



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TİROİD
OTOANTİKORLARI VE TİROİD FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NARGİZ SHIRALIYEVA

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. AYHAN KAMANLI

2024 - SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TİROİD
OTOANTİKORLARI VE TİROİD FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

NARGİZ SHIRALIYEVA
UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AYHAN KAMANLI

2024 – SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Tez Sahibi : Nargız SHIRALIYEVA

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Tiroid Otoantikorları ve Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi E-71522473-050.01.04-194699-377 Etik Kurulu'ndan 22/11/2022 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır.

Tarih:/..../.....

Nargiz SHIRALIYEVA

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Ayhan KAMANLI'ya, sayın hocalarım Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU ve Prof. Dr. Kemal NAS'a,

Hasta toplama aşamasında büyük yardımı dokunan Uzm. Dr. Mine KANTAR'a,

Zorlu hekim olma yolculuğumda desteğini hiç esirgemeyen yanımda varlığını her zaman hissettiğim babam Zaman ŞİRALİYEV'e, annem Peri ŞİRALİYEVA'ya ve abim Orhan Şiraliyev'e

Asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Nargız SHIRALIYEVA

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.3.1. Tiroid otoimmünitesi	6
2.4. Çevresel Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler	7
2.5. Klinik Seyir	8
2.5.1. Reküren ateş.....	9
2.5.2. Karın ağrısı	9
2.5.3. Göğüs ağrısı	9
2.5.4. Eklem ağrısı	10
2.5.5. Erizipel benzeri deri lezyonları.....	10
2.5.6. Diğer bulgular	10
2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Fenotipleri	12
2.6.1. Fenotip I.....	13

2.6.2. Fenotip II	13
2.6.3. Fenotip 3 (sessiz taşıyıcı)	13
2.6.4. Ailevi akdeniz ateşi benzeri fenotip	13
2.7. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri.....	14
2.8. Ayırıcı Tanı	16
2.9. İlişkili Hastalıklar	17
2.9.1. Kardiyovasküler hastalıklar	17
2.9.2. Kanser.....	17
2.9.3. Romatolojik hastalıklar	18
2.9.4. İnfertilite	18
2.10. Komplikasyonlar.....	18
2.11. Tedavi.....	19
2.11.1. Kolşisin tedavisi.....	19
2.11.2. İnterlökin-1 inhibitörleri.....	23
2.11.3. İnterlökin-6 inhibitörleri	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. Etik Kurul Kararı	24
3.2. Hastaların Toplanması.....	24
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	24
3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	24
3.5. Çalışma Protokolü.....	25
3.6. Çalışmada Kullanılan Test ve Ölçekler	26
3.6.1. Kronik hastalık tedavisinin işlevsel değerlendirmesi (FACIT)	26
3.6.2. Vizüel analog skala (VAS).....	26
3.6.3. AAA-yaşam kalitesi ölçeği.....	27
3.6.4. Hastalık ciddiyet skoru.....	28

3.7. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	30
4.1. Tanımlayıcı Özellikler.....	30
4.2. Gruplar Arası Analizler	33
4.3. Korelasyon Analizleri	39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	50
7. EKLER.....	61
7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	62

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

ALT: Alanin aminotransferaz

ANA: Anti nükleer antikor

AST: Aspartat aminotransferaz

BUN: Kan üre azotu

CCP: Siklik sitriline peptid

CRP: C reaktif protein

DAMP: Hasar ilişkili moleküler paternler

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: Avrupa Romatizma Ligi

FACIT-F: Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Yorgunluk

fT3: Serbest triiyodotironin

fT4: Serbest tiroksin

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HAMP: Homeostaz değiştiren moleküler süreç

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HLA: İnsan lökosit antijeni

IL: İnterlökin

PAMP: Patern ilişkili moleküler patern

PFMS: Uzun süreli febril miyalji sendromu

PLT: Platelet

PRR: Patern tanıma reseptörü

RF: Romatoid faktör

SAA: Serum amiloid A proteini

TNF: Tümör nekrozis faktör

TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

TSH: Tiroid stimulan hormon

VAS: Vizüel analog skala

WBC: Beyaz küre sayısı



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Hastaların genetik analiz sonuçlarında izlenen mutasyon oranları.....	31
Şekil 4.2. AAA ve kontrol gruplarında USG tetkik sonuçlarının dağılımı	34
Şekil 4.3. AAA ve kontrol grubunda TSH, fT3, fT4, anti-TPO ve anti-tiroglobulin seviyelerinin karşılaştırılması	37



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde semptom ve bulgular	12
Tablo 2.2. Tel Hashomer kriterleri	14
Tablo 2.3. Livneh kriterleri	15
Tablo 2.4. Yalçinkaya tarafından önerilen AAA kriterleri	15
Tablo 2.5. Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterleri	16
Tablo 2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar	16
Tablo 2.7. Kolşisin direncinde Delphi konsensus önerileri	22
Tablo 2.8. Ailevi Akdeniz Ateşinde EULAR tedavi önerileri.....	22
Tablo 3.1. FACIT-F ölçeği.....	26
Tablo 3.2. AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği	27
Tablo 3.3. Hastalık Ciddiyet Skoru	28
Tablo 4.1. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri	30
Tablo 4.2. Hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri	32
Tablo 4.3. Çalışma grubunun tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoimmünite göstergelerinin dağılımı	33
Tablo 4.4. Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin analizi.....	35
Tablo 4.5. Gruplar arasında tiroid fonksiyon testleri ve otoimmünite göstergelerinin analizi	36
Tablo 4.6. AAA hastalarında tiroid otoimmünitesine göre hastaların tanımlayıcı özelliklerinin analizi.....	38
Tablo 4.7. AAA hastalarında tiroid otoimmünitesine göre hastaların klinik özelliklerinin analizi.....	39
Tablo 4.8. AAA olgularında TSH, fT3 ve fT4 seviyelerinin tanımlayıcı, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarıyla korelasyonu	40

Tablo 4.9. AAA olgularında anti-TPO ve anti-tiroglobulin otoantikor seviyelerinin tanımlayıcı, klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla korelasyonu	41
--	----



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), periton, plevra, sinovyum ve perikardı tutan, sıklıkla ateşin eşlik ettiği serozit ataklarıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar hastalıklar ve otoimmün hastalıklar ortak patogenetik özelliklere sahiptir. Sınırlı sayıda olgu sunumunda AAA'nın otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızın amacı, AAA hastalarında tiroid fonksiyon testlerini ve tiroid otoantikorlarını değerlendirerek tiroid otoimmünitesi ile hastalık arasındaki olası ilişkiyi aydınlatmaktır.

YÖNTEM: Bu çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniklerinde Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı ile takip edilen 60 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir kronik hastalığı olmayan 60 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Tiroid stimüle edici hormon (TSH), fT3, fT4, tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve tiroglobulin antikor düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarının eğer yapılmışsa tiroid ultrasonografi (USG) sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı $39,6 \pm 12,3$ yıl, kontrol grubunun ise $37,4 \pm 13,7$ yıldır ($p>0.05$). Kadın/erkek oranı AAA grubunda 1.8/1, kontrol grubunda 1.7/1 idi ($p>0.05$). Tiroid USG sonuçlarına göre AAA grubunun %26,7'sinde tiroidit ve %18,3'ünde nodül saptandı. Bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla %7.1 ve %3.6 idi ($p=0.034$). fT3 ($p=0.003$) ve fT4 ($p=0.007$) düzeyleri AAA ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklıydı. Anti-TPO ($p<0.001$) ve anti-tiroglobulin ($p<0.001$) düzeyleri AAA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. AAA hastalarında tiroid otoimmünitesi kontrol grubuna göre daha yaygındı ($p=0.001$).

SONUÇ: AAA tiroid fonksiyon testlerini etkilemektedir ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkilidir. AAA olgularının tiroid otoimmünitesi açısından taranması tiroid hastalıklarının erken tanı ve tedavisini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel akdeniz ateşi, tiroid otoimmünitesi, tiroid fonksiyonları

ABSTRACT

Evaluation of thyroid autoantibodies and thyroid functions in family mediterranean fever patients

INTRODUCTION: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by attacks of serositis, often accompanied by fever, involving the peritoneum, pleura, synovium and the pericardium. The aim of our study was to elucidate the possible relationship between thyroid auto-immunity and the disease by evaluating thyroid function tests and thyroid auto-antibodies in patients with FMF.

MATERIAL AND METHODS: In this study, 60 patients who were followed up with the diagnosis of FMF according to Tel Hashomer diagnostic criteria in Sakarya University Physical Therapy and Rehabilitation and Rheumatology outpatient clinics were included retrospectively. Sixty individuals without any chronic disease that may affect thyroid function were selected as a control group. Thyroid stimulating hormone, fT3, fT4, thyroid peroxidase (anti-TPO) and thyroglobulin antibody levels were compared between patient and control groups. Thyroid ultrasonography results of the patient and control groups, if performed, were recorded.

RESULTS: The mean age was 39.6 ± 12.3 years in the patients and 37.4 ± 13.7 years in the control group ($p > 0.05$). The female/male ratio was 1.8/1 in the FMF group and 1.7/1 in the control group ($p > 0.05$). According to the thyroid USG results, thyroiditis and nodules were detected in 26.7% and 18.3% of the FMF group, respectively. These rates were 7.1% and 3.6% in the control group, respectively ($p = 0.034$). fT3 ($p = 0.003$) and fT4 ($p = 0.007$) levels were different between FMF and control group. Anti-TPO ($p < 0.001$) and anti-thyroglobulin ($p < 0.001$) levels were higher in FMF cases than in the control group. Thyroid autoimmunity was more common in FMF patients than controls ($p = 0.001$).

CONCLUSION: FMF affects thyroid function tests and is associated with thyroid autoimmunity. Screening patients with FMF for thyroid autoimmunity may provide early diagnosis and treatment of thyroid diseases.

Keywords: Familial mediterranean fever, thyroid autoimmunity, thyroid function

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Doğu Akdeniz bölgesindeki popülasyonlar arasında yaygın olan, oto-inflamatuvar özellik gösteren bir periyodik ateş sendromudur. Doğu Akdeniz bölgesinden köken almasına rağmen günümüzde dünyanın birçok yerinde izlenmektedir. Hastalık en sık Türkiye, Ermenistan, Suudi Arabistan ve İsrail’de görülmektedir. Ülkemizdeki AAA prevalansı yaklaşık 1/1000, Ermenistan ve İsrail’de ise 1-2/1000 seviyelerindedir. Ancak aynı ülkenin farklı bölgelerinde dahi AAA sıklığında büyük farklılıklar izlenmektedir. Ülkemizde AAA sıklığının 1/1000 altında olduğu şehirler olduğu gibi, Sivas ve Tokat illerinde prevalansın 3-8,8/1000’e kadar çıktığı belirtilmiştir (Özdoğan ve Ugurlu, 2012).

Reküren, kendini sınırlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterizedir. Atakların çoğu çocukluk döneminde başlamaktadır. Başlangıç yaşının erken olması yüksek hastalık şiddetiyle ilişkilidir. Olguların çoğunda reküren ateş ve abdominal semptomlar olmasına rağmen, deri bulguları, artralji, atrit ve miyalji daha nadir izlenmektedir. Hastaların çoğu otozomal resesif paternde bir kalıtım göstermektedir. Fiziksel ve psikolojik stres, soğuk maruziyeti ve menstrüasyon döngüsü AAA ataklarını tetikleyebilmektedir. Ancak hastalar arasında tetikleyici faktörler değişebildiği gibi, aynı hastada da farklı tetikleyiciler izlenebilmektedir. Hastaların önemli bir kısmında ise tetikleyici faktör bulunmamaktadır. Pyrin proteinini kodlayan 16.kromozomda bulunan MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda inflamatuvar sitokin seviyesinin artması AAA kliniğinden sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın tedavisinde kolşisin tedavisi büyük öneme sahiptir. AAA tanısı sonrasında mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır. Kolşisin tedavisiyle atakların kontrol altına alınması aynı zamanda AAA için tanısal öneme sahiptir (Karadag ve ark., 2013; Lancieri ve ark., 2023; Sönmez ve ark., 2016).

