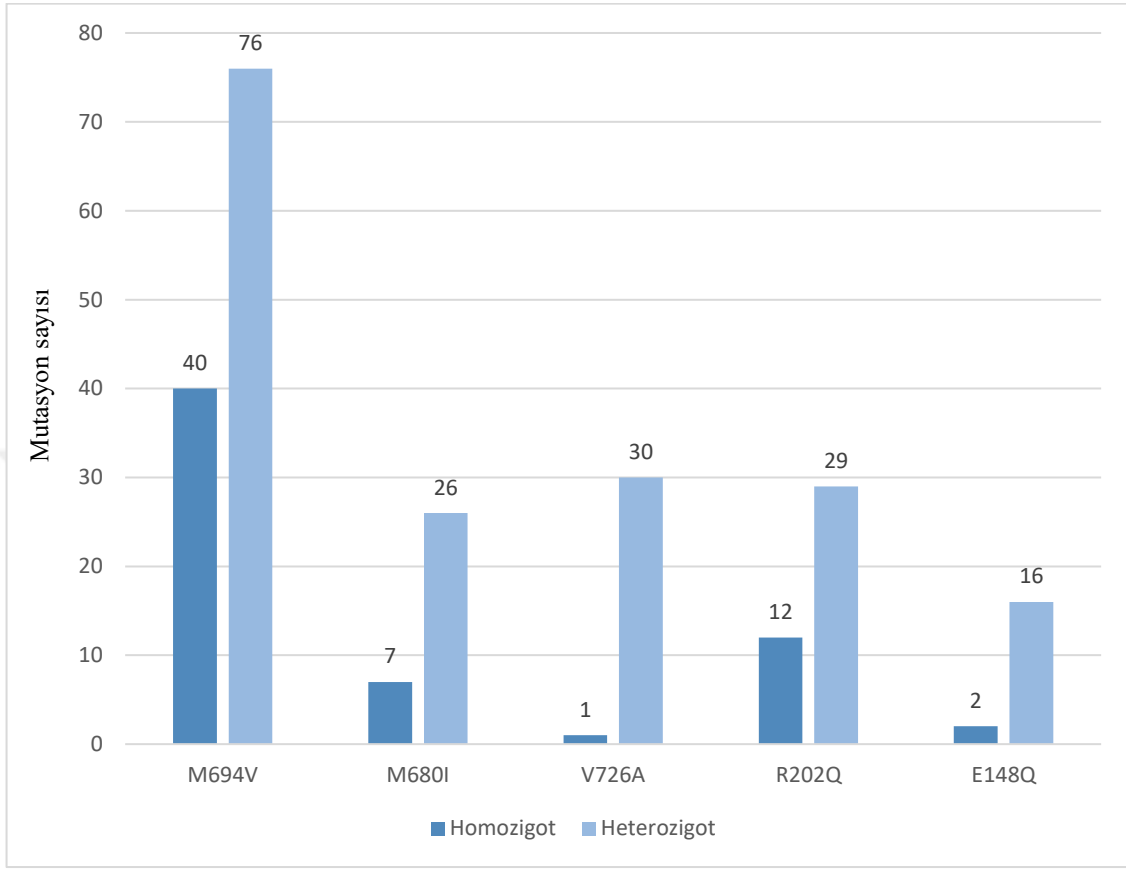
Hastalarda toplamda 12 farklı MEFV gen mutasyonu saptandı. En sık görülen genetik mutasyon M694V mutasyonuydu, hastaların %45.8'inde (n=115) tespit edildi. Görülen en sık ikinci mutasyon %16.3 ile (n=41) R202Q mutasyonuydu. Diğer mutasyonlar sırasıyla %13.1'inde (n=33) M680I, %12.3'ünde (n=31) V726A, %7.1'inde (n=18) E148Q mutasyonuydu. Hastaların %8.8'inin (n=46) genetik mutasyonu yoktu. Hastalardaki mutasyonların 62'si homozigot, 186'sı heterozigot mutasyondur. 2 gen mutasyonu olan 61 hastanın 59'unda birleşik heterozigot mutasyon mevcuttu. Tespit edilen genetik mutasyonlarla ilgili veriler aşağıdaki grafikte yer almaktadır (Grafik 8).



Grafik 8: AAA hastalarında MEFV gen mutasyonlarının dağılımı

Hastalarda görülen en sık mutasyonlar M694V, R202Q, M680I, V726A, E148Q idi. Bu mutasyonlarda homozigot ve heterozigot mutasyonu olan hasta sayıları grafikte sunulmuştur (Grafik 9). M694V mutasyonu olan 115 hastanın 40'ında homozigot, 75'inde heterozigot mutasyon vardı. M680I mutasyonu olan 33 hastanın 7'sinde homozigot, 26'sında heterozigot genetik mutasyon mevcuttu. V726A mutasyonu olan 31 kişinin 1'inde homozigot, 30'unda heterozigot genetik mutasyon vardı. R202Q mutasyonu olan 41 hastanın 12'sinde homozigot, 29'unda heterozigot genetik mutasyon saptandı. E148Q mutasyonu olan 18 hastanın 2'sinde homozigot, 16'sında heterozigot genetik mutasyon tespit edildi. G148G, P369S, R148Q, R329H, R761H ve T267I genetik mutasyonları birer hastada saptandı ve tümü heterozigot mutasyondur.

En sık görülen homozigot ve heterozigot mutasyon M694V idi. En sık 2. homozigot mutasyon R202Q, en sık 2. görülen heterozigot mutasyon V726 idi.



Grafik 9: Hastalarda görülen en sık genetik mutasyonların homozigot ve heterozigot gen verileri

Hastaların semptom sayısı ile yeni hematolojik parametreleri karşılaştırıldı. Veriler aşağıdaki tabloda sunuldu (Tablo 10). Semptom sayısı ile RDW düzeyinde, MPV düzeyinde, PDW düzeyinde, lenfosit sayısında, trombosit sayısında ve platelet/lenfosit oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.122$; $p=0.763$; $p=0.666$; $p=0.837$; $p=0.940$; $p=0.736$). Hastaların semptom sayısı ile nötrofil sayısı ve yeni hematolojik parametrelerden NLR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (sırasıyla $p=0.020$; $p=0.014$).