Ataklar arasında sistemik inflamasyon seviyesinin normalden yüksek olması hastalığın korkulan yan etkisi amiloidozis ile sonuçlanabilmektedir. Akut faz reaktanı olarak görev yapan serum amiloid A (SAA) proteini devam eden inflamasyon nedeniyle özellikle böbreklerde birikerek böbrek yetmezliği ile

sonuçlanabilmektedir. Atak sırasında SAA seviyesi diğer akut faz reaktanlarına benzer şekilde yükselmektedir, ancak ataklar arasında özellikle SAA seviyesi yüksek seyretmektedir. SAA birikimi başlıca böbreklerde olmasına rağmen, daha nadiren kalp, sinir sistemi ve tiroid bezinde de olabileceği ifade edilmiştir. Tiroid bezinde SAA birikimi ise tiroid bezi fonksiyonlarını etkileyebilir (Çakan ve ark., 2020; Vergneault ve ark., 2021). Amiloid birikimine ek olarak, AAA hastalarında izlenen inflamasyon da tiroid bezini etkileyebilir. Oto-inflamatuvar romatizmal bir hastalık olarak tanımlanan AAA ile çeşitli otoimmün hastalıkların birlikte görülme eğiliminde olduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde otoimmün tiroid hastalıkları da sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyopatik artrit ve romatoid artrit gibi belirli romatolojik hastalıklarda daha yaygın izlenmektedir. Bu hastalıklarda anti-tiroid oto-antikorlarının, tiroid oto-immünitelerinin ve hipotiroidizmin daha yaygın olduğu ifade edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2020). Ancak yaygın görülen inflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen, AAA hastalarında tiroid otoimmünitesi hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda bu nedenle AAA olgularında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto-antikorları değerlendirilerek tiroid oto-immünitesi ile AAA arasındaki olası ilişkinin aydınlatılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Tanımlanmış en eski ve en yaygın hereditör periyodik ateş sendromlarından olan AAA ilk defa 1900 yıllarda Janeway ve Siegal tarafından adölesan yaşta izlenen rekürren ateş ve karın ağrısı şeklinde tanımlanmıştır. Siegal 1945 yılında kendisinin de dahil olduğu rekürren ateşin eşlik ettiği olgu sunumları paylaşmıştır. Bu klinik tablo Siegal tarafından AAA'nın ilk tanımı olan "benign paroksizmal peritonit" şeklinde isimlendirilmiştir (Reimann, 1951; Siegal, 1945). AAA için kullanılan diğer tanımlar içerisinde periyodik serozit, Ermeni Hastalığı, Cattani sendromu, Mamou sendromu ve Reimann hastalığı yer almaktadır (Barakat ve ark., 1986; Priest ve Nixon, 1959). AAA isimlendirmesi ise ilk defa 1955 yılında Heller tarafından yapılmış ve dünya genelinde kabul görmüştür. Ancak hastalık patogenezinde MEFV'nin rolü olduğu anlaşıldıktan sonra isimlendirme konusunda tekrar tartışmalar başlamıştır (Ben-Chetrit ve Beil, 2013; Heller ve ark., 1958).

Hastalık sürecindeki en önemli gelişme 1972 yılında kolşisin tedavisinin etkinliğinin gösterilmesidir. (Özkan ve ark., 1972). Bu yaklaşım halen AAA tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hastalıkla ilgili diğer önemli gelişme ise 1997 yılında MEFV (Mediterranean FeVer) geninin tanımlanmasıdır. Bunu, MEFV geni tarafından kodlanan protein olan pyrin/marenostrin'in tanımlanması izlemiştir (Özdoğan ve Ugurlu, 2019).

2.2. Epidemiyoloji

Akdeniz çevresindeki ülkelerde yaygın olan AAA özellikle Türkleri, Arapları, Ermenileri ve Aşkenazi olmayan Yahudileri etkilemektedir. Ülkemizde bölgeler arasında farklılık olmasına rağmen AAA sıklığı kabaca 1:1000 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların çoğunlukla Akdeniz dışı bölgelerden geldiği, vakaların %70'den fazlasını Orta, Doğu Anadolu ile Orta Karadeniz bölgelerinden geldiği gösterilmiştir (Tunca ve ark., 2005). Orta Anadolu'da yapılan farklı çalışmalarda ise (Sivas merkez, Sivas-Zara, Tokat) AAA prevalansı sırasıyla 3/1000, 8,8/1000 ve 8/1000 bildirilmiştir. 2012 yılında yapılan Havsa çalışmasında ise Edirne'nin Havsa ilçesindeki tüm bireyler değerlendirilmiş

AAA sıklığının oldukça düşük olduğu (%0,006) ifade edilmiştir (Cakır ve ark., 2012). Ülkemizde Sivas'ta yaşayan 12-14 yaş arası 985 çocuğun değerlendirildiği güncel bir çalışmada ise AAA sıklığı %0,6 bulunmuştur (Alparslan ve ark., 2020). Benzer bulgular İtalya'da yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir. Ülkenin güneyinde AAA prevelansının daha yüksek olduğu, Kuzey kısımlarında ise daha nadir olduğu ifade edilmiş, bu farklılığın ise ülke içerisindeki Yunan, Yahudi, Hristiyan, Türk ve Arapların göçleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Cerrito ve ark., 2015). Göçlerle birlikte çoğu ülkede AAA olguları bildirilmiştir. Ancak Sahara altı Afrika ülkeleri, Etiyopya, Yemen ve İskandinavya'da AAA prevelansı oldukça düşüktür (Özen, 2018).

AAA için yüksek risk altındaki popülasyonlar arasında taşıyıcılık sıklığı da özellikle otozomal resesif kalıtım için çok yüksektir (1:3-1:10). İran, İngiltere, Yunanistan, İtalya, Almanya, İspanya, ABD, Brezilya, Avustralya, Japonya'dan ülkemize kıyasla daha nadir olmasına rağmen önemli sayıda olgu bildirilmektedir. Bu ülkelerden bildirilen olguların önemli bir kısmının göçmen olduğu ifade edilmesine rağmen, yerel halktan da AAA olguları gösterilmiştir (Özdoğan ve Ugurlu, 2019). İlk atakların çoğunluğu (yaklaşık %90) 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde ulusal çaptaki bir epidemiyoloji çalışmasında erkek/kadın oranı 1,2/1 bildirilmiştir (Tunca ve ark., 2005).

2.3. Patofizyoloji

AAA otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalık 16. kromozomda bulunan (16p13.3) Akdeniz Ateşi Genindeki (MEFV) fonksiyon kazanımı mutasyonu sonucunda gelişmektedir. MEFV geni 10 egzon ve 3505 nükleotitten oluşmaktadır. Günümüze kadar 300'den fazla MEFV sekans varyant geni tanımlanmıştır. Bu varyantlar içerisinde AAA ile ilişkisi yüksek olan 14 varyant tanımlanmıştır, bunlardan dokuzu patojenik kabul edilirken 5'inin önemi hakkında uzlaşa sağlanamamıştır, ancak AAA tanısında bu 14 varyantın taranması önerilmektedir (Shinar ve ark., 2012):

- 1- Patojenik olanlar: M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I
- 2- Önemi belirlenemeyenler: E148Q, K695R, P369S, E479L, I591T

Ülkemizde olguların çoğu M694V, E148Q, M680I, V726I, M694I mutasyonlarını taşımaktadır. Ancak hastaların önemli bir kısmında hiçbir mutasyonun saptanmaması hastalığın bu mutasyonlarla sınırlı olmadığına işaret etmektedir (Kucuk ve ark., 2014). MEFV geni sitoplazma ve nükleusta çeşitli izoformalar halinde bulunan 781 aminoasitten oluşan pyrin proteinini kodlamaktadır. Pyrin başlıca dört kısma ayrılmaktadır: PYD, bBOX, CC ve B302./SPYR. Pyrin için başlıca üç fonksiyon bildirilmiştir (Petrushkin ve ark., 2016):

- 1- Mikrotübüllerle etkileşime girerek hücre iskeletinin devamlılığında görevlidir (kolşisinin AAA'daki etkinliğini açıklamaktadır)
- 2- Aşağıdaki yolaklarla NF-kB aktivasyonu aracılığıyla proinflamatuvar sitokin aktivasyonunu arttırmaktadır.
 - a. Pyrin kapsaz-1 tarafından parçalanır ve N-terminal parçası NF-kB'nin p65 alt birimi ile etkileşime girer.
 - b. N-terminal parçası ve p65 alt birimi, tek başına p65 ile karşılaştırıldığında nükleer geçirgenliği artırmıştır.
 - c. N-terminal pyrin, IκB-a ile etkileşime girerek IκB-a'nın calpain aracılı yıkımını indükler ve böylece NF-kB aktivasyonunu güçlendirir.

- 3- Pyrin inflamazom adaptör proteini olan ASC ile etkileşime girer.

Aktive olduğunda pyrin diğer hücresel proteinlerle oligomerize olarak pyrin inflamazom adı verilen makromolekülü oluşturur. Bu makromolekül caspaz-1'i aktive ederek sırasıyla proinflamatuvar özellik gösteren IL-1 β ve IL-18 salınımına aracılık eder (Schnappauf ve ark., 2019).

Sitoplazmik pyrin, hücre iskeletindeki mikrotübüllerle etkileşime girer ve endojen veya eksojen patojenle ilişkili moleküler kalıpları (DAMP'ler ve PAMP) algılayarak hızlı doğal bağışıklık tepkilerinin başlatılmasından sorumlu olan sitozolik patern tanıma reseptörlerinin (PRR) bir üyesidir. Bununla birlikte, diğer reseptörlerin aksine, pyrin DAMP/PAMP'ları doğrudan tanımaz, bunun yerine "homeostaz değiştiren moleküler süreç" (HAMP) olarak adlandırılan zararlı uyaranlar tarafından teşvik edilen sitoplazmik homeostazdaki değişiklikleri tespit eder. Bunlar hücrelerdeki RhoA GTPaz'ı değiştirir. Fizyolojik koşullarda, RhoA GTPaz, pyrin'i bağlayan ve fosforile eden serin-treonin kinazları; PKN1 ve PKN2'yi aktive eder.

Fosforillenmiş pyrin inhibitör 14-3-3 proteinlerine bağlanır ve bu süreç pyrin'i inaktif bir durumda tutarak pyrin inflamazomunun oluşumunu engeller. AAA'da, MEFV genindeki mutasyonlar pyrin'in mikrotübüller, PKN ve 14-3-3 proteinleri ile etkileşimini bozarak proinflamatuvar pyrin inflamazomunun oluşumunu kolaylaştırır. Pyrin inflamazomu toplandığında, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i sırasıyla olgun formları IL-1 β ve IL-18'e işlemek için kaspaz-1'i aktive eder ve hücreler piroptoz olarak adlandırılan inflamatuvar bir ölüme maruz kalır. Pyrin inflamazomunun aşırı aktivasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamasyon, AAA'da gözlenen tipik ateşli inflamatuvar ataklardan sorumludur (Heilig, 2018; Van Gorp ve ark., 2016).

IL-1 β ; IL-1 yolağında yer alan genlerin ekspresyonunu uyarır, böylece kendi üretimini artırarak inflamatuvar seviyenin daha fazla artmasına neden olur. Pyrin ekspresyonu çeşitli sitokinler tarafından düzenlenebilir: interferon- γ , Tümör Nekrozis Faktör- α , IL-4 ve IL-10 ve Lipopolisakkaritler. Pyrin esas olarak granülositler, sitokinle aktive edilmiş monositler, dendritik hücreler, sinovyal ve serozal fibroblastlar gibi doğal bağışıklık sistemi hücrelerinden eksprese edilir. AAA'nın epizodik doğası tam olarak anlaşılamamış olsa da ataklar sırasında hücre dışı nötrofil tuzakları oluşmaktadır. Nötrofil tuzakları IL-1 β ile nötrofilik proteinlerin birleşmesi sonucunda ortaya çıkar. Nötrofil tuzakları daha fazla IL-1 β üretimini engelleyerek negatif bir feedback mekanizması oluşturur. Bu durum AAA ataklarının kendini sınırlayıcı özellikte olmasını açıklamaktadır (Apostolidou ve ark., 2016).

2.3.1. Tiroid otoimmünitesi

Tiroid otoimmünitesi olan hastalarda otoimmün konnektif doku hastalıkları yaygındır. Romatoid artrit ve spondiloartropati hastalarında tiroid otoimmünitesinin yaygın olduğu bildirilmiştir. AAA'da otoimmünite özelliklerinin izlendiği bir hastalıktır. Önceki çalışmalarda otoimmün tiroidit sıklığının AAA olgularında sağlıklı kontrollerden daha yaygın olduğu belirtilmiştir (Turan ve ark., 2021). Oto-inflamatuvar hastalıklarla otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Tiroid bezinin AAA olgularında başlıca iki mekanizmayla etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Birincisi; sistemik amiloidozun tiroid bezini etkilemesidir. Nadiren görülen bu diffüz amiloid birikimi nedeniyle, tiroid hızla büyümekte ve bunun sonucunda dispne, disfaji ve ses kısıklığına yol açarak

malignite izlenimi verebilmektedir (Villa ve ark., 2008; Turhan Iyidir ve ark., 2012). Bir diğerk mekanizma ise sistemik inflamasyon veya oto-immüitenin tiroid bezini etkilemesidir. Hashimoto ve AAA hastalarında inflamatuvar özellikteki interlökinler ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksekliğı ortaktır (Yılmaz ve ark., 2020). Sistemik lupus eritematozus, juvenil idiyatik artrit ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkları olan hastalarda genel popülasyondan daha yüksek oranda anti-tiroid antikorları ve hipotiroidizm görüldüğü bildirilmiştir (Turan ve ark., 2021). Ancak AAA olgularında tiroid otoimmünitesi hakkındaki veriler oldukça sınırlıdır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4. Çevresel Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler

Çevresel faktörlerin AAA üzerindeki etkisi hakkındaki veriler sınırlıdır. Periyodik ateş sendromlarında enfeksiyon, stres, ortam sıcaklığı ve aşılarn atakları tetiklediğı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yetişkin AAA hastalarında ataklarla ilişkili tetikleyici faktörler değerlendirilmiş, en yaygın tetikleyiciler şu şekilde bildirilmiştir (Karadag ve ark., 2013):

- Soğuk maruziyeti (%59,3)
- Psikolojik stres (%49,8)
- Yorgunluk (%40)
- Menstrüasyon (%33,7)
- Uykusuzluk (%14,9)
- Uzun süre ayakta kalma (%14,5)
- Fazla yeme (%10,9)
- Açlık (%7,3)
- Uzun süreli yolculuk (%9,8)
- Enfeksiyon (%4)
- Travma (%1,5)

Hastalığın seyri üzerindeki çevresel faktörlerin etkisi başlıca üç çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlardan ilki, AAA'nın en ciddi komplikasyonu olan sekonder amiloidoz için risk faktörlerinin değerlendirildiğı 14 ülkeyi kapsayan çok uluslu bir çalışmadır. Bu çalışmada renal amiloidoz için en önemli risk faktörünün coğrafya olduğu belirtilmiştir. Bebek ölüm oranlarıyla paralel olduğu ifade edilen bu risk,

amiloidoz yatkınlığı için çevresel risk faktörlerine işaret etmektedir. Başka bir çalışmada iki mutasyona sahip asemptomatik bireylerin tedavisine karar verilirken MEFV genotipi ile birlikte hastanın yaşadığı ülkenin de dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Özen, 2018; Touitou ve ark., 2007).