Tablo 10: Hastaların semptom sayısına göre hematolojik parametrelerin dağılımı

Semptom sayısı	Hasta kişi sayısı	RDW	MPV	PDW	Nötrofil sayısı	Lenfosit sayısı	Trombosit sayısı	NLR	PLR
1 semptom	53	13.69	9.28	13.92	6378	2705	261515	3.29	136.58
2 semptom	85	13.74	9.63	13.95	6194	2122	270205	3.70	148.31
3 semptom	57	13.55	9.44	13.41	6346	2115	257937	3.49	138.02
4 semptom	22	14.04	9.59	14.11	5590	2096	271081	3.07	140.60
5 semptom	1	1.,00	8.50	19.20	16860	1330	239600	12.600	180.10
P değeri		0.122	0.763	0.666	0.020*	0.837	0.940	0.014*	0.736
NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, *p<0.05									

Atak dönemindeki ve ataksız dönemdeki hastaların hematolojik parametreleri karşılaştırıldı (tablo 11). Ataksız dönemde 41 hasta ve atak döneminde 179 hasta vardı. Atak dönemindeki hastaların nötrofil sayılarında, NLR değerinde, PLR değerinde ataksız dönemdeki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı, lenfosit sayısında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.01$; $p=0.02$; $p<0.01$). Fakat atak dönemindeki hastaların RDW değerinde , MPV değerinde, PDW değerinde ve trombosit sayısında atak döneminde olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi (sırasıyla $p=0.662$; $p=0.123$; $p=0.830$; $p=0.715$) .

Tablo 11: Atak döneminde ve ataksız dönemde olan hastalarda hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Mean		P değeri
	Atak sırasında (n=41)	Atak yokken (n=179)	
RDW	13.82	13.40	0.662
MPV	9.41	9.79	0.123
PDW	13.86	13.83	0.830
Nötrofil sayısı	6719	4141	<0.001*
Lenfosit sayısı	2013	2429	<0.001*
Trombosit sayısı	264407	267162	0.715
NLR	3.90	1.78	<0.001*
PLR	147.83	115.22	0.02*
NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, *p<0.05			

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 01.01.2013-01.01.2023 yılları arasında TOGÜ Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde takip edilmiş AAA tanılı 18 yaş ve üzeri hastaların demografik, klinik, genetik ve yeni hematolojik parametreleri incelenmiştir. Ataklı ve ataksız hastalarda yeni hematolojik parametrelerde değişiklik olup olmadığı ve bu parametrelerin semptom sayısı ile ilişkisi araştırıldı. Literatüre bakıldığında demografik ve klinik veriler bir çok çalışmada araştırılmış olup bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Yeni hematolojik parametreler AAA hastalarında literatürde daha çok subklinik inflamasyonu göstermek için kullanılmıştır. Ama bizim çalışmamız ataklı ve ataksız hasta gruplarında karşılaştırılması ve semptomlarla ilişkisinin değerlendirilmesi ile diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmamızda hastaların %56.8'i erkek, %43.2'si kadındı. Erkek/kadın oranı ise 1.31'di. Hastalardaki ortalama yaş 36.17 idi. Hastaların ilk tanı yaşları ortalama 25.13 ± 12.41 'di. Türkiye FMF çalışma grubunun yaptığı 2838 hastadan oluşan kohort çalışmasında erkek/kadın oranı 1.2/1, ortalama yaş ise 23.0 ± 13.33 yıl, ilk tanı yaşları 16.9 olarak saptanmış (19). Üreten ve ark. nın çalışmasında toplam 260 hasta incelenmiş olup hastaların 169'u kadın, 91'i erkektir ve erkek/kadın oranı 0.53'tür. Ortalama yaş ise 30.44 ± 10.29 yıl, ortalama başlangıç yaşı 17.21 ± 8.66 yıl (aralık 2-40 yıl) olarak saptanmış. Hastalığın başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama süre 9.39 ± 8.92 yıl olarak tespit edilmiş (137). Duruöz ve ark. nın yaptığı çalışmada 286 hastanın 199'u (%69.6) kadın olup yaş ortalaması 36.2 ± 12.32 yıl, 87'si (%30.4) erkek olup yaş ortalaması 32.9 ± 12.6 (138). Kehribar ve ark. nın yaptığı 837 AAA hastasından oluşan çalışmada hastaların cinsiyeti, yaşı, semptom başlangıç yaşı, tanı yaşı ve MEFV gen analizi incelenmiş. 837 AAA hastasının 515'i kadın, 322'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 33.2 ± 12.5 'ti. Semptomların başlangıç yaşı 18.3 ± 10.9 , tanı yaşı ise 24.4 ± 10.9 yıldır (139). Balcı ve ark. nın Hacettepe Üniversitesi'nde 15 yıldır takip edilen hastalarda yaptığı 2000 kişilik kohortta hastaların 636'sı (%31.8) çocuk, 1029'u (%51.5) erkek olup, yaş ortalaması 31.60 (16.01) yıldır (98).

Çalışmaların genelinde farklı sonuçlar bulunmaktadır, ancak Türkiye'de yapılan en büyük çalışmada (19) erkek oranının kadın oranından bir miktar yüksek saptanması bizim çalışmamızla örtüşmektedir. Çalışmamızdaki ortalama yaş ise diğer çalışmalardan (19) yüksek saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları ise literatürdeki bazı çalışmalarla (137, 139) benzer olmakla birlikte Türkiye FMF grubunun 2838 hastadan oluşan kohortuna (19) göre oldukça yüksekti. Yaptığımız analizde hastaların ilk tanı yaşlarının yüksek olması

hastaların sosyoekonomik durumun düşük olmasından ve benzer yakınmalara sahip hastaların sık görülmesi nedeniyle olabilir. Bu nedenle AAA tanısı için hekim farkındalığını artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarda atak sırasında gözlenen en sık semptom karın ağrısıydı (%87.7) , bunu ateş (55.9), artalji ve myalji (36.8) izledi. En az görülen semptom erizipel benzeri eritemdi (% 4.5). Çekin ve ark. nın çalışmasında 514 hastada karın ağrısı %76 ile en sık semptom, %58 ile ateş ise görülen en sık 2. semptom olarak saptanmış. Bunu artrit (%28) ve göğüs ağrısı (%19) izlemektedir (141). Türkiye FMF Çalışma Grubu'nun (FMF-TR) 2838 hastadan oluşan kohortunda hastaların klinik özellikleri arasında peritonit (%93.7), ateş (%92.5), artrit (% 47.4), plörit (%31.2), miyalji (%39.6) ve erizipel benzeri eritem (%20.9) tespit edilmiş (142). Özel ve ark. nın 105 hastalık çalışmasında hastaların 97'sinde (%92) periton, 45'inde (%42,8) eklem ve 19'unda (%18) plevra tutulumu mevcutmuş (143). Miyalji/artralji sıklığı %24.7 olup, hastaların %16.1'inde cilt bulguları gözlenmiş. Majid ve ark. nın 8 yıl boyunca 476 AAA tanılı çocuk yaş grubundaki hastada yapılan çalışmada hastaların %81'inde karın ağrısı, %41'inde göğüs ağrısı, %42'sinde artrit, %12'sinde cilt belirtileri, %4'ünde skrotal şişlik, %3'ünde tekrarlayan epizodik ateş saptanmış (144). Solak ve ark. nın yaptığı 202 AAA hastasından oluşan çalışmada en sık görülen semptom karın ağrısı (%80.4) iken diğer semptomlar sırasıyla ateş (%57.8), artralji (%36.7), göğüs ağrısı (%4.5) ve deri döküntüsü (%2) saptanmış (145).

Karın ağrısı ve ateş, literatürde (141-145) olduğu gibi çalışmamızda da görülen en sık iki semptomdu. Çalışmamızda semptomların görülme oranları literatürle benzerlik göstermektedir.

220 hastada yapılan çalışmamızda 12 farklı MEFV genetik mutasyonu tespit edildi. En sık görülen mutasyon %45.8 ile M694V olarak saptandı. Bunu %6.3 ile R202Q, %13.1 ile M680I, %12.3 V726A ve %7.1 ile E148Q mutasyonu izledi. M694V mutasyonu çalışmamızda en sık görülen homozigot (n=40) ve heterozigot (n=75) mutasyondur.

Giaglis ve ark. nın yaptığı 152 AAA tanılı ve 140 sağlıklı bireyin %38.1'inde M694V, %19.7'sinde M680I, %12.2'sinde V726A, %10.9'unda E148Q ve %6.1'inde E230K mutasyonu saptanmış (146). Akar ve ark. nın yaptığı 230 AAA hastasıyla yapılan çalışmasında M694V %43,5 ile en sık görülen mutasyon olarak tespit edilmiş. M680I, V726A ve M694I mutasyonları hastaların sırasıyla %12.0, %11.1 ve %2.8'inde saptanmış. R761H, K695R ve E148Q mutasyonları ile nadiren karşılaşılmış (147). Özer ve ark. 286 hastada yaptığı çalışmada her iki cinsiyette de en sık görülen genetik mutasyon M694V gen mutasyonu olarak saptanmış (138). Özgen ve ark. nın tek merkezli kohortunda 553 (%66) AAA hastasında M694V mutasyonu saptanmış; bunların 221'i (%26) homozigot, 332'sinin (%40) heterozigot mutasyon olduğu

tespit edilmiş (139). Balcı ve ark. nın yaptığı 2000 hastadan oluşan kohortta AAA hastalarının 880'inde (%44.0) homozigot MEFV gen mutasyonları tespit edilmiş, en yaygın olanı ise M694V homozigot olarak saptanmış. Geriye kalanlar bileşik heterozigot mutasyonmuş (98). Türkiye FMF Çalışma Grubu'nun (FMF-TR) yaptığı çalışmada 1090 hastanın genetik analizinde en sık görülen mutasyonun M694V olduğu (%51.4) ve bunu M680I (%14.4) ve V726A (%8.6) mutasyonlarının izlediği tespit edilmiş (142). Solak ve ark. nın yaptığı 202 AAA hastasından oluşan çalışmada en sık tespit edilen mutasyon M694V olup sıklık sırasına göre diğer mutasyonlar E148Q, M680I, V726A ve M694I olarak saptanmış. Tespit edilen mutasyonlar hastaların 45'inde (%22.2) homozigot, 103'ünde (%51) heterozigot, 52'sinde (%25.8) bileşik heterozigot, 2 hastada (%1) kompleks allel tanımlanmış (145). Torun ve ark. nın yaptığı 1835 hastadan oluşan tek merkezli çalışmasında hastaların 584'ünde homozigot, 800'ünde heterozigot mutasyon, 451'inde bileşik heterozigot mutasyon saptanmış. M694V, en sık görülen hem homozigot, hem de heterozigot mutasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonrasında azalan sıklıkla M680I, V726A, E148Q, R761H ve M694I allelleri geldiği saptanmış (148). Aliyeva ve ark. nın yaptığı tek merkezli çalışmada 910 AAA hastasının 350'sinde (%38.5) AAA mutasyonu pozitif bulunmuş. Toplamda, MEFV geninde 41 farklı genotip ve 26 farklı mutasyon tespit edilmiş. En yaygın mutasyon ve genotip sırasıyla M694V ve heterozigot M694V olarak saptanmış. İki yüz yetmiş altı hastada (%78.9) tek bir mutasyon, yetmiş dört hastada bileşik heterozigot mutasyon (%21.1) tespit edilmiş (149).

Literatürde olduğu gibi M694V, M680V, V726A mutasyonları çalışmamızda en sık karşılaşılan mutasyonlardı (146-149). M694V mutasyonunun en sık homozigot ve heterozigot mutasyon olması literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak R202Q mutasyonu çalışmamızda en sık karşılaşılan 2. mutasyon olmuştur. AAA' da sık görülen mutasyonlardan M694I mutasyonu ise çalışmamızda rastlanmadı. Bu durum çalışma yapılan coğrafi bölgelerin farklı olmasında kaynaklanıyor olabilir. Diğer bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda MEFV gen mutasyonu olan 173 hastanın; 102'sinin tek, 61'nin 2, 11'nin 3 farklı mutasyonu olduğu tespit edildi. Tek mutasyonu olan hasta sayısı daha fazlaydı. Litaretürde Matthew ve ark. nın yaptığı 46 hastayı içeren bir çalışmasında hastaların hepsinde tek gen mutasyonu tespit edilmiş (75). Bu veriler tek gen mutasyonu olan hastaların daha sık olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu durumda klinik semptomların varlığında AAA tanısı ve kolşisin deneme tedavisinin başlatılması için en sık görülen mutasyonların taranması önerilmekte ve tanı için tek gen mutasyonu varlığı yeterli gözükmemektedir.