Türkiye'de yaşayan çocuklarda AAA şiddet skorlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada AAA olguları Almanya'da yaşayan Türk hastalarla karşılaştırılmıştır. Çalışmada Türkiye'deki çocukların daha şiddetli hastalığa sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, 346 çocukluk çağı AAA hastasını içeren büyük Eurofever kayıtları ile doğrulanmıştır. Doğu Akdeniz ülkelerinde yaşayan hastaların sadece Avrupalı hastalara değil, aynı zamanda Batı Avrupa'da yaşayan Türk çocuklarına kıyasla da daha şiddetli ve sık ateş atakları, artrit, perikardit, göğüs ağrısı, karın ağrısı ve kusmaya sahip olduğu gösterilmiştir (Migita ve ark., 2014; Özen ve ark., 2009).

2.5. Klinik Seyir

AAA reküren ateş ve serozit (peritonit, pelvrit, perikardit ve sinovit vb) atakları ile seyretmektedir. Hastaların çoğu ilk ataklarını erken çocukluk döneminde yaşamaktadır. Olguların yaklaşık %65-90'ında ilk atak yaşı 10-20 yaş arasındadır. Ancak nadiren 50 yaşın üzerinde bireylerde ilk atakların görüldüğü bildirilmiştir. Ateş ve ağrının (bir veya daha fazla bölgede serozit nedeniyle) başlangıcı genellikle anidir ve atak başladıktan kısa bir süre sonra zirve yapar. Bazı hastalarda ataklardan önce stereotipik bir prodrom (aura) görülür. Epizodlar bir ila üç gün sürer ve sonra kendiliğinden düzelir. Ataklar arasındaki aralıklar düzensizdir, birkaç günden birkaç aya kadar değişebilir (Lidar ve ark., 2006). FMF hastaları genellikle tutarlı bir tetikleyici olay tanımlayamazlar. Bununla birlikte, şiddetli egzersiz, duygusal stres, araya giren enfeksiyonlar, soğuğa maruz kalma, ameliyat ve menstrüasyon bazı hastalarda atakla ilişkilendirilmiştir. Hamilelik sırasında, AAA'nın seyri değişmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde hastalık şiddetinin arttığı, üçte birinde değişmedi, üçte birinde ise azaldığı bildirilmiştir (Eviatar ve ark., 2013).

AAA'lı Japonya veya Avrupa'daki hastalar arasında ateş ve peritonit sıklığı nispeten düşükken, baş ağrısı oldukça yaygındır. Ek olarak, Japonya ve Avrupa'daki hastalar çeşitli deri döküntüleri gösterebilir, bu nedenle AAA tanısı zorlaşmaktadır. Bu farklılıkların genotipik farklılıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir; tipik bir Orta

Doğu AAA klinik paterni ekzon 10 mutasyonları ile ilişkiliyken, atipik AAA özellikleri (Japonya) ekzon 10 dışı genetik varyantlarla ilişkilidir (Ben-Chetrit ve Yazici, 2019; Kishida ve ark., 2014).

2.5.1. Reküren ateş

Ateş, AAA'nın en iyi bilinen ve en yaygın özelliklerinden biridir ve neredeyse tüm vakalarda atak sırasında izlenmektedir. Hastaların çoğunda vücut ısısı 38° ila 40°C civarına yükselmektedir, ancak hafif ataklara subfebril sıcaklık (37,5° ila 38°C) görülebilir. Ateş genellikle kısa sürelidir, 12 saat ile üç gün arasında sürmektedir. Tipik ateş döngüsü spontan ve hızlı yükselen ateş sonrasında vücut ısısında bir plato dönemi ve sonrasında hızlı bir düşüş şeklindedir. Ateş antibiyotiklere yanıt vermemektedir. Kolşisin ile tedavi edilen AAA hastalarında ateş olmadan da akut atak meydana gelebilir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009; Padeh ve ark., 2010).

2.5.2. Karın ağrısı

Orta-Doğu kökenli hastaların yaklaşık %95'inde epizodik karın ağrısı görülmektedir. Karın ağrısının nedeni steril periton inflamasyonu olduğu için, defans, rebound, rijidite ve adinamik ileus gibi peritonit bulguları izlenebilir. Bu bulgular akut cerrahi abdomen olarak yorumlandığında hastalığın tanısı gecikebildiği gibi, hastaların morbiditesini de arttırmaktadır (Tufan ve Lachmann, 2020). Olguların önemli bir kısmı apendektomi veya kolesistektomi gibi cerrahi işlemlere maruz kalmaktadır. Akut abdomen durumlarında tablo progresif olarak kötüleşmekteyken, AAA olgularında şikayetler 24-72 saat içerisinde gerilemektedir (Fonnesu ve ark., 2009).

2.5.3. Göğüs ağrısı

Hastaların %33 ila 84'ünde ataklar göğüste lokalize olmaktadır. Göğüs ağrısının nedeni sıklıkla plörezi veya perikardittir. Göğüs ağrısı, plevra inflamasyonuna veya subdiyafragmatik inflamasyondan kaynaklanan ağrıya bağlı olabilir. Plevral inflamasyon tipik olarak inspirasyon veya öksürme ile daha da kötüleşen tek taraflı göğüs ağrısı şeklinde kendini gösterir. Ataklar genellikle üç gün içinde düzelir ancak bir haftaya kadar sürebilir. Plöritli hastalarda eşlik eden perikardit de görülebilir (Ben-Chetrit ve Touitou, 2009).

2.5.4. Eklem ağrısı

Hastaların yaklaşık üçte birinde artiküler tutulum ilk bulgudur. Artralji artritten daha yaygındır, ancak spesifik bir semptom değildir. Genellikle ayak bileği ve diz gibi büyük eklemler etkilenmektedir ve sıklıkla monoartiküler özelliktedir. Sinoviyal sıvı analizi tipik olarak sterildir ve beyaz hücre sayısı artmıştır. Sinovit genellikle eklem yıkımına yol açmadan tamamen düzelir. Bununla birlikte, AAA hastalarının yaklaşık %5 ila 10'unda, özellikle dizleri ve kalçaları etkileyen artrit atakları görülebilir. Kalça tutulumu olan hastaların yaklaşık %30'unun total kalça replasmanına ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Ancak kolşisin 1970'lerde standart olarak kullanılmaya başlandığından beri bu komplikasyon nadiren görülmektedir. Reküren artrit olgularında amiloidoz riski artmıştır (Fonnesu ve ark., 2009; Garcia-Gonzalez ve ark., 1977; Uthman, 2005; Weisman, 1992).

2.5.5. Erizipel benzeri deri lezyonları

AAA tanısı için gerekli olmamasına rağmen olguların %12-43'ünde kütanöz bulgular izlenmektedir. Deri bulgularından AAA için en spesifik olan lezyonlar erizipel benzeri eritemdir. Erizipel benzeri lezyonlar genellikle spontan iyileşmektedir ve antibiyotik tedavisi gerekli değildir. Nadiren hastalarda Henoch-Schönlein pupura, anjiyoödem, diffüz palmoplantar eritem ve Raynaud benzeri fenomen görülebilir. Avrupa ve Japonya'daki hastalarda deri döküntüleri ve oral ülserler bildirilmiştir. Bu bulgular AAA'nın tipik bulguları içerisinde olmayıp, tümör nekrozis faktörü reseptörü-1 ilişkili periyodik sendrom, kriyopirin ilişkili periyodik sendrom ve mevalonat kinaz eksikliği gibi diğer oto-inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Braun-Falco ve Ruzicka, 2011).

2.5.6. Diğer bulgular

Akut perikardit

Hastaların %1'inden azında akut perikardit görülmektedir. Akut perikardit göğüs ağrısı (keskin, batıcı, otururken ve öne eğilirken azalan), perikardiyal friksiyon sesi ve elektrokardiyogramda ST elevasyonu ile tanınmaktadır. Kılıç ve ark.'nın çalışmasında çocuk AAA olgularının %11'inde perikardit izlendiği, perikarditin özellikle M694V ve E148Q mutasyonlarıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Kilic ve

ark., 2015). Özellikle tedaviye dirençli perikardit veya reküren perikardit durumunda AAA'dan şüphelenilmesi gerektiği önerilmiştir (Alsarah ve ark., 2017).

Diğer kardiyak bulgular

AAA olgularında aterosklerotik plaklar nadir, çeşitli çalışmalarda karotid ve femoral arterlerin intima media tabakası kalınlaştığı, bu durumun prelinik ateroskleroza işaret ettiği bildirilmiştir. Bu kalınlık artışı endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir ve inflamatuvar belirteçlerin seviyesi ile koreledir (Akdogan ve ark., 2006; Bilginer ve ark., 2008; Ugurlu ve ark., 2009). AAA hastalarında kardiyak amiloidozis geç dönemde izlenen mortaliteyle ilişkili bir komplikasyondur. Miyokardiyumda amiloid birikimi nedeniyle genellikle progresif kardiyomiyopati şeklinde izlenmektedir (Sari ve ark., 2008). Nefes darlığı, yorgunluk, reküren ateş ve sağ ventrikül yetmezliği semptomları izlenen AAA olgularında pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmelidir. Pulmoner hipertansiyonun pulmoner amiloidoz sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Ancak Sargsyan ve ark'ı (Sargsyan ve Narimanyan, 2015) AAA hastaalrının %6'sında amiloidoz gelişmeden pulmoner arter basınçlarının yükseldiğini bildirmiştir. Çocuk AAA olgularında kapak hastalıklarını değerlendiren bir çalışmada ise hastaların %21,8'inde aort, %16'sında mitral kapak, %11'inde pulmoner kapağın etkilendiği belirtilmiştir (Salah ve ark., 2014).

Kas-iskelet sistemi bulguları

AAA hastalarında miyalji spontan, egzersiz kaynaklı veya uzun süreli ateşli miyalji sendromu (PFMS) şeklinde izlenebilir. Epizotlar genellikle 4-6 hafta sürmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen febril miyaljinin AAA'nın vaskülitik manifestasyonu olduğu düşünülmektedir (Tufan ve Demir, 2010). Egzersiz kaynaklı miyalji şeklindeki ağrılar ise genellikle alt ekstremitayı etkilemektedir, çocuklarda ve adölesanlarda daha yaygındır. Egzersiz ilişkili miyalji epizodik özellik göstermemekte ve kolşisin tedavisine yanıt vermemektedir. Ancak tedavide non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların etkili olduğu ifade edilmiştir. Demir ve ark'nın (Demir ve ark., 2020) çalışmasında AAA tanısı olan 634 çocuk hasta değerlendirilmiş ve muskuloskeletal sistem bulguları şu şekilde bildirilmiştir: artralji (%32,6), artrit (%23,7), miyalji (%20,5), egzersiz kaynaklı miyalji (%6,5), PFMS (%1).

Baş ağrısı

Akut AAA ataklarına baş ağrısı eşlik edebilir, genellikle hafif şiddetlidir. Salehzadeh ve ark'nın (Salehzadeh ve ark., 2020) çalışmasında baş ağrısı AAA hastalarında en yaygın nörolojik bulgu olduğu (%46) ifade edilmiştir. Baş ağrılarının önemli bir kısmı persistan ve tekrarlayıcı özelliktedir.

Akut skrotum

Çocuk AAA olgularında unilateral, şiddetli ağrının eşlik ettiği skrotal şişlik görülebilir. Opere edilen olgularda testislerin normal olduğu, epididimis ile peritonun bir uzantısı olan tunika vajinalis kalın ve hiperemik olduğu izlenmiştir. Akut skrotum cerrahi gerektirmeyen testiküler distorsiyondan ayırt edilmelidir. Skrotal ağrı çocukların bir kısmında atağın tek bulgusu olabilirken, bazı çocuklarda ise hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir (Eshel ve ark., 1994). Tablo 2.1'de AAA'da yaygın izlenen semptom ve bulgular özetlenmiştir (Fonnesu ve ark., 2009).