Çalışmamızda yeni hematolojik parametrelerden NLR değeri ve PLR değerinin semptom sayısı ile ilişkisi, ataklı ve ataksız hastalar arasındaki değişimi incelendi. NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır (150). Akut stres durumunda artmış kortikosteroid cevabı sonucu nötrofili ve lenfopeni görülmesi yaygın görülen bir durumdur. Bu durumda NLR değerinin artması beklenir. NLR inflamatuvar hastalıklarda sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Çalışmamızda ataktaki hastalarda ortalama NLR değeri 3.9, ataksız dönemdeki hastalarda 1.9 idi. NLR değerindeki artış semptom sayısındaki artış ile korele bulundu ($p=0.014$). Ayrıca ataktaki hastalarda, ataksız hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Literatürde Ahsen ve ark. nın yaptığı 61 AAA tanılı hasta ve 41 sağlıklı kişiyi içeren çalışmada NLR değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve CRP değerlerinin NLR ile korele olduğu tespit edilmiş. Ayrıca M694V mutasyonu olan AAA hastalarında NLR değeri diğer mutasyonlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Sonuç olarak, NLR'nin AAA hastalarında subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceği, M694V mutasyonu olan AAA hastalarının subklinik inflamasyon riskinin artması nedeniyle yakın takip edilmesi gerektiği iddaa edilmektedir (5). Basaran ve ark. nın 160 hasta ve 70 sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmasında en yüksek NLR değerleri atak dönemindeki hastalarda saptanmış. Ataksız dönemdeki hastalar ve kontrol grubundaki katılımcılar benzer NLR değerlerine sahip olduğu (sırasıyla 1.71 ± 0.83 ve 1.91 ± 1.86) ($p=0.457$) ve atak dönemindeki hastalara göre daha düşük oranlara sahip olduğu tespit edilmiş (4.10 ± 3.11) (Her ikisi için $p<0.001$). Çelikkalek ve ark. nın 75 AAA tanılı hastada nötrofil/lenfosit oranları değerlendirilmiş. Çalışmada atak döneminde, ataksız dönemde ve kontrol grubundaki hastalar çalışmaya alınmış. Atak dönemindeki hastaların serum NLR değerleri atak geçirmeyen AAA hastalarına ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ($p<0.001$). AAA atağı için optimum NLR cut-off noktası 2.63 olup duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla 0.62 (0.41–0.80), 0.85 (0.72–0.93), 0.67 (0.44–0.85) ve 0.82 (0.69–0.91) olarak saptanmış. Bu çalışma atak dönemindeki AAA hastalarını belirlemek için 2.63 cut-off değerinin kullanılmasını iddaa etmektedir (151). Yorulmaz ve ark. nın AAA tanılı çocuk yaş grubundaki hastalarda yaptığı çalışmada NLR, PLR ve MPV subklinik inflamasyonun tespiti için çalışılmış. Hastaların ortalama NLR'si ataksız dönem ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Ancak ataksız dönem ortalamaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış. Bu çalışmada NLR değerinin, AAA hastalarında inflamasyonu tahmin etmede yararlı bir belirteç olduğu savunulmaktadır (152).

Yapılan çalışmalarda hem subklinik inflamasyonda hem de AAA atağı esnasında NLR değerinde artış saptanmıştır (5,151,152). Literatürdeki bir çalışmada NLR cut off değeri atak dönemindeki hastalarda 2.63 olup (151), başka bir çalışmada subklinik inflamasyon için cut-off değeri 2.94 (153) olarak tespit edilmiş. Çalışmamızda ataktaki hastalarda bu cut-off değerlerinden yüksek (3.9), ataksız hastalarda ise düşük (1.9) olarak bulundu. Bu bulgularla birlikte NLR değerinin AAA'da inflamasyonu göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda PLR değeri semptom sayısı ile istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.736$), ama ataktaki hastalarda atakta olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.02$). Dinçer ve ark. nın 60 AAA ve 50 sağlıklı kontrol içeren hasta grubu ile yaptığı çalışmada NLR, PLR, MPV çalışılmış. Bu oranların subklinik inflamasyon ile arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Bu çalışmada subklinik inflamasyon CRP>5 mg/dL ve/veya SAA düzeyleri >6.4 mg/L olarak kabul edilmiş. Subklinik inflamasyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre NLR ve PLR değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, MPV ise anlamlı derecede düşük olarak saptanmış (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.02$, $p=0.03$). Subklinik inflamasyonu olan hastalarda, olmayan hastalara kıyasla NLR değeri anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p=0.009$), oysa MPV ve PLR oranında anlamlı değişiklik tespit edilmemiş (sırasıyla $p=0.45$ ve $p=0.22$). Hastalarda subklinik inflamasyonu öngörmede NLR için cut-off değeri 2.94 olarak saptanmış (duyarlılık %66.7, özgüllük %94.9; $p=0.009$) (153). Kasman ve ark. yaptığı 274 AAA hastasında Uluslararası FMF Şiddet Skoru (ISSF) kullanılarak NLR, MLR ve PLR değerlendirilmiş. Bu çalışmada ISSF skoruna göre hematolojik parametreler hafif ve orta-ağır hastalığı olan hastalarla karşılaştırılmış. NLR, MLR ve PLR değerleri ile ISSF skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamış (154). Önder ve ark. nın 100 AAA hastası ve 70 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında AAA hastalarında subklinik inflamasyonun CRP/albumin oranı, CRP, MPV, RDW, NLR, PLR değerleri arasındaki ilişki araştırılmış. AAA hastalarında NLR değeri (2.53 ± 3.8) kontrol grubundaki (1.5 ± 1) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.038$). PLR oranı AAA hastalarında 134.6 ± 91.3 , kontrol grubunda ise 110.6 ± 48.3 olup AAA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek değerlere işaret ettiği saptanmış ($p=0.046$). Atak geçirmeyen AAA hastaları ile kontrol grubu arasında lenfosit, trombosit, MPV ve RDW açısından anlamlı fark tespit edilmemiş (sırasıyla $p=0.06$, $p=0.62$, $p=0.97$, $p=0.48$) (155).

Literatürde PLR değerinin inflamasyonda yüksek olması ve inflamasyonu olmayan hastalarda normal olarak saptanmış (153). Bizim çalışmamızda PLR'nin ataklı hastalarda yüksek olması literatür ile benzerlik göstermektedir. Diğer çalışmada (154) PLR değerinin

hastalık şiddeti ile ilişkisiz olması, bizim çalışmamızdaki PLR değerinin semptom sayısı ile ilişkisiz olması benzerlik göstermektedir. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde AAA hastalığında yeni hematolojik parametrelerden PLR ve NLR değerleri, hastalıkta erken aktivite ve alevlenmenin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

MPV değerleri hem ataktaki hastalarda ataksız hasta grubuna göre hem de semptom sayısı ile ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla $p=0.123$; $p=0.763$). MPV, rutin kan sayımı sırasında tespit edilen ve trombosit fonksiyonunu ve aktivasyonunu yansıtan bir parametredir (156). Daha büyük trombositler hemostatik olarak daha aktiftir (157). Trombosit aktivasyonu ateroskleroz riskinin artmasıyla ilişkilidir. AAA hastalarında MPV ile ateroskleroz arasındaki ilişkiye ilişkin veriler sınırlıdır. AAA ile ateroskleroz arasındaki ilişki net olmasa da AAA'nın atak dönemlerinin trombosit aktivasyonuna bağlı olarak aterosklerozun artmasıyla ilişkili olabileceği ve kolşisinin protrombotik yolları kullanılarak aterosklerozu baskılayabileceği öne sürülmektedir (158). Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışma Makay ve ark. nın AAA'lı hastalarda atak sırasında MPV değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (159). Arıca ve ark. nın çalışmasında hem akut ataktaki hastalarda hem de atakta olmayan hastalarda MPV değeri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (160). Ahsen ve ark. nın yaptığı çalışmada ataktaki hastaların (8.35 ± 4.91) ve atakta olmayan hastaların (8.43 ± 1.15) MPV değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0.074$).