Tablo 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde semptom ve bulgular

Organ	Bulgu	Özellik	Sıklık
Sistemik	Ateş	Çoğu olguda vardır	%98
Abdomen	Lokalize ve/veya diffüz ağrı, diyare	Lokalize ağrı apandisit, kolesistit ve pelvik inflamatuvar hastalığı taklit edebilir	%95
Kas-iskelet sistemi	Artralji, akut simetrik dejeneratif olmayan mono veya oligoartrit, uzun süreli artrit, kronik dejeneratif artrit, miyalji, HLA-b27 negatif sakroileit, gezici poliartrit	Bunlar en yaygın kas-iskelet sistemi şikayetleridir; semptom ani başlangıçlıdır, büyük eklem tutulumu (üst ve alt ekstremiteler), maksimum tutulum 24-48 saat sonra, spontan rezolüsyon, atak sırasında başlar, bir hafta devam edebilir, sekelsiz iyileşir	%75
Göğüs	Plörit, perikardit	Plörit parikarditten daha yaygın, tek taraflı, ani başlangıçlı ve spontan geriler	%45
Deri	Epizipfel benzeri eritem	Eritematöz, sıcak, dizlerin altında 10-15 cm ² büyüklüğünde	%7-40
Diğer	Akut orşit, splenomegali, retinopait		Çok nadir

2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Fenotipleri

MEFV mutasyonlarının tanımlanması sonrasında klinik olarak AAA üç fenotipe ayrılabilir (Soriano ve Manna, 2012):

Fenotip I; Ateş, peritonit, sinovit, plörit ve aynı zamanda perikardit, orşit veya menenjit atakları dahil olmak üzere tekrarlayan kısa inflamasyon ve serozit atakları ile ilişkili olan

Fenotip 2; Aseptomatik olan bir bireyde hastalığın ilk klinik belirtisi olarak amiloidozun olması

Fenotip 3; AAA veya AA amiloidozunun belirti veya semptomları olmaksızın iki MEFV mutasyonunun tespit edildiği 'sessiz' homozigot veya bileşik heterozigot taşıyıcısı olmak

2.6.1. Fenotip I

Klasik AAA olgularını tanımlamaktadır. Reküren ateş ve serozite bağlı karın veya göğüs ağrısı ile karakterizedir. “2.5. Klinik Seyir” kısmında ayrıntılı bahsedilmiştir.

2.6.2. Fenotip II

Klinik olarak AAA ortaya çıkmadan önce AA amiloidozu göstergesi olarak proteinüri ve renal yetmezlik ile karakterizedir. AAA hastalarının %7-25’ini oluşturmaktadır. Ancak sıklığı çalışmalar arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. Genellikle akrabalarında AAA olan, renal AA amiloidozu tanısı alan hastalarda izlenmektedir. Tipik AAA atakları renal amiloidozdan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların bir kısmında yaşamları boyunca AAA semptomları izlenmeyebilir. Bu olgularda MEFV gen mutasyon analizlerinin yapılması gerekmektedir (Soriano ve Manna, 2012).

2.6.3. Fenotip 3 (sessiz taşıyıcı)

Klinik AAA semptomları veya renal amiloidoz olmadan iki MEFV mutasyonu (homozigot veya bileşik heterozigot durum) olması durumunu tanımlamaktadır. Aşkenazi Yahudilerinde fenotip III’ün sıklığı 1/300, Irak Yahudilerinde 1/25 bildirilmiştir. Semptom ve bulguların olmadığı bu fenotipte renal amiloidoz gelişim riski mevcuttur ve fenotip II’ye dönebilir. AAA hastalarının aile üyelerinde mutasyon taraması yaparak fenotip III ve II tanımlanabilir (Soriano ve Manna, 2012).

2.6.4. Ailevi akdeniz ateşi benzeri fenotip

İlginç bir şekilde, Camus ve ark çalışmasında (Camus ve ark., 2012) değerlendirilen kardeşlerin %5,7’sinin heterozigot mutasyon taşıyıcısı olduğu ve 'AAA benzeri' hastalık olarak adlandırılan, ateşsiz epizodik artrit, afebril abdominal ataklar veya çocukluk çağında kendiliğinden iyileşen febril abdominal ataklarla karakterize hafif veya eksik bir AAA formunun özelliklerini gösterdiği görülmüştür. Hastalık geleneksel olarak otozomal resesif bir durum olarak kabul edildiğinden, geçmiş

yıllarda bazı araştırmacılar AAA için klinik olarak semptomatik olan heterozigot mutasyon taşıyıcılarının ikinci MEFV allelinde daha az yaygın MEFV mutasyonları barındırabileceğini düşünmektedir; ancak ilginç bir şekilde bu mutasyonlar hiçbir çalışmada gösterilememiştir. Tek gen mutasyonlarının sıklığı %16,5-33,8 arasında değişmektedir. AAA benzeri fenotip şeklinde ifade edilen bu fenotip diğer fenotiplere uymayan az sayıdaki hastaları içermektedir (Marek-Yagel ve ark., 2009).

2.7. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

AAA için kesin tanı koyduran veya patognomonik olan herhangi bir muayene bulgusu veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tanı hastaların öyküsü, klinik bulguları, laboratuvar testleri ve tedaviye yanıtı ile doğrulanmaktadır. Tanıda ayrıca diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanması önemlidir. AAA tanısında genetik analizler önemlidir, ancak tek başına tanı için yeterli değildir. Ataklar sırasında eritrosit sedimentasyon hızı C3, C4, CRP, fibrinojen ve haptoglobulin gibi akut faz reaktanları yükselebilmektedir. Ataksız dönemde ise bu belirteçler normal seviyesindedir veya anlamlı düşüş göstermektedir. Hastaların yaklaşık yarısında lökositoz görülmektedir (Üstebay ve ark., 2015). Yetişkin hastalar için ilk AAA tanı kriterleri 1967 yılında Tel Hashomer hastanesinde çalışan hekimler tarafından oluşturulmuştur (Sohar ve ark., 1967). FMF genleri tanımlanmadan önce dünya genelinde en yaygın kullanılan kriterler olan Tel Hashomer kriterleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Tel Hashomer kriterleri

Tel Hashomer kriterleri (en az iki majör kriter veya bir majör kriter+2 minör kriter)
Majör kriterler
Peritonit, sinovit veya plörezinin eşlik ettiği reküren febril epizotlar Alta yatan başka bir hastalık olmadan gelişen AA amiloidozu Kolşisin tedavisine yanıt
Minör kriterler
Reküren febril epizotlar Erizipel benzeri eritem Birinci derece akrabada AAA tanısı

Tel Hashomer kriterleri AAA için yüksek sensitivite ve spesifite göstermektedir. Tel Hashomer kriterleri (Tablo 2.3) şeklinde ifade edilen bu kriterler yaklaşık 30 yıl sonra Livneh ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir (Livneh ve ark., 1997).

Tablo 2.3. Livneh kriterleri

Livneh kriterleri (en az bir majör kriter veya iki minör kriter veya bir minör kriter+5 destekleyici kriter veya bir minör kriter+beş destekleyici kriterden ilk dördü)
Majör kriterler
Tipik atak*-jeneralize peritonit
Tipik atak*-unilateral plörezi/perikardit
Tipik atak*-monoartrit
Sadece ateş varlığı (38°C veya üzeri)
Minör kriterler
İnkomplet atak**-abdomeni içeren
İnkomplet atak**-göğsü içeren
İnkomplet atak**-bir büyük eklemi içeren
Efora bağlı bacak ağrısı
Kolşisine makul yanıt
Destekleyici kriterler
AAA için aile öyküsü
Uygun etnik köken
Hastalık başlangıç yaşının 20'nin altında olması
Yatak istirahati gereken şiddetli ataklar
Semptomların spontan remisyonu
Semptomsuz zaman aralıkları
İnflamatuvar belirteçlerin geçici yüksekliği
Epizodik proteinüri veya hematüri
Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
Ebevenylerin akraba olması

*Tipik ataklar şu şekilde tanımlanır; reküren (aynı tipte 3'ten fazla atak), febril (rektal ölçüm 38 °C'nin üzerinde), kısa süreli (12 saat-3 gün arasında)

**İnkomplet ataklar şu şekilde tanımlanır; tipik ataklardan bir veya iki özellikleri ile ayrılan ağrılı, reküren alevlenmeler; 1- vücut ısı 38 °C'den düşüktür 2- ataklar 1 haftadan uzundur veya 6 saatten kısadır, 3-akut abdominal bir atak sırasında peritonit bulgusu yoktur, 4-abdominal ataklar lokalizedir, 5-artrit beklenen eklemlerde değildir.

2009 yılında AAA'nın çocuklarda yetişkinlerden farklı özellikler göstermesi nedeniyle Yalçinkaya ve ark tarafından yeni kriterler önerilmiştir. Çocuklar için oluşturulan yeni kriterlerin sensitivitesi %88,8, spesifitesi %92,2 bildirilmiştir. Tablo 2.4'te Yalçinkaya ve ark tarafından önerilen kriterler gösterilmiştir (Yalçinkaya ve ark., 2009)

Tablo 2.4. Yalçinkaya tarafından önerilen AAA kriterleri

Çocuk hastalar için Yalçinkaya kriterleri (5 kriterden en az ikisi)
Ateş (aksiller sıcaklık >38 °C, 6-72 saat süren, ≥3 atak)
Abdominal ağrı (6-72 saat süren, ≥3 atak)
Göğüs ağrısı (6-72 saat süren, ≥3 atak)
Oligoartrit (6-72 saat süren, ≥3 atak)
AAA için aile öyküsü

Yalçinkaya kriterlerinin Avrupa ve Doğu Akdeniz bölgelerindeki hastalara uygulandığında önceki kriterlerden daha iyi sensitivite ancak daha kötü spesifite gösterdiği izlenmiştir. Tel Hashomer kriterler ise sensitivitesi kötüyken, daha iyi spesifite göstermektedir. Ancak Yalçinkaya kriterlerinin yüksek spesifitede olması tanılacak gecikmeyi en aza indirmektedir (Demirkaya ve ark., 2016).

2015 yılında yapılan bir sistematik derlemede AAA'nın klinik bir tanı olduğu, tanının genetik testlerle doğrulanabileceği, ancak mutlaka gerekli olmadığı ifade edilmiştir. Ancak MEFV mutasyonlarının AAA'daki önemi nedeniyle tanıda genetik testler hala tartışmalıdır. Bu doğrultuda 2019 yılında genetik testler ilk defa klinik tanımlarla kombine edilerek yeni bir tanı kriteri oluşturulmuştur. Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilen bu kriterler farklı inflamatuvar durumları ayırt etmek için genellikle bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Tablo 2.5'te Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterleri gösterilmiştir (Gattorno ve ark., 2019).

Tablo 2.5. Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterleri

Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterleri (Doğrulayıcı MEFV genotipinin * ve aşağıdakilerden en az birinin veya doğrulayıcı olmayan MEFV genotipinin ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı)	
Epizotların süresi 1-3 gün	
Artrit	
Göğüs ağrısı	
Abdominal ağrı	
(1) Klinik alevlenmelerde akut faz reaktanlarının (ESH veya CRP veya SAA) yükseldiğini gösteren kanıtlar ve (2) olası karıştırıcı hastalıkların (neoplazmlar, enfeksiyonlar, otoimmün durumlar, diğer doğuştan gelen bağışıklık hataları) dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve makul bir rekürren hastalık aktivitesi süresi (en az 6 ay) olan bir hasta, kriterler karşılanırsa hereditör tekrarlayan ateş şeklinde sınıflandırılır. *Patojenik veya muhtemel patojenik varyantlar.	

2.8. Ayırıcı Tanı

AAA tanısı günümüzde hala semptomları ve fizik muayene bulgularını temel almaktadır. 6 aylık kolşisin tedavisinin etkinliği tanıya yardımcı olduğu için ayırıcı tanıda kullanılabilir. Tablo 2.6'da AAA ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar ve durumlar özetlenmiştir (Ugan ve ark., 2011).

Tablo 2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar

Periyodik ateş sendromları dışındaki hastalıklar
Sistemik lupus eritematozis
Palindromik romatizma
Juvenil idiopatik Artrit
Akut romatizmal ateş
Poliarteritis nodoza
Henoch-Schönlein purpura
Viral enfeksiyonlar
Porfirialar
Hereditör anjiyoödem
Akut batın nedenleri
Periyodik ateş sendromları
Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu
Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati
Ailesel Soğuk Ürtiker
Hiperimmunoglobulin D Sendromu
MuckleWells Sendromu
Kronik İnfanitl Nörolojik Kutanöz ve Eklem Sendromu

2.9. İlişkili Hastalıklar

Literatürde AAA ile ilişkili olduğu öne sürülen hastalıkların başında kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, romatolojik hastalıklar ve infertilite gelmektedir.

2.9.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Kronik ve tekrarlayan inflamasyon ile karakterize olduğundan, AAA'da bu enflamasyona bağlı kardiyovasküler morbidite ve mortalite beklenmektedir.. Roitman ve ark'nın (Roitman ve ark., 2018) çalışmasında 15 yıl süresince kardiyovasküler hastalık nedeniyle hospitalize edilen AAA hastaları değerlendirilmiştir. Çalışmada akut kardiyovasküler olay geçiren 23 AAA hastası tanımlanmış ve akut kardiyovasküler olay geçirmeyen 40 kontrol hastasıyla karşılaştırıldığında, AAA şiddeti ve kolşisin dozunun iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür. Bu nedenle çalışmada kolşisinle tedavi edilen AAA hastalarında kardiyovasküler hastalıkların AAA ilişkili inflamasyonla ilişkili olmadığı ifade edilmiştir. İsrail'de yapılan kesitsel bir çalışmada ise 7670 AAA olgusu değerlendirilmiştir. Çalışmada AAA hastalarında iskemik kalp hastalığı ve mortalite riskinin artış gösterdiği ifade edilmiştir (Gendelman ve ark., 2020).

2.9.2. Kanser

Kronik inflamasyonun kanserle ilişkili olması nedeniyle AAA ile kanser ilişkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ancak AAA'da izlenen inflamasyon klasik otoimmün hastalıklardan farklı seyretmektedir. AAA; oto-reaktif T lenfositleri ve otoantikorlar olmaksızın, doğal bağışıklık sisteminin düzensizliğine bağlı olarak provoke edilmemiş inflamasyon atakları ile karakterizedir. Bu nedenle klasik otoimmün hastalıklardan farklıdır (Özen ve ark., 2017). Bu hastalıklarda yaygın sistemik enflamasyon, aktive olmuş inflamatuvar hücreler ve sürekli sitokin maruziyeti, etkilenen bireylerde kanser riskini artırabilecek faktörlerdir (Özen ve ark., 2017). Öte yandan, İsrail'de yakın zamanda yapılan bir çalışma, literatürde ilk kez AAA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük kanser insidansı bildirmiştir (Brenner ve ark., 2018). Ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada Hacettepe üniversitesinde 2001-2018 yılları arasında takipli olan 3899 AAA hastası değerlendirilmiş, kadınlarda en yaygın kanserin meme kanseri, erkeklerde ise lenfoma olduğu görülmüştür. Ancak hem kadınlarda hem de erkeklerde kanser

insidansının genel popölasyona kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Bilgin ve ark., 2019).