Yorulmaz ve ark. nın 143 pediyatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada AAA tanılı hastalarda hematolojik parametrelerden MPV, RDW, NLR, PLR değerleri değerlendirilmiş. Akut atakta CRP değerleri ile NLR, PLR, MPV ve RDW değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş. NLR ile CRP arasındaki korelasyonun güçlü olduğu görülmüş ($r=0.504$, $p<0.001$). Akut AAA atağı sırasındaki toplam lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayısı düzeyleri atakta olmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış. Atakta olmayan AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüş. Hastaların ortalama mutlak lenfosit sayısı, NLR, hemoglobin ve hematokrit değerleri, atakta olmayan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış. Ancak ataksız dönem ortalamaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış. Akut atak sırasında MPV, RDW ve PDW düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Ancak akut atak ile atakta olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiş (152).

Çalışmamızda MPV değeri hem atakta anlamsız bulundu hem de semptom sayısı ile ilişkisizdi. Literatürde (152) hem atak geçiren hem de atak geçirmeyen hastaların MPV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ancak MPV değerleri akut atak ve ataksız hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Bu nedenle MPV, AAA'da atak dönemlerini göstermede yararlı olmasa da, ateroskleroz ve subklinik inflamasyon riskini göstermede değerli olabilir. Çalışmamızdaki hastalarda literatürle benzer şekilde ataklı ve ataksız hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ama literatürde kontrol grubuna göre farklılık saptandı, çalışmamızda kontrol grubu olmadığından bu durum gösterilemedi.

RDW, PDW ve trombosit sayısı atakta değerlendirildi ve semptom sayısı ile ilişkisi araştırıldı. Ataktaki hastalar ile atakta olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.662$; $p=0.830$; $p=0.715$). Bu parametreler ile semptom sayısı arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.122$; $p=0.666$; $p=0.940$). PDW, MPV gibi trombosit aktivitesini yansıtan inflamasyonu ve aterosklerotik olayları gösteren başka bir potansiyel belirteçtir. RDW, dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki değişimi ifade eder. Aynı zamanda inflamasyonun derecesini de yansıttığı düşünülmektedir. Artan RDW'nin otoimmün hastalıklarda daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (161). RDW ile CRP ve ESR dahil yaygın olarak kullanılan inflamatuvar belirteçler arasında güçlü bir korelasyon da rapor edilmiştir (162).

Literatüre bakıldığında RDW, PDW değerleri ve trombosit sayısı subklinik inflamasyonu saptamak için karşılaştırılmış. Bizim çalışmamızda atakta ve atakta olmayan hastalarda farkını ve semptom sayısı ile ilişkisini inceledik. Çetin ve ark. nın yaptığı AAA tanılı 89 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada subklinik inflamasyonu saptamak için RDW, trombosit sayıları, MPV ve ek parametreler değerlendirilmiş. AAA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre RDW ve trombosit sayıları anlamlı derecede yüksek, MPV ise anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.005$; $p<0.001$)(163). Şahin ark. nın 60 atak döneminde (grup 1) ve 120 ataksız dönemde (grup 2) ve 75 sağlıklı kontrol grubunu (grup 3) içeren çalışmasında MPV düzeyleri incelendi. İstatistiksel analizler AAA hastalarında hem grup 1'de hem de grup 2'de MPV'nin grup 3'e göre anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdiği bulunmuş (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.002$); ancak AAA'lı hastalarda grup 1 ve grup 2 arasında fark saptanmamış ($p=0.279$). Grup 1'in ortalama trombosit sayısı grup 3'ten yüksek olarak bulunmuş ($p=0.010$). Sonuç olarak bu çalışma sonuçları, grup 1 ve/veya grup 2'deki AAA'lı hastalarda grup 3'e göre MPV düzeyinin artmadığını, aksine azaldığını göstermektedir (164).

AAA seyri sırasında subklinik inflamasyon ve ataktan IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, interferon ve tümör nekroz faktörü gibi sitokinler sorumludur (41, 165). IL-6, trombositoya neden olabilen ve trombosit hacmini değiştirebilen proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Kanser hastalarında trombosit sayısını arttırdığı ve MPV'yi azalttığı gösterilmiştir (166). Çalışmalar düşük MPV ve yüksek RDW düzeylerinin subklinik inflamasyonda ek bilgi sağlayabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda bu parametrelerde atak sırasında anlamlı değişiklik görülmemesi AAA atağı esnasında sitokinlerin trombosit dağılım genişliğini ve ortalama trombosit hacminde değişikliğe yol açmadığını düşündürmektedir. Çalışılan RDW, MPV, PDW değerleri ve trombosit sayısı ile semptom sayısı arasında korelasyon olmaması akut faz cevabı ile semptom sayısının ilişkisiz olduğunu göstermektedir.

AAA'lı hastaların tamamının kolşisin tedavisi alması sonucu inflamasyon azalmaktadır ve bu durum PDW değerlerinde anlamlı bir fark oluşmamasının sebebi olabilir.

Diğer yandan çalışılan popülasyonda ataksız kişi sayısının nispeten az olması, çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması ve atağı etkileyebilecek diğer faktörlerin bulunması nedeniyle trombosit parametrelerinin ve RDW düzeyinin atakla ve semptom sayısı ile korelasyon gösterememesinin nedeni olabilir.

Çalışmamızda özgün olan özellikler;

-Literatürde yeni hematolojik parametreler daha çok subklinik inflamasyonu saptamak için incelenmiş. Bizim çalışmamızda yeni hematolojik parametrelerin atakla, semptom sayısı ile ilişkisi incelendi.

-Çalışmamızda retrospektif olarak 10 yıllık süreçte toplamda 220 hastanın çalışmaya dahil edilmiştir. Bu durum geniş yelpazede hasta çeşitliliği sağlamaktadır.

Kısıtlamalar:

-Çalışmamıza alınan ataksız dönemdeki hastaların ataklı dönemdekilere göre daha az olması

-Sağlıklı kontrol grubunun çalışmada kullanılmamış olması nedeniyle subklinik inflamasyon değerlendirilemedi.

6. SONUÇLAR

1. AAA hastalarında en sık görülen dört genetik mutasyonun M694V, M680I, V726A, M694I olduğu bilinmektedir. Çalışmamız Tokat yöresinde yapılmış olup en sık görülen dört mutasyon arasında olmayan R202Q mutasyonu çalışmamızda en sık görülen ikinci mutasyon olarak saptandı. Ayrıca sık görülen mutasyonlardan M694I mutasyonu çalışma grubumuzda tespit edilmedi.
2. Çalışmamızda AAA hastalarının ilk tanı yaşı 25.13 ± 12.41 olarak tespit edildi. Tokat yöresinde tanı yaşları literatürle karşılaştırıldığında geç olduğu saptandı. Bu durum AAA'ya bağlı komplikasyon riskini artırmaktadır. Tokat yöresinde AAA'da tanının daha erken konulmasına ve toplumsal farkındalığı artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Yeni hematolojik parametrelerden NLR ve PLR değerleri bakılması kolay ve maliyet etkin parametrelerdir. AAA atağında NLR, PLR ve nötrofil sayısında artış; lenfosit sayısındaki azalma atakla ilişkili bulundu. Bu parametrelerin atağı göstermede yararlı olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu parametrelerin atakta kullanılabilmesi için daha geniş popülasyonları içeren hasta gruplarında çalışma yapılması gerekmektedir.
4. NLR ve nötrofil sayısında artış ile hastalarda görülen semptom sayısının korele olduğu gösterildi.

7. KAYNAKLAR

1. Kaşifoğlu, T., et al., The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clinical rheumatology*, 2009. 28: p. 41-46.
2. Van Gorp, H., et al., Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020. 79(7): p. 960-968.
3. Tufan, A. and H. LACHMANN, Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020. 50(10): p. 1591-1610.
4. Erden A, Batu ED, Sarı A, Sönmez HE, Armagan B, Demir S, Fırat E, Bilginer Y, Bilgen SA, Karadağ Ö, Kalyoncu U, Kiraz S, Ertenli I, Özen S, Akdoğan A. Which definition should be used to determine colchicine resistance among patients with familial Mediterranean fever? *Clin Exp Rheumatol*, 2018. 36(6 Suppl 115): p. 97-102.
5. Ahsen, A., et al., As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*, 2013. 36: p. 1357-1362.
6. Sakallı, H. and Ö. Kal, Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2013. 32: p. 1185-1190.
7. Özer, S., et al., Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Medical Science Monitor: International medical journal of experimental and clinical research*, 2015. 21: p. 298.
8. Marzouk, H., et al., Red cell distribution width (RDW) as a marker of subclinical inflammation in children with familial Mediterranean fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2020. 16(4): p. 298-303.
9. Özişler, C., Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Atak ve Atak Dışı Dönemlerdeki Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*, 2019. 39(2): p. 179-186.
10. Kucuk, A., et al., The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis. *Korean J Intern Med*, 2016. 31(2): p. 386-91.

11. Omranzadeh, A., et al., Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as an inflammatory marker in familial mediterranean fever: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Science*, 2021. 11(01): p. e100-e109.
12. Gasparyan, A.Y., et al., The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*, 2019. 39(4): p. 345.
13. Alghamdi, M., Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical rheumatology*, 2017. 36(8): p. 1707-1713.
14. Ozdogan, H. and S. Ugurlu, Familial mediterranean fever. *La Presse Médicale*, 2019. 48(1): p. e61-e76.
15. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*, 2009. 61(10): p. 1447-1453.
16. Siegal, S., Benign paroxysmal peritonitis—second series. *Gastroenterology*, 1949. 12(2): p. 234-247.
17. Goldfinger, S., Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 1972. 287(25): p. 1302.
18. Zemer, D., et al., A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1974. 291(18): p. 932-934.
19. Tunca, M., et al., Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2005. 84(1): p. 1-11.
20. Çakır, N., et al., The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology international*, 2012. 32: p. 895-908.
21. Piazza, A., et al., A genetic history of Italy. *Annals of Human Genetics*, 1988. 52(3): p. 203-213.
22. Papadopoulos, V., et al., The population genetics of familial Mediterranean fever: A Meta-analysis study. *Annals of human genetics*, 2008. 72(6): p. 752-761.
23. Sarkisian, T., et al., Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*, 2008. 156(156): p. 105-11.
24. Rigante, D., et al., From the Mediterranean to the sea of Japan: the transcontinental odyssey of autoinflammatory diseases. *BioMed Research International*, 2013. 72(5): p678-85.
25. Touitou, I., et al., Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. 56(5): p. 1706-1712.

26. Ozen, S., et al., Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013: p. annrheumdis-2012-202708.
27. Lim, A.L., et al., Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 2012. 27(11): p. 1424-1427.
28. Wekell, P., et al., Familial Mediterranean fever—an increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatrica*, 2013. 102(2): p. 193-198.
29. Touitou, I., The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*, 2001. 9(7): p. 473-483.
30. Shinar, Y., et al., Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012: p. annrheumdis-2011-201271.
31. Dundar, M., et al., A molecular analysis of familial Mediterranean fever disease in a cohort of Turkish patients. *Annals of Saudi medicine*, 2012. 32(4): p. 343-348.
32. Sharkia, R., et al., Comparative screening of FMF mutations in various communities of the Israeli society. *European Journal of Medical Genetics*, 2013. 56(7): p. 351-355.
33. Lidar, M., et al., Familial Mediterranean fever in Ashkenazi Jews: the mild end of the clinical spectrum. *The Journal of Rheumatology*, 2010. 37(2): p. 422-425.
34. Brik, R., et al., The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. 44(6): p. 1416-1419.
35. Cazeneuve, C., et al., MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype—genetic and therapeutic implications. *The American Journal of Human Genetics*, 1999. 65(1): p. 88-97.
36. Consortium, F.F., et al., A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*, 1997. 17(1): p. 25-31.
37. Diaz, A., et al., Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 50(11): p. 3679-3689.
38. Park, Y.H., et al., Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature immunology*, 2016. 17(8): p. 914-921.

39. Chae, J.J., et al., The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. 103(26): p. 9982-9987.
40. Sari, İ., M. Birlik, and T. Kasifoğlu, Familial Mediterranean fever: an updated review. *European journal of rheumatology*, 2014. 1(1): p. 21.
41. Gang, N., et al., Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1999. 26(4): p. 890-897.
42. Seshadri, S., et al., Pyrin levels in human monocytes and monocyte-derived macrophages regulate IL-1 β processing and release. *The Journal of Immunology*, 2007. 179(2): p. 1274-1281.
43. Papin, S., et al., The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. *Cell Death & Differentiation*, 2007. 14(8): p. 1457-1466.
44. Loeven, N.A., N.P. Medici, and J.B. Bliska, The pyrin inflammasome in host–microbe interactions. *Current opinion in microbiology*, 2020. 54: p. 77-86.
45. Park, Y.H., et al., Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nature immunology*, 2020. 21(8): p. 857-867.
46. Dinarello, C.A., et al., Multiple biological activities of human recombinant interleukin 1. *The Journal of clinical investigation*, 1986. 77(6): p. 1734-1739.
47. Rigante, D., The fresco of autoinflammatory diseases from the pediatric perspective. *Autoimmunity Reviews*, 2012. 11(5): p. 348-356.
48. Rigante, D., et al., The hereditary autoinflammatory disorders uncovered. *Autoimmunity reviews*, 2014. 13(9): p. 892-900.
49. Karadag, O., et al., The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2013. 33: p. 893-897.
50. Ben-Chetrit, E. and A. Ben-Chetrit, Familial Mediterranean fever and menstruation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001. 108(4): p. 403-407.
51. Lidar, M., et al., The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2006. 33(6): p. 1089-1092.
52. Varan, O., et al., Chronic inflammation in adult familial Mediterranean fever patients: underlying causes and association with amyloidosis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2019. 48(4): p. 315-319.