2.9.3. Romatolojik hastalıklar

AAA ile otoimmün ve oto-inflamatuvar hastalıkların ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıklar içerisinde Behçet hastalığı ve ankilozan spondilit ön sırada yer almaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada AAA hastalarının yaklaşık %11’inde ankilozan spondilit olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmada sadece 44 AAA olgusu değerlendirilmiştir (Yazici ve ark., 2021). Bununla birlikte Türk hastalarda sakroileit sıklığının artış gösterdiği ifade edilmiştir (Akar ve ark., 2013). Merashli ve ark.’nın çalışmasında ise MEFV gen mutasyonu ile ankilozan spondilitin ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Merashli ve ark., 2018). Yapılan bir meta-analizde, MEFV mutasyonlarının IgA vaskülit ve poliarteritis nodoza ile ilişkili olduğu, ancak Behçet hastalığı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (Abbara ve ark., 2019). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Behçet hastalığı ile AAA’nın ilişkisi oldukça geniş bir kohort üzerinde değerlendirilmiş ve iki hastalığın ilişkili olmadığı ifade edilmiştir (Alparslan ve ark., 2020).

2.9.4. İnfertilite

AAA olgularında kolşisin direnci ve hastalık başlangıç yaşının erken olması infertilite ile ilişkilendirilmiştir. Kadınlarda infertilite reküren peritonit atakları nedeniyle ortaya çıkan abdominopelvik adezyonlar ve tubal hastalığa bağlanmıştır. Bir diğer infertilite nedeni ise overyan yetmezliktir. Erkek AAA olgularında infertilite hakkındaki veriler sınırlıdır. Kolşisinin mikrotübüler fonksiyonları etkilemesi nedeniyle, erkeklerde kolşisinin sperm motilitesini bozabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada AAA hastalarında kadın cinsiyet, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması ve kolşisin direncinin infertiliteyle ilişkili olduğu, ancak erkek cinsiyetin ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Atas ve ark., 2020).

2.10. Komplikasyonlar

AAA ile ilişkili kronik inflamasyon çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır. Özellikle kontrol altına alınamayan AAA olgularında kronik normositik normokromik anemi görölmektedir. Çocuklarda ise AAA büyüme geriliği ile ilişkilidir, ancak kolşisin tedavisiyle çocukların boy ve kilosunda artış görölmektedir.

AAA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla kemik mineral dansitesi daha düşüktür. Hastalarda depresyon ve anksiyete riski artmıştır. Ovulatuvar disfonksiyon nedeniyle kadın hastalarda infertilite prevalansı artmaktadır. AAA'lı hastalar, yüksek serum CRP seviyeleri, artmış endotel disfonksiyonu ve artmış intima-media kalınlığı gibi erken ateroskleroz belirteçleri ile korelasyon gösteren sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gibi kalp hastalıkları açısından artmış riske sahiptir. AAA'nın en çok korkulan komplikasyonu reaktif AA amiloidozdur. Fenotip II hastalarında amiloidozun izlenmesi AAA olgularında uzun süreli, subklinik inflamasyonu doğrulamaktadır (Ben-Zvi ve Livneh, 2011). Amiloidozun en yaygın izlendiği organ böbrekler ve karaciğerdir. Son dönem böbrek yetmezliği ve mortalite ile ilişkilidir. Median sağ kalımın 11 yıl olduğu, sağ kalım üzerinde ileri yaş, yüksek kreatinin seviyesi, kardiyak ve karaciğer tutulumunun etkili olduğu bildirilmiştir (Muchtar ve ark., 2021). Amiloidoz hastalarında en yaygın bulgu nefrotik sendrom ve son dönem böbrek hastalığıdır. Hastalar proteinüri varlığı açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir (Bashardoust, 2015).

2.11. Tedavi

2.11.1. Kolşisin tedavisi

Etki mekanizması

Colchicum Autumnale bitkisinden üretilen alkolooid yapıdaki kolşisin AAA'da kullanılan en eski ilaçtır (Liantinioti ve ark., 2018). 1960 yılında kolşisinin mikrotübüllere bağlandığı keşfedilmiş, bu nedenle anti-mitotik etkinlik gösterebileceği düşünülmüştür. Kolşisinin hedefi olan mikrotübüller hücre içinde organel ve veziküller arası transporttan, sitokin ve kemokinlerin sekresyonundan, hücre migrasyonu ve bölünmesinden sorumludur (Dalbeth ve ark., 2014). 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 (Dasgeb ve ark., 2018). Kolşisin nötrofil hücre membranı ve endotel hücrelerde bulunan E-selektin ve L-selektin ekspresyonunu inhibe ederek nötrofil kemotaksisini bozar. Aynı zamanda süperoksit üretimini inhibe ederek nötrofil fonksiyonlarını etkiler (Chia ve ark., 2008). Ek olarak, kolşisin makrofajların aktivasyonunu azaltır, mas hücrelerinin

degranülasyonunu engeller, TNF- α 'nın inflamatuvar etkilerini değiştirebilir, bu şekilde NF-kB sinyal kaskadına etki etmektedir (Jackman ve ark., 2009). Kemotaksis, motilite ve lökositlerin uyarılması üzerindeki dolaylı etkisine ek olarak, kolşisinin NLRP3 inflamazomunu inhibe ettiği ve böylece kaspaz-1 aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (Martinon ve ark., 2006). Ek olarak, pyrin inflamazomu üzerinde de farklı bir inhibitör işlevi olduğu, bu nedenle diğer inflamatuvar hastalıklarda etki göstermezken AAA'da etkinlik göstermesini açıklamaktadır. Aslında, mikrotübüllere etki ederek, kolşisinin RhoA'yı aktive ettiği veya inhibisyonundan kurtardığı ve bunun da pyrin inflamazom düzeneğinin fosforile olarak baskılanmasına yol açtığı düşünülmektedir (Park ve ark., 2016).

Metabolizma ve toksisite

Kolşisin jejunum ve ileumdan absorbe olmaktadır. Biyoyararlanımı hepatik, biliyer ve luminal intestinal ilaç taşıyıcısı olan P-glikoprotein 1'e (PGY 1) bağlıdır. Kolşisin biliyer atılımla ve dışkı yoluyla elimine edilir. Kolşisin metabolizmasında ana rol; kolşisinin inaktif metabolitler olan 2- ve 3-demetilkolşisine demetilasyonunu katalize eden enterik ve hepatik sitokrom P450 3A4'ya (CYP450 3A4) aittir. Bu sitokromun aktivitesini değiştiren ilaçlar kolşisin kaynaklı toksisiteye neden olabilir. Son olarak, ilaç atılımının %20'si böbrek sekresyonundan kaynaklanmaktadır (Slobodnick ve ark., 2015; Slobodnick ve ark., 2018).

Kolşisin uzun süredir kullanılan güvenli bir ilaçtır. Ancak terapötik indeksi dardır. Yan etkiler genellikle gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Kolşisinin kronik aşırı dozu kan diskrazileri ve nöropatiye neden olabilir (Slobodnick ve ark., 2015; Slobodnick ve ark., 2018). Uygun kolşisin dozuna ulaşıldığında hastalar altı ayda bir toksisite ve tedavi yanıtı açısından değerlendirilmelidir (Slobodnick ve ark., 2015; Slobodnick ve ark., 2018). Yüksek kolşisin dozları oldukça toksiktir. Toksik dozlardan 10-24 saat sonra ciddi gastrointestinal yan etkiler görülür, sonrasında 24 saat-7 gün sonra kemik iliği yetmezliği, renal yetmezlik, akut respiratuvar distres sendromu, aritmi ve yaygın intravasküler koagülasyon gibi çoklu organ yetmezlikleri başlayabilir. Sağ kalan hastalarda iyileşme genellikle bir hafta içerisinde izlenir (Lancieri ve ark., 2023). Kolşisin tedavisi altındaki hastalarda oligospermi veya azospermi bildirilmiştir. Özellikle azosperminin kolşisinden ziyade altta yatan hastalıktan veya testiküler

amiloidozisten etkilendiği düşünölmektedir. Ayrıca kolşisinin sperm motilitesini azalttığı gösterilememiştir. Ayrıca kolşisin düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmemiştir (Ben-Chetrit ve ark., 2010).

Doz ve Etkinlik

Kolşisin tedavisine AAA tanısı konur konmaz başlanmalı ve süresiz olarak devam edilmelidir. “European League Against Rheumatism (EULAR)” önerilerine göre 5 yaş altındaki çocuklarda günlük başlangıç dozu 0,5 mg/gün’ün altında, 5-10 yaş arası çocuklarda 0,5-1,0 mg/gün, 10-18 yaş arası çocuklarda ve yetişkinlerde ise 1-1,5 mg/gün şeklindedir (Özen ve ark., 2016). Komplikasyonu olan (amiloidoz) veya hastalık aktivitesi yüksek olanlarda böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olduğunda başlangıç dozu daha yüksek olabilir (2 mg/gün). 1-5 yaş arası çocuklarda maksimum doz 1mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 2 mg/gün, yetişkinlerde ise 3 mg/gün şeklindedir (Ben-Chetrit et al., 2008). Optimal tedavi dozu hakkındaki tartışmalar devam etmektedir. Ancak her durumda önerilen dozlar 0,5-0,8mg/kg dozlarına ulaşmamalıdır. 0,8mg/kg dozları ölümcül dozlardır (Slobodnick ve ark., 2015). Günde iki defaya kıyasla günde tek doz benzer bir etkinlik göstermektedir. Bu nedenle tolere edebilen hastalarda günde tek doz uygulaması önerilebilir (Polat ve ark., 2016).

Nefrotik sendromu olan AAA olgularında kolşisin tedavisi ile hastalık progresyonu yavaşlatılabilir, protein atılımı azaltılabilir. Ancak tedavide 1,5-2 mg/gün gibi daha yüksek tedavi dozları gerekmektedir. Bu tedavi dozlarında protein atılımı aşamalı olarak 1-2 g/gün seviyelerinin altına indirilebilir (Sevoyan ve ark., 2009). Gebelikte kolşisin kullanımının yararları risklerinden fazladır. Bu nedenle gebelikte tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Benzer şekilde emziren kadınlarda da kolşisin kullanımı güvenlidir (Herscovici ve ark., 2015).

Kolşisin direnci

Optimal tedaviye rağmen, hastaların yaklaşık %5’inde maksimum tolere edilebilir doza yanıt alınamamaktadır. Olguların %20-40’ında ise tedaviye yanıt inkomplettir. EULAR tarafından kolşisin direnci 6 ay boyunca maksimum tolere edilebilir doz almasına rağmen her ay bir veya daha fazla atağa yanıt alınamaması şeklinde tanımlamıştır (Özen ve ark., 2016). Kolşisin direncinde hastaların tedaviye uyumu ve

doz ayarlamaları gibi durumlar dikkate alınmalıdır. 2021 yılında bildirilen Delphi konsensusunda kolşisin direncinde dikkate alınması gereken klinik durumlar özetlenmiştir (Özen ve ark., 2021; Tablo 2.7.).

Tablo 2.7. Kolşisin direncinde Delphi konsensus önerileri

Konu	Öneriler
Uyum	AAA tedavisinde ilk tedavi tercihi kolşisindir ve hasta uyumu kritik öneme sahiptir. Bir sonraki madde için hastanın önerilen kolşisin tedavisine uyum gösterdiği farz edilir.
Doz ayarlama kriteri	AAA tedavisinde kolşisin kullanılacağına, hastalık aktivitesine göre doz ayarlanmalıdır, çocuklarda yaş ve kiloya göre düzenleme yapılmalıdır.
Önerilen maksimum kolşisin dozu	Önerilen maksimum kolşisin dozu yaş ve kiloya bağlı olarak 1-3 mg/gün aralığındadır, ancak toksisite ve tolere edebilirlik dikkate alınmalıdır.
Kolşisin direnci	Maksimum tolere edilebilir doz alan bir hastada, kolşisin direnci ataklar arasında reküren klinik atakların varlığı veya CRP, SAA seviyelerinin yükselmesi ile karakterize olan hastalık aktivitesinin devam etmesidir.
Kolşisin direncine sekonder amiloidozun dahil edilmesi	AA amiloidozu persistan inflamasyon sonucunda gelişmektedir, aynı zamanda kolşisin direncinin bir komplikasyonu olabilir.
Kolşisin intoleransı	Genellikle hafif gastrointestinal semptomlarla (diyare, bulantı vb) kendini gösteren kolşisin intoleransı yaygın izlenmektedir ve etkin dozlara ulaşılmasını engelleyebilir. Dozu sınırlayan toksisite ise nadirdir, ancak persistan diyare, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, lökopeni, azospermi, nöromiyopati gibi ciddi bulgulara neden olabilir.
Yaşam kalitesi	Aktif hastalık ve kolşisin intoleransı yaşam kalitesini etkilemektedir.