53. Yilmaz, H., et al., Serum galectin-3 levels were associated with proteinuria in patients with Familial Mediterranean Fever. *Clinical and experimental nephrology*, 2015. 19: p. 436-442.
54. Saccon, F., et al., Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmunity reviews*, 2017. 16(1): p. 34-47.
55. Berkun, Y. and E.M. Eisenstein, Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity reviews*, 2014. 13(4-5): p. 388-390.
56. Bakkaloglu, A., Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 2003. 18: p. 853-859.
57. Padeh, S., et al., Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *The Journal of rheumatology*, 2010. 37(4): p. 865-869.
58. Lidar, M., et al., Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2008. 26(4): p. 568.
59. Onen, F., Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. 26: p. 489-496.
60. Dabak, R., et al., Encapsulating peritonitis and familial Mediterranean fever. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2005. 11(18): p. 2844.
61. Federici, S., et al., Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012: p. annrheumdis-2011-200977.
62. Livnehneh, A., et al. The changing face of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*, 1996. 26(3): p. 612-27.
63. Aharoni, D., N. Hiller, and I. Hadas-Halpern, Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdominal imaging*, 2000. 25: p. 297-300.
64. Doğanavşargil, E. and K.G.A.A. Ateşi, In Doğanavşargil E; ed. *Klinik Romatoloji*. Deniz mat-baası, 1999: p. 467-74.
65. Schwabe, A.D. and R.S. Peters, Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*, 1974. 53(6): p. 453-462.
66. Sohar, E., et al., Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 1967. 43(2): p. 227-253.
67. Kees, S., et al., Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: An International Journal of Medicine*, 1997. 90(10): p. 643-647.

68. Tutar, E., et al., Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. *Heart*, 2003. 89(10): p. 1257-1258.
69. Maestroni, S., et al., Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmunity reviews*, 2012. 12(1): p. 60-65.
70. Garcia-Gonzalez, A. and M.H. Weisman. The arthritis of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*, 1992. 22(3): p. 139-50.
71. Majeed, H. and M. Barakat, Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *European journal of pediatrics*, 1989. 148: p. 636-641.
72. Kaplan, E., et al., Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2007. 25(4 Suppl 45): p. S114-7.
73. Simsek, I., et al., THU0463 Protracted Febrile Myalgia of Familial Mediterranean Fever can be Reliably Detected by Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Analysis of 20 Cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013. 72: p. A321.
74. Kotevoglou, N., et al., Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. 22: p. S69-S70.
75. Langevitz, P., Protracted myalgia syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.*, 1994. 21: p. 1708-1709.
76. Yildirim, D.G., S.A. Bakkaloglu, and N. Buyan, Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatology International*, 2019. 39(1): p. 147-152.
77. Zhong, J.-H., D.-H. Huang, and Z.-Y. Chen, Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8(43): p. 75381.
78. Direskeneli, H., et al., Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1999. 26(9): p. 1983-1986.
79. Van der Hilst, J., A. Simon, and J. Drenth, Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clinical and experimental medicine*, 2005. 5: p. 87-98.
80. Kasifoglu, T., et al., Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*, 2014. 53(4): p. 741-745.
81. Sohar, E., Familial Mediterranean Fever (A Survey of 470 Cases and Review of the Literature. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1968. 10(10): p. 623.

82. Sungur, C., et al., Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney international*, 1993. 44(4): p. 834-836.
83. Samuels, J., et al., Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 1998. 77(4): p. 268-297.
84. Kallinich, T., et al., Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*, 2007. 119(2): p. e474-e483.
85. Korkmaz, C., et al., Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002. 61(1): p. 79-81.
86. Herscovici, T., et al., Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeeding Medicine*, 2015. 10(2): p. 92-95.
87. Livneh, A., et al., Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. 40(10): p. 1879-1885.
88. Pras, M., Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene: editorial review. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1998. 27(2): p. 92-97.
89. Giancane, G., et al., Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 2015. 74(4): p. 635-41.
90. Gattorno, M., et al., Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*, 2019. 78(8): p. 1025-1032.
91. Gattorno, M., et al., Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 2008. 58(5): p. 1516-1520.
92. Dodé, C., et al., The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. 46(8): p. 2181-2188.
93. Rigante, D., et al., Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clinical rheumatology*, 2015. 34: p. 1503-1511.
94. Keleş, S., et al., Periyodik ateş sendromları. *Güncel Pediatri*, 2007. 5(2): p. 57-61.
95. Abbara, S., et al., Association of vasculitis and familial Mediterranean fever. *Frontiers in immunology*, 2019. 10: p. 763.

96. Akman-Demir, G., et al., Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *Journal of neurology*, 2006. 253: p. 928-934.
97. Yahalom, G., et al., Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts. *European Journal of Neurology*, 2011. 18(9): p. 1146-1150.
98. Balci-Peynircioğlu, B., et al., Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology*, 2020. 59(6): p. 1372-1380.
99. Hodak, E., et al., Hidradenitis suppurativa is associated with familial mediterranean fever-a population-based study. *The Journal of investigative dermatology*, 2017. 137(9): p. 2019-2021.
100. Taylor, E.W., The mechanism of colchicine inhibition of mitosis: I. Kinetics of inhibition and the binding of h3-colchicine. *The Journal of cell biology*, 1965. 25(1): p. 145-160.
101. Dasgeb, B., et al., Colchicine: an ancient drug with novel applications. *British Journal of Dermatology*, 2018. 178(2): p. 350-356.
102. Slobodnick, A., et al., Colchicine: old and new. *The American journal of medicine*, 2015. 128(5): p. 461-470.
103. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Medical hypotheses*, 1998. 51(5): p. 377-380.
104. Oka, T., M. Hori, and H. Ozaki, Microtubule disruption suppresses allergic response through the inhibition of calcium influx in the mast cell degranulation pathway. *The Journal of Immunology*, 2005. 174(8): p. 4584-4589.
105. Ding, A.H., et al., Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *The Journal of experimental medicine*, 1990. 171(3): p. 715-727.
106. Jackman, R.W., et al., Microtubule-mediated NF- κ B activation in the TNF- α signaling pathway. *Experimental cell research*, 2009. 315(19): p. 3242-3249.
107. Slobodnick, A., et al., Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*, 2018. 57(suppl_1): p. i4-i11.
108. Niel, E. and J.-M. Scherrmann, Colchicine today. *Joint bone spine*, 2006. 73(6): p. 672-678.

109. Solak, Y., et al., Colchicine in renal medicine: new virtues of an ancient friend. *Blood Purification*, 2017. 43(1-3): p. 125-135.
110. Ozen, S., I. Kone-Paut, and A. Gül. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. in *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2017. 119(2): p. e474-83
111. Putterman, C., et al. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. in *Seminars in arthritis and rheumatism*, 1991. 21(3): p. 143-55.
112. Kuncel, R.W. and G. Duncan, Chronic human colchicine myopathy and neuropathy. *Archives of neurology*, 1988. 45(3): p. 245-246.
113. Kallinich, T., et al., Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*, 2007. 119(2): p. e474-83.
114. Ozen, S., et al., EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(4): p. 644-51.
115. Diav-Citrin, O., et al., Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010. 203(2): p. 144. e1-144. e6.
116. Ben-Chetrit, E., et al., Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2010. 62(2): p. 143-148.
117. Sarı, O., Birinci basamakta ailevi Akdeniz ateşine genel yaklaşım. *Konuralp Medical Journal*, 2013. 5(2): p. 75-80.
118. Livneh, A., et al., Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*, 1992. 60(4): p. 418-422.
119. Keven, K., et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. in *Transplantation proceedings*, 2004. 36(9): p. 2632-4.
120. Özen, S., et al., Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology*, 2021. 60(8): p. 3799-3808.
121. Ben-Chetrit, E. and H. Ozdogan, Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. 2008. p. S49-S51.
122. Özkaya, N. and F. Yalçınkaya, Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2003. 22: p. 314-317.

123. Bustaffa, M., et al., Persistence of disease flares is associated with an inadequate colchicine dose in familial Mediterranean fever: A national multicenter longitudinal study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021. 9(8): p. 3218-3220. e1.
124. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
125. Terreri, M.T.R., et al., Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2016. 56: p. 37-43.
126. Ter Haar, N., et al., Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013. 72(5): p. 678-85
127. Ben-Zvi, I., et al., Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*, 2017. 69(4): p. 854-862
128. Alpay, N., et al., Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2012. 32(10): p. 3277-3279.
129. Sevillano, Á.M., et al., Anakinra induce la remisión completa del síndrome nefrótico en un paciente con fiebre mediterránea familiar y amiloidosis. *Nefrología (Madrid)*, 2016. 36(1): p. 63-66.
130. El Hasbani, G., A. Jawad, and I. Uthman, Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet journal of rare diseases*, 2019. 14(1): p. 1-12.
131. Cetin, P., et al., Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation*, 2015. 38(1): p. 27-31.
132. De Benedetti, F., et al., Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(20): p. 1908-1919.
133. Koga, T., et al., Multiple serum cytokine profiling to identify combinational diagnostic biomarkers in attacks of familial Mediterranean fever. *Medicine*, 2016. 95(16): p. e3449.
134. Yilmaz, S., et al., Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 2015. 54(3): p. 564-565.

135. Koga, T., et al., An open-label continuation trial of tocilizumab for familial Mediterranean fever with colchicine ineffective or intolerance: study protocol for investigator-initiated, multicenter, open-label trial. *Medicine*, 2020. 99(1): p. e18328.
136. Milledge, J., et al., Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2002. 100(3): p. 774-777.
137. Üreten, K., et al., Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatology international*, 2010. 30(1): p. 911-915.
138. Duruöz, M., et al., POS1354 Gender differences in clinical features and burden in patients with familial Mediterranean fever: preliminary report. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2021. 80(Suppl 1): p. 959-960.
139. Kehribar, D.Y. and M. Özgen, The importance of Mediterranean fever gene in familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*, 2020. 7(4): p. 173-6.
140. Bilge, N.S.Y., et al., Gender is not a Prognostic Factor for Familial Mediterranean Fever. *Ankara Medical Journal*, 2019. 19(4): p. 716-721.
141. Cekin, N., et al., MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene*, 2017. 626: p. 9-13.
142. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2005. 84(1): p. 1-11.
143. Özel, A., et al., Familial Mediterranean fever A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Digestive and Liver Disease*, 2000. 32(6): p. 504-509.
144. Majeed, H., et al., Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm*, 1999. 92(6): p. 309-318.
145. Solak, M., et al., Analysis of familial Mediterranean fever gene mutations in 202 patients with familial Mediterranean fever. *Genetic testing*, 2008. 12(3): p. 341-344.
146. Giaglis, S., et al., MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clinical genetics*, 2007. 71(5): p. 458-467.
147. Akar, N., et al., MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human mutation*, 2000. 15(1): p. 118-119.

148. Torun, D., et al., FMF hastalarındaki MEFV gen mutasyon sıklığı ve mutasyonların dağılımı: Tek bir merkezden geniş bir hasta grubunun analizi. *Gulhane Medical Journal*, 2017. 59(1).
149. SAĞ, Ş.Ö., et al., Frequency and Distribution of MEFV Gene Mutation in Familial Mediterranean Fever Patients: A Single Center Experience. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2019. 28(1): p. 85-91.
150. Onsrud, M. and E. Thorsby, Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations: I. Effect on natural killer cell activity. *Scandinavian journal of immunology*, 1981. 13(6): p. 573-579.
151. Celikbilek, M., et al., Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with familial Mediterranean fever. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2015. 29(1): p. 80-83.
152. Yorulmaz, A., et al., Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clinical Rheumatology*, 2019. 38: p. 701-707.
153. Dinçer, A.B.K., et al., Neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume can be an indicator of subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *The Egyptian Rheumatologist*, 2022. 44(3): p. 215-218.
154. Kasman, S.A., et al., AB1510 the relationship between emerging new inflammatory markers and familial mediterranean fever severity. 2023, bmj publishing group ltd, 2023. 82(supply 1): p. 1986.2-1986.
155. Onder, E.N.A., F.S. Cam, and P. Ertan, Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Aktuelle Rheumatologie*, 2021. 46(05): p. 479-484.
156. Park, Y., N. Schoene, and W. Harris, Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*, 2002. 13(5-6): p. 301-6.
157. Makay, B., et al., The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatology international*, 2014. 34: p. 1323-1327.
158. Yüksel, Ş., L. Ayvazyan, and A.Y. Gasparyan, Familial Mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *The open cardiovascular medicine journal*, 2010. 4: p. 51.
159. Uluca, Ü., et al., Usefulness of mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio for evaluation of children with Familial Mediterranean fever. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2014. 20: p. 1578.

160. Arıca, S., et al., Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2012. 32(11): p. 3559-3563.
161. Cavusoglu, E., et al., Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *International journal of cardiology*, 2010. 141(2): p. 141-146.
162. Lippi, G., et al., Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2009. 133(4): p. 628-632.
163. Yildirim Cetin, G., et al., Evaluation of the mean platelet volume and red cell distribution width in FMF: are they related to subclinical inflammation or not? *International journal of chronic diseases*, 2014. 127426.
164. Sahin, S., et al., Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets*, 2013. 24(4): p. 320-323.
165. Köklü, S., et al., Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*, 2005. 72(1): p. 38-40.
166. Clarke, D., et al., Effects of interleukin 6 administration on platelets and haemopoietic progenitor cells in peripheral blood. *Cytokine*, 1996. 8(9): p. 717-723.