Klinik merkezler arasında tedavi açısından farklılıklar olduğu izlenmiş ve bu farklılıkların ortadan kaldırılması amacıyla EULAR tarafından AAA için tedavi önerileri oluşturulmuştur. Tablo 2.8’de bu öneriler özetlenmiştir (Özen ve ark., 2016).

Tablo 2.8. Ailevi Akdeniz Ateşinde EULAR tedavi önerileri

No	Öneri
1	AAA bu hastalıkta tecrübesi olan bir hekim tarafından tanınmalı ve tedavi edilmelidir
2	AAA’da tedavinin ana hedefi atakların tam olarak kontrol altına alınması ve ataklar arasındaki subklinik inflamasyonun en aza indirilmesidir.
3	Tanı koyulur koyulmaz kolşisin tedavisi başlanmalıdır
4	Kolşisin dozu tek veya bölünmüş dozlarda olabilir, hastanın uyumuna veya toleransına göre karar verilir
5	Atakların veya subklinik inflamasyonun devam etmesi doz arttırımı için bir endikasyondur
6	Maksimum tolere edilebilir kolşisin dozuna yanıt vermeyen hastalar kolşisin dirençli kabul edilir ve bu hastalarda alternatif biyolojik tedaviler endikedir.
7	AA amiloidozu varlığında AAA tedavisi kolşisin doz arttırımı veya biyolojik tedavilerin eklenmesi ile arttırılmalıdır
8	Fiziksel veya emosyonel stres atakları tetikleyebilir, bu dönemlerde kolşisin dozu geçici bir süre arttırılabilir
9	Altı ayda bir tedavi yanıtı, toksisite ve hasta uyumu gözden geçirilmelidir
10	Kolşisin tedavisi altındaki hastalarda karaciğer enzimleri düzenli olarak takip edilmelidir, karaciğer enzimleri normalin iki katından fazla yükseldiğinde kolşisin dozu azaltılmalı ve diğer olası nedenler araştırılmalıdır
11	Renal fonksiyonları azalmış hastalarda, toksisite riski yüksektir, bu nedenle toksisite bulguları yakından izlenmeli ve kolşisin dozu azaltılmalıdır
12	Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur, yeteri düzeyde incelenmeli, değerlendirilmeli ve önlenmelidir
13	Bir ataktan şüphelenildiğinde her zaman diğer olası nedenler gözden geçirilmelidir. Ataklar sırasında kolşisin dozu aynen devam ettirilmeli, gerektiğinde NSAİİ eklenmelidir.
14	Konsepsiyon, gebelik veya laktasyon sırasında kolşisin tedavisine devam edilmelidir
15	Konsepsiyondan önce erkeklerin kolşisin tedavisine kesmesi gerekmemektedir, ancak kolşisinle ilişkili nadir durumlarda (azospermi, oligospermi) doz azaltımı veya geçici süre kesilmesi dikkate alınabilir
16	Kronik artriti olan AAA hastalarında DMARD, intra-artiküler steroid enjeksiyonları veya biyolojik tedaviler gibi ek tedaviler gerekebilir.
17	Uzamış febril miyalji durumunda glukokortikoidler semptomların kontrolünde etkilidir, diğer tedavi seçenekleri NSAİİ ve IL-1 inhibitörleridir. Egzersizle tetiklenen bacak ağrısında NSAİİ iyi bir seçenektir.
18	Bir hastada beş yıldan uzun süre atak izlenmez ve akut afz reaktanlarında artış gözlenmezse, uzman konsültasyonu sonrasında doz azaltımı ve sonrasında yakın takip önerilebilir.

2.11.2. İnterlökin-1 inhibitörleri

İnterlökin-1 (IL-1) sentezinde pyrinin etkili olması IL-1 inhibitörlerinin tedavideki önemine işaret etmektedir. IL-1 inhibitörleri içerisinde anakinra, rilonasept ve canakinumab AAA hastalarında denenmiştir (Dhimolea, 2010).

Anakinra

IL-1Ra reseptör analogu olan anakinra IL-1 α ile IL-1 β birleşmesini kompetitif olarak inhibe etmektedir. Kolşisin dirençli AAA olgularında anakinranın serozit ataklarını önlediği ve amiloidozun gerilediği ifade edilmiştir. Ayrıca gebelik sırasında güvenli olduğu gösterildiği için kolşisine dirençli kadınlarda anakinra önerilmektedir (Lancieri ve ark., 2023). Anakinranın en yaygın yan etkisi enjeksiyon alanı reaksiyonlarıdır (Ugurlu ve ark., 2021). Genellikle 2-3 hafta içerisinde gerilemektedir, ancak bazen tedavinin durdurulmasını gerektirecek kadar şiddetli olabilir (Özdoğan ve Ugurlu, 2019). Diğer biyolojik tedavilere kıyasla yarı-ömrünün kısa olması anakinrayı daha güvenli yapmaktadır (Cavalli ve Dinarello, 2018).

Rilonasept

Rilonasept çok yüksek afiniteli bir "sitokin tuzağıdır". Haftada bir enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. İlk randomize kontrollü çalışmasında rilonasept AAA ataklarını azaltmıştır ve ciddi bir yan etki izlenmemiştir (Hashkes ve ark., 2012).

Canakinumab

Kolşisin dirençli AAA olgularında FDA onaylı tek anti-sitokin tedavidir. Ayda bir subkutan yolla uygulanmaktadır. Dört hafta boyunca 150-300 mg subkutan dozlarda uygulandığında hastaların %71'inde tam yanıt izlenmiştir. Ancak plaseboya kıyasla canakinumab tedavisinde enfeksiyon sayısında artış görülmüştür. Ciddi enfeksiyon sıklığının ise nadir olduğu belirtilmiştir (7,4/100) (De Benedetti ve ark., 2018).

2.11.3. İnterlökin-6 inhibitörleri

Ataklar sırasında AAA hastalarında IL-6 seviyeleri artış göstermektedir. Akut atak ve remisyonların ayrımında IL-6 kullanışlı bir belirteçtir. Monoklonal IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab AAA tedavisinde kullanıldığında SAA üretimini azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda atak sıklığında azalma sağlamıştır. Ancak AAA olgularında uzun dönem verileri sınırlıdır (Ugurlu ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 22.11.2022 tarih ve E-71522473-050.01.04-194699-377 nolu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hastaların Toplanması

Bu çalışmaya 22.11.2018-22.10.2022 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniğimizde Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak dahil edilmesi planlandı.

G*Power 3.1 ile gerçekleştirilen power analizinde çift yönlü p değeri için, etki genişliği=0,7, alfa hata=0,05, çalışmanın istatistiki gücü (1- β) %95 olduğunda gruplarda 55, toplamda 110 katılımcı olması gerektiği hesaplandı. Çalışmamız olası eksik veriler de dikkate alınarak gruplarda 60, toplamda 120 katılımcı ile gerçekleştirildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış olmak
- 18-70 yaş arasında olmak

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı kişiler
- Gebe ve emziren kadın olmak
- Astma bronşiale olması
- Kronik kalp hastalığı olması
- Karaciğer yetmezliği olması
- Kronik böbrek yetmezliği olması
- Malignite tanısı olması
- Aktif peptik ve duodenal ülser olması
- Kardiyak aritmi ve kalp pili olanlar

- Tiroid operasyonu öyküsü olmak
- Tiroid hastalık öyküsü olup, tiroid hormon replasman tedavisi veya antitiroid tedavi alıyor olmak

3.5. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen AAA hastalarının hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından retrospektif şekilde demografik ve klinik bilgilerine ulaşıldı. Demografik bilgiler içerisinde hastaların yaş ve cinsiyeti elde edildi. Sigara, alkol kullanımı ve komorbid hastalıkları kaydedildi. Eğer yapılmışsa genetik analizlerinin sonuçları değerlendirildi. Hastaların kullandıkları tedaviler ve tedavi dozları kaydedildi. Laboratuvar verileri arasından hemoglobin, beyaz küre sayısı (WBC), platelet sayısı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kan üre azotu (BUN), spot idrarda protein miktarı, fibrinojen, SAA seviyeleri değerlendirildi. Serolojik testler arasından eğer değerlendirilmişse romatoid faktör (RF), siklik sitriline peptid (CCP), anti nükleer antikor (ANA) sonuçları hasta dosyalarından elde edildi.

Tiroid fonksiyon testleri ve oto-immünite belirteçleri arasından tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3 (fT3), serbest T4 (fT4), tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), anti-tiroglobulin seviyeleri veya varlığı değerlendirildi. AAA olgularında tiroid otoimmünitesi sıklığının gösterilebilmesi için Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurmuş, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir kronik hastalığı olmayan 60 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Hastalara benzer şekilde kontrol grubundaki tüm katılımcıların da demografik ve laboratuvar verileri değerlendirildi.

AAA hastalarında hastalık ciddiyet skoru, atak sıklığı, vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilen genel ağrı düzeyi, Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi (FACIT) skoru, tanı yaşı, ilk semptomların görüldüğü yaş ve hastalık süresi değerlendirilerek analizlere dahil edildi.

3.6. Çalışmada Kullanılan Test ve Ölçekler

3.6.1. Kronik hastalık tedavisinin işlevsel değerlendirmesi (FACIT)

Webster ve ark (Webster et al., 2003) tarafından 2003 yılında kronik hastalıkların tedavisi sırasındaki sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Çok geniş olması nedeniyle sonraki yıllarda kronik hastalıklarla ilişkili yorgunluğun değerlendirilmesine yönelik FACIT-yorgunluk ölçeği (FACIT-F) uyarlanmıştır. FACIT-F ölçeği 13 sorudan oluşmakta, her madde 0-4 arasında bir Likert ölçeği ile derecelendirilmektedir. Yedinci ve sekizinci maddeler ters maddeler olup skorlaması ters yapılmaktadır. Total skor 0-52 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar daha fazla yorgunluğa ve daha düşük yaşam kalitesine işaret etmektedir (Loftus et al., 2023). 2018 yılında Çınar ve ark (Çınar and Yava 2018) tarafından FACIT-F ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. FACIT-F ölçeği

Madde		Hiç	Çok az	Biraz	Oldukça	Çok fazla
		0	1	2	3	4
1	Kendimi bitkin hissediyorum					
2	Kendimi halsiz hissediyorum					
3	Kendimi yorgun hissediyorum					
4	Kendimi tükenmiş hissediyorum					
5	Yorgun olduğum için bazı şeylere başlamakta güçlük çekiyorum					
6	Yorgun olduğum için başladığım işleri bitirmekte güçlük çekiyorum					
7	Enerjim var					
8	Her zamanki işlerimi yapabiliyorum					
9	Gündüzleri uyuma ihtiyacı hissediyorum					
10	Yemek yiyemeyecek kadar yorgunum					
11	Günlük işlerimde yardıma ihtiyaç duyuyorum					
12	Yapmak istediğim şeyleri yorgunluktan yapamadığım için kızıyorum					
13	Yorgun olduğum için sosyal faaliyetlerimi kısıtlamam gerekiyor					

3.6.2. Vizüel analog skala (VAS)

Hastaların genel ağrı (global) değerlendirmesi 0-10 arasında bir ölçekte Vizüel analog skala (VAS) kullanılarak yapılmıştı. Bu skalada “0”; hiç ağrının olmamasına, “10” ise dayanılamayacak en şiddetli ağrıya işaret etmekteydi. Global VAS skorunun

0-2 arasında olması hafif, 3-6 arasında olması orta, 6'nın üzerinde olması ise şiddetli ağrı olarak dikkate alındı.

3.6.3. AAA-yaşam kalitesi ölçeği

Unal-Ulutatar ve ark (Unal-Ulutatar and Duruoaz 2021) tarafından 2021 yılında geliştirilmiştir. 123 AAA hastasında geliştirilen AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeğinin SF-36, EUROHIS gibi yaşam kalitesi ölçekleri ve Beck Depresyon Skalası, Jenkins Uyku Skalası ve Sağlık Değerlendirme Anketi ile yakın korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı zamanda ölçek skorlarının hastalık şiddeti ve atak sıklığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. 20 maddeden oluşan anket “0”; tamamen, “1”; çoğunlukla, “2”; orta düzeyde, “3”; çok az, “4”; nadiren şeklinde skorlanmaktadır. Total skor 0-80 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar yaşam kalitesinin daha çok etkilendiğine işaret etmektedir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği

	Tamamen	Çoğunlukla	Orta düzeyde	Çok az	Nadiren
	0	1	2	3	4
1	Gece yeterli saat uyuma				
2	Sabah dinlenmiş olarak uyanma				
3	Alışveriş poşetlerini taşıma				
4	Uzun süre ayakta sabit durma				
5	Evde kendi sorumluluğunuzda olan işleri yapma				
6	Başladığınız günlük ev işlerinizi vaktinde bitirme				
7	Arkadaş toplantılarına gitme				
8	Başkalarının planlarına katılma				
9	Gerektiğinde kısa mesafe koşma				
10	Birkaç sokak mesafeyi yürüme				
11	Arkadaşları ziyaret etme				
12	Sokakta dolaşma, gezintiye çıkma				
13	Birkaç kat merdiven inip çıkma				
14	Ailenizden gereksiniminiz olan desteği alma				
15	Arkadaşlarınızdan gereksiniminiz olan desteği alma				
16	Yardım almadan günlük işlerinizi yapma				
17	Geleceğe umutla bakma				
18	Yerdeki bir şeyi almak için öne eğilme				
19	Yüksek bir yerdeki bir şeye uzanma ve alma				
20	Yeni şeyler öğrenme				

3.6.4. Hastalık ciddiyet skoru

Pras ve ark (Pras ve ark., 1998) tarafından geliştirilen Hastalık Ciddiyet Skoru (Disease Severity Score) 6 madde ile hesaplanmaktadır: Hastalık başlangıç yaşı, kolşisin dozu, bir aydaki atak sayısı, artrit varlığı, erizipel benzeri döküntü ve amiloidoz varlığı. Hastalık Ciddiyet Skoru 0-22 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar yüksek hastalık şiddetine işaret etmektedir. Total skorun 10 ve üzerinde olması ağır hastalık şiddetine, 6-10 arasında olması orta hastalık şiddetine, 5 ve altında olması ise hafif hastalık şiddetine işaret etmektedir (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Hastalık Ciddiyet Skoru

Madde		Skor
Hastalık başlangıç yaşı	20 yaş üstü	0
	11-20 yaş arası	1
	5-10 yaş arası	2
	5 yaş altı	3
Atak sıklığı (ay)	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit şiddeti	Uzamış artrit	3
	Akut eklem tutulumu	2
Erizipel benzeri döküntü	(+)	2
Amiloidoz	(+)	3
Günlük kolşisin dozu	<1 mg	1
	1-15, mg	2
	2 mg	3
	>2 mg	4
Fenotip II şeklinde başlangıç	(+)	4

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-

kare analizi” ve Fisher’s Exact test” kullanıldı. Korelasyon analizlerinde “Pearson ve Spearman koreasyon testleri” kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

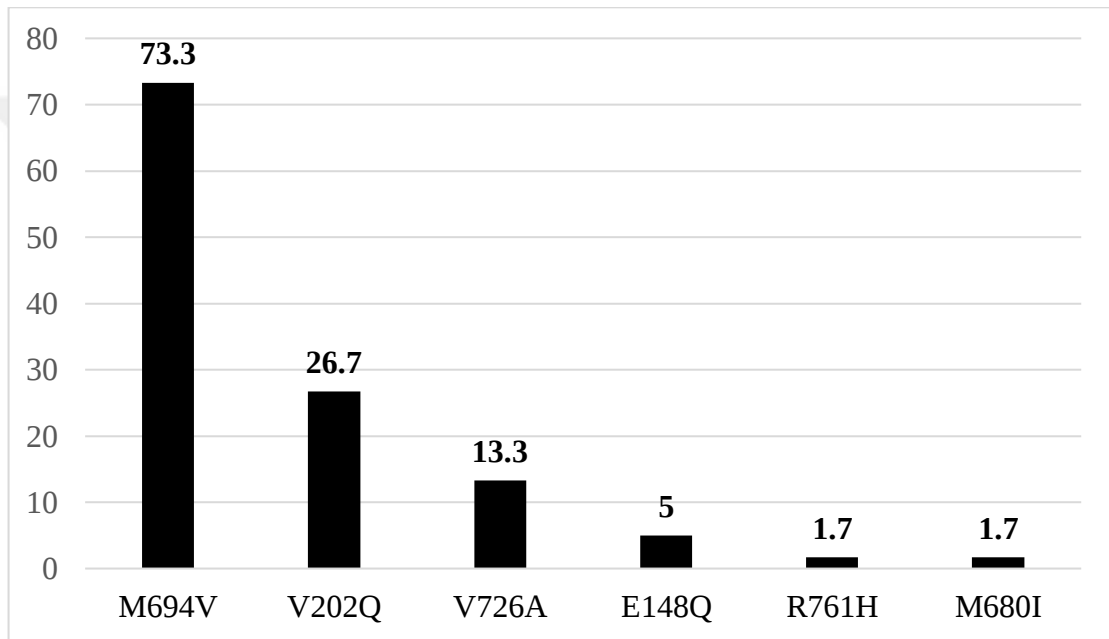
Çalışmaya dahil edilen 120 hasta (60 AAA, 60 kontrol) yaş ortalaması $38,5 \pm 13,0$ idi (18-67 yaş). Çalışma grubunun %64,2'si kadın, %35,8'i erkekti. Yaklaşık üçte birinde ek hastalık mevcuttu. En yaygın ek hastalıklar HT (%11,7), DM (%7,5) ve osteoporozdu (%5,0). Çalışma grubunun %73,3'ünde USG tetkiki mevcuttu. USG sonucu %48,3'ünde normal, %15'inde tiroidit, %10'unda nodül şeklinde raporlanmıştı. Tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar sonuçları Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Total (n=120)	AAA (n=60)	Kontrol (n=60)
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)
Yaş*	$38,5 \pm 13,0$	$39,6 \pm 12,3$	$37,4 \pm 13,7$
Cinsiyet			
Kadın	77 (64,2)	39 (65,0)	38 (63,3)
Erkek	43 (35,8)	21 (35,0)	22 (36,7)
Ek hastalık varlığı	39 (32,5)	23 (38,3)	16 (26,7)
HT	14 (11,7)	7 (11,7)	7 (11,7)
DM	9 (7,5)	7 (11,7)	2 (3,3)
Osteoporoz	6 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)
FMS	4 (3,3)	4 (6,7)	0
SpA	2 (1,7)	2 (3,3)	0
Sjögren	1 (0,8)	1 (1,7)	0
Diğer	14 (11,7)	7 (11,7)	7 (11,7)
Laboratuvar			
Hemoglobin (mg/dl)	$13,3 \pm 1,6$	$13,3 \pm 1,7$	$13,4 \pm 1,5$
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	$7,2 \pm 1,8$	$7,4 \pm 1,7$	$7,0 \pm 1,9$
PLT ($10^3/\mu\text{l}$)	264 ± 61	259 ± 63	270 ± 59
CRP (mg/dl)**	3,5 (0,4-36,3)	13,1 (0,5-36,3)	3,2 (0,4-9,9)
ESH (mm/saat)**	9 (2-63)	9 (2-50)	6,5 (2-63)
ALT (U/l)	$23,0 \pm 13,1$	$26,0 \pm 14,5$	$20,1 \pm 11,0$
AST(U/l)	$22,1 \pm 8,1$	$24,4 \pm 9,7$	$19,9 \pm 5,5$
Kreatinin (mg/dl)	$0,71 \pm 0,15$	$0,70 \pm 0,16$	$0,71 \pm 0,14$
GFR (mL/min/1.73 m ²)	111 ± 18	111 ± 19	112 ± 16
BUN (mg/dl)	$24,1 \pm 6,7$	$23,4 \pm 6,8$	$24,9 \pm 6,5$
USG (+)	88 (73,3)	60 (100,0)	28 (46,7)
Normal	58 (48,3)	33 (55,0)	25 (89,3)
Tiroidit	18 (15,0)	16 (26,7)	2 (7,1)
Nodül	12 (10,0)	11 (18,3)	1 (3,6)

*Ortalama $\pm$ SD, ** Median (min-max), HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, FMS; fibromiyalji sendromu, SpA; spondiloartropati, WBC; beyaz küre sayısı, PLT; platelet, CRP; C reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, BUN; kan üre azotu, USG; ultrasonografi, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi

AAA hastalarının tanımlayıcı özellikleri değerlendirildi. Ortalama tanı yaşı $26,6 \pm 10,7$, semptom başlama yaşı $11,9 \pm 6,1$ idi, hastalık süresi ise $13,0 \pm 8,0$ yıld. Ortalama fibrinojen seviyesi 267 ± 45 mg/dl, spot idrarda protein miktarı 101 ± 53 mg/dl, median SAA seviyesi ise 3,6 mg/l idi. Olguların serolojik değerlendirmesinde %78,3'ünde RF, %65'inde CCP, %38,3'ünde ANA varlığı izlendi. Genetik analizlerde, en sık izlenen mutasyonlar M694V (%73,3), V202Q (%26,7) ve V726A (%13,3) idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların genetik analiz sonuçlarında izlenen mutasyon oranları

Olguların %21,7'sinde apendektomi öyküsü mevcuttu. Hastaların tamamı kolşisin kullanırken, 1 hasta beraberinde anti-TNF, 1 hasta ise kanakinumab kullanmaktaydı. Hastaların ortalama kolşisin dozu $1,26 \pm 0,43$ mg idi (0,5-2,0 mg aralığında). %11,7'si (n=6) günlük 0,5 mg, %36,7'si (n=22) 1,0 mg, %38,3'ü (n=23) 1,5 mg, %13,3'ü (n=8) ise 2,0 mg almaktaydı. Kolşisin pozolojisi %11,7'si 1x1, %36,7'sinde 2x1, %38,3'ünde 3x1, %10'unda 2x2, %3,3'ünde 4x1 şeklindeydi. Atak sıklığı hastaların %13,3'ünde (n=8) ayda bir, %35'inde (n=21) üç ayda bir, %36,7'sinde (n=22) altı ayda bir, %10'unda (n=6) on iki ayda bir idi. %5'inde (n=3) ise son iki sene içerisinde atak izlenmemişti. Hastalık Ciddiyet Skoru ortalaması 6,8

$\pm 1,7$ idi. Hastalık Ciddiyet Skoru'na göre olguların %25'inde hastalık şiddeti hafif, %65'inde orta şiddetli, %10'unda ağır idi. Ortalama VAS atak skoru $7,9 \pm 1,5$ idi. Atak sırasındaki VAS skoruna göre %28,3'ünde orta şiddetli, %71,7'sinde ağır şiddetli ağrı mevcuttu. Ortalama FACIT-F skoru $24,7 \pm 10,1$, AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği skoru ise $26,5 \pm 14,3$ idi. Tablo 4.2'de AAA hastalarının tanımlayıcı ve klinik özellikleri gösterildi.

Tablo 4.2. Hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Özellik (n=60)	Sayı (yüzde)
Tanı yaşı	$26,6 \pm 10,7$
Semptom yaşı	$11,9 \pm 6,1$
Hastalık süresi (yıl)	$13,0 \pm 8,0$
Laboratuvar	
Fibrinojen (mg/dl)*	267 ± 45
Spot idrarda protein/kreatin (mg/dl)*	101 ± 53
SAA (mg/l)**	3,6 (1,0-55,0)
Seroloji	
RF (+)	47 (78,3)
CCP (+)	39 (65,0)
ANA (+)	23 (38,3)
Genetik analiz	
M694V	44 (73,3)
V202Q	16 (26,7)
V726A	8 (13,3)
E148Q	3 (5,0)
R761H	1 (1,7)
M680I	1 (1,7)
Apendektomi öyküsü	13 (21,7)
Tedavi	
Kolşisin	60 (100,0)
Anti-TNF	1 (1,7)
Kanakinumab	1 (1,7)
Kolşisin dozu (mg)*	$1,26 \pm 0,43$
Hastalık Ciddiyet Skoru*	$6,8 \pm 1,7$
Hafif	15 (25,0)
Orta	39 (65,0)
Ağır	6 (10,0)
VAS atak *	$7,9 \pm 1,5$
FACIT-F*	$24,7 \pm 10,1$
AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği*	$26,5 \pm 14,3$

*Ortalama $\pm$ SD, ** Median (min-max), SAA; serum amiloid A, RF; romatoid faktör, anti-CCP, anti-siklik sitriline peptit, ANA; anti-nükleer antikor, VAS; vizüel analog skala, FACIT-F; Kronik Hastalık Tedavisinin İşlevsel Değerlendirmesi-Yorgunluk, TNF; tümör nekrozis faktör, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi

Çalışma grubunun tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. TSH seviyesi %3,3'ünde düşük seviyede idi. Diğerlerinde TSH seviyesi normal referans aralığındaydı.

ft3seviyesi çalışma grubunun %8,3'ünde düşük, %1,7'sinde yüksek seviyedeydi. ft4 seviyesi ise %5'inde düşük, %0,8'inde yüksek seviyedeydi. Anti-TPO seviyesi %10'unda, anti-tiroglobulin seviyesi ise %5'inde yüksek seviyedeydi. Anti-TPO ve tiroglobulin birlikte düşünüldüğünde, çalışma grubunun %13,3'ünde tiroid otoimmünitesi mevcuttu. Tablo 4.3'te tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto-antikor seviyeleri gösterildi.

Tablo 4.3. Çalışma grubunun tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoimmünite göstergelerinin dağılımı

Özellik	Total (n=120)	AAA (n=60)	Kontrol (n=60)
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)
TSH(mIU/l)*	2,13 ± 1,95	2,21 ± 1,19	2,05 ± 0,99
Düşük	0	0	0
Normal	116 (96,7)	56 (93,3)	60 (100,0)
Yüksek	4 (3,3)	4 (6,7)	0
ft3(mIU/l)*	3,18 ± 0,58	3,34 ± 0,59	3,02 ± 0,53
Düşük	10 (8,3)	4 (6,7)	6 (10,0)
Normal	108 (90,0)	55 (91,7)	53 (88,3)
Yüksek	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
ft4(mIU/l)*	1,13 ± 0,16	1,09 ± 0,15	1,17 ± 0,17
Düşük	6 (5,0)	6 (10,0)	0
Normal	113 (94,2)	54 (90,0)	59 (98,3)
Yüksek	1 (0,8)	0	1 (1,7)
Anti-TPO(IU/ml)**	28 (0,1-456)	29,2 (0,1-456)	11,2 (0,2-83)
Normal	108 (90,0)	50 (83,3)	58 (96,7)
Yüksek	12 (10,0)	10 (16,7)	2 (3,3)
Anti-tiroglobulin(IU/ml)**	1,3 (0,4-25,0)	1,7 (0,4-25,0)	1,3 (0,4-2,3)
Normal	114 (95,0)	54 (90,0)	60 (100,0)
Yüksek	6 (5,0)	6 (10,0)	0
Tiroid otoimmünitesi			
Var	16 (13,3)	14 (23,3)	2 (3,3)
Yok	104 (86,7)	46 (76,7)	58 (96,7)

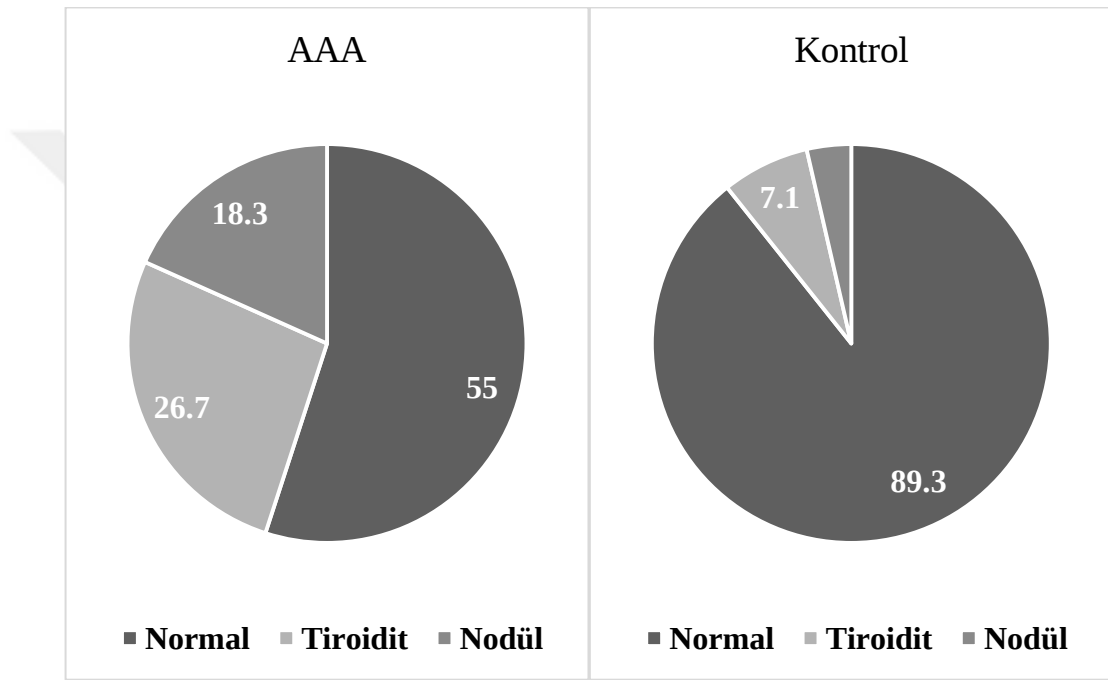
*Ortalama ± SD, ** Median (min-max), TSH; tiroid stimulan hormon, ft3; serbest triiyodotironin, ft4; serbest tiroksin, TPO; tiroid peroksidaz, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi

4.2. Gruplar Arası Analizler

Gruplar arasında tanımlayıcı özellikler karşılaştırıldı. AAA grubunun yaş ortalaması $39,6 \pm 12,3$, kontrol grubunun ise $37,4 \pm 13,7$ yıl idi. Kadın/erkek oranı AAA grubunda 1,8/1, kontrol grubunda ise 1,7/1 idi. AAA ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık izlenmedi. AAA grubunun %38,3'ünde, kontrol grubunun ise %26,7'sinde ek hastalık mevcuttu. Ek hastalık sıklığı gruplar arasında benzerdi. Laboratuvar testleri arasından CRP ($p<0,001$), ESH ($p=0,038$),

AST ($p=0,015$) ve ALT ($p=0,002$) seviyeleri AAA grubunda kontrol grubundan daha yüksekti.

AAA grubunun tamamında tiroid USG tetkiki mevcutken, kontrol grubunun %46,7'sinde mevcuttu. Tiroid USG sonucunda göre AAA grubunun %55'i normal, %26,7'si tiroidit, %18,3'ünde nodül tespit edilmişti. Bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla %89,3, %7,1 ve %3,6 idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. AAA ve kontrol gruplarında USG tetkik sonuçlarının dağılımı

AAA grubunda tiroidit ($p=0,034$) sıklığı kontrol grubundan daha fazlaydı. Ancak gruplar arasında nodül sıklığındaki fark anlamlılık sınırına ($p=0,094$) ulaşmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin analizi

Özellik	AAA (n=60)	Kontrol (n=60)	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Yaş*	39,6 ± 12,3	37,4 ± 13,7	0,348 [†]
Cinsiyet			0,849 ^{††}
Kadın	39 (65,0)	38 (63,3)	
Erkek	21 (35,0)	22 (36,7)	
Ek hastalık varlığı	23 (38,3)	16 (26,7)	0,172 ^{††}
HT	7 (11,7)	7 (11,7)	
DM	7 (11,7)	2 (3,3)	
Osteoporoz	3 (5,0)	3 (5,0)	
FMS	4 (6,7)	0	
SpA	2 (3,3)	0	
Sjögren	1 (1,7)	0	
Diğer	7 (11,7)	7 (11,7)	
Laboratuvar			
Hemoglobin (mg/dl)	13,3 ± 1,7	13,4 ± 1,5	0,818 [†]
WBC (10 ³ /µl)	7,4 ± 1,7	7,0 ± 1,9	0,241 [†]
PLT (10 ³ /µl)	259 ± 63	270 ± 59	0,321 [†]
CRP (mg/dl)**	13,1 (0,5-36,3)	3,2 (0,4-9,9)	<0,001 ^{†††}
ESH (mm/saat)**	9 (2-50)	6,5 (2-63)	0,038 ^{†††}
ALT (U/l)	26,0 ± 14,5	20,1 ± 11,0	0,015 [†]
AST(U/l)	24,4 ± 9,7	19,9 ± 5,5	0,002 [†]
Kreatinin (mg/dl)	0,70 ± 0,16	0,71 ± 0,14	0,708 [†]
GFR (mL/min/1.73 m ²)	111 ± 19	112 ± 16	0,610 [†]
BUN (mg/dl)	23,4 ± 6,8	24,9 ± 6,5	0,225 [†]
USG (+)	60 (100,0)	28 (46,7)	
Normal	33 (55,0)	25 (89,3)	0,002 ^{††}
Tiroidit	16 (26,7)	2 (7,1)	0,034 ^{††}
Nodül	11 (18,3)	1 (3,6)	0,094 ^{††}

*Ortalama ± SD, ** Median (min-max)

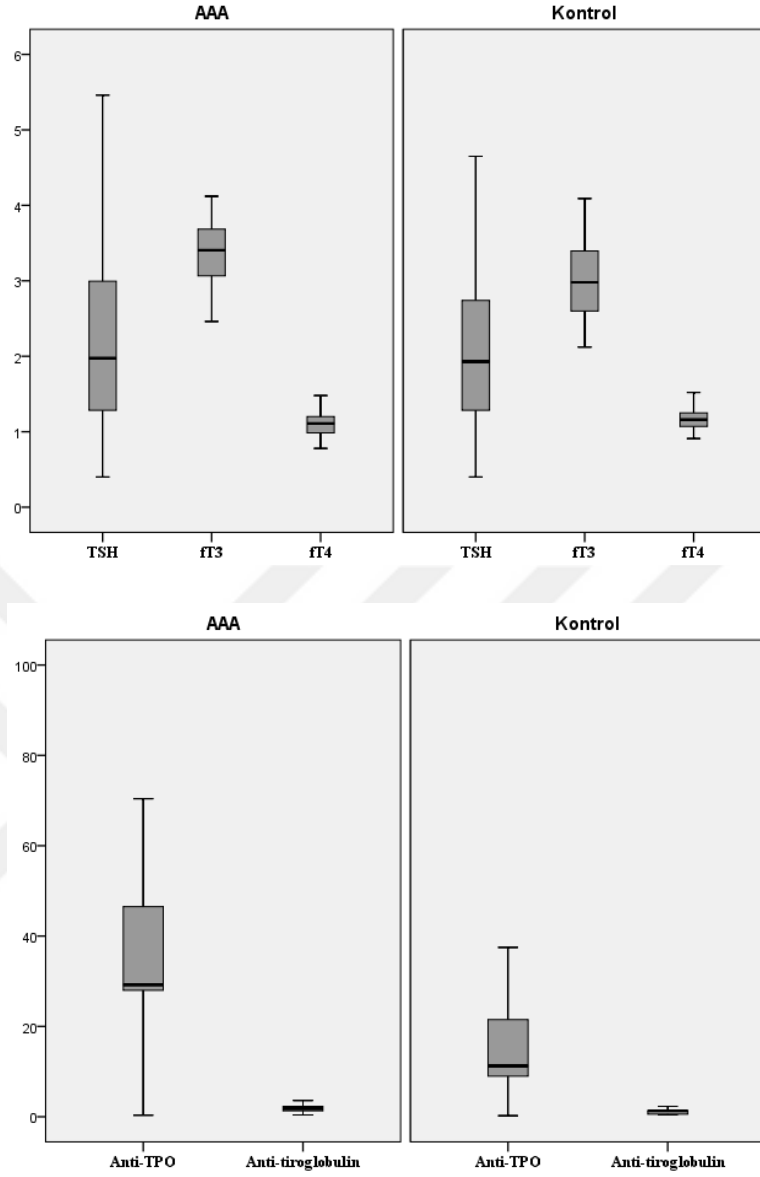
[†]HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, FMS; fibromiyalji sendromu, SpA; spondiloartropati, WBC; beyaz küre sayısı, PLT; platelet, CRP; C reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, BUN; kan üre azotu, USG; ultrasonografi, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi, [†]Student t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Mann Whitney U

Gruplar arasında tiroid fonksiyon testleri ve oto-antikor seviyeleri karşılaştırıldı. AAA grubunun ft3 (p=0,003), anti-TPO (p<0,001) ve anti-tiroglobulin (p<0,001) seviyesi kontrol grubundan daha yüksek, ft4 (p=0,007) seviyesi ise daha düşüktü (Şekil 4.3). Ek olarak anti-TPO (p=0,015) ve anti-tiroglobulin (p=0,027) pozitifliği AAA olgularından kontrol grubundan daha yaygındı. AAA grubunun %23,3'ünde, kontrol grubunun %3,3'ünün tiroid otoimmünitesi mevcuttu. Bununla birlikte TSH seviyesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplar arasında tiroid fonksiyon testleri ve otoimmünite göstergelerinin analizi

Özellik	AAA (n=60)	Kontrol (n=60)	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
TSH(mIU/l)*	2,21 ± 1,19	2,05 ± 0,99	0,420 [†]
Düşük	0	0	
Normal	56 (93,3)	60 (100,0)	0,119 ^{††}
Yüksek	4 (6,7)	0	
fT3(mIU/l)*	3,34 ± 0,59	3,02 ± 0,53	0,003[†]
Düşük	4 (6,7)	6 (10,0)	
Normal	55 (91,7)	53 (88,3)	0,804 ^{††}
Yüksek	1 (1,7)	1 (1,7)	
fT4(mIU/l)*	1,09 ± 0,15	1,17 ± 0,17	0,007[†]
Düşük	6 (10,0)	0	
Normal	54 (90,0)	59 (98,3)	0,027^{††}
Yüksek	0	1 (1,7)	
Anti-TPO(IU/ml)**	29,2 (0,1-456)	11,2 (0,2-83)	<0,001
Normal	50 (83,3)	58 (96,7)	0,015^{††}
Yüksek	10 (16,7)	2 (3,3)	
Anti-tiroglobulin(IU/ml)**	1,7 (0,4-25,0)	1,3 (0,4-2,3)	<0,001
Normal	54 (90,0)	60 (100,0)	0,027^{†††}
Yüksek	6 (10,0)	0	
Tiroid otoimmünitesi			0,001^{††}
Var	14 (23,3)	2 (3,3)	
Yok	46 (76,7)	58 (96,7)	

*Ortalama ± SD, ** Median (min-max), TSH; tiroid stimulan hormon, fT3; serbest triiyodotironin, fT4; serbest tiroksin, TPO; tiroid peroksidaz, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi, [†]Student t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Mann Whitney U, ^{††††}Fisher Exact test



Şekil 4.3. AAA ve kontrol grubunda TSH, fT3, fT4, anti-TPO ve anti-tiroglobulin seviyelerinin karşılaştırılması

AAA olgularında anti-TPO veya anti-tiroglobulin seviyesi yüksek olan olgular tiroid otoimmünitesi (n=14) şeklinde sınıflandırıldı. Tiroid otoimmünitesi varlığına göre hastaların tanımlayıcı özellikleri analiz edildi. Ancak gruplar arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı ve laboratuvar sonuçları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Tiroid otoimmünitesi olanların USG sonucu %42,9 tiroidit, %21,4 nodül şeklinde izlenirken, tiroid otoimmünitesi olmayanların USG sonucu %21,7'sinde tiroidit,

%17,4'ünde nodül şeklindeydi. Ancak gruplar arasındaki farklılık anlamlılık sınırına ulaşamadı. Hasta sayısının az olması istatistiki gücü sınırlandırmaktaydı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. AAA hastalarında tiroid otoimmünitesine göre hastaların tanımlayıcı özelliklerinin analizi

Özellik	Tiroid otoimmünitesi (+) (n=14)	Tiroid otoimmünitesi (-) (n=46)	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Yaş*	37,6 ± 13,7	40,2 ± 12,0	0,490 [†]
Cinsiyet			0,565 ^{††}
Kadın	10 (71,4)	29 (63,0)	
Erkek	4 (28,6)	17 (37,0)	
Ek hastalık varlığı	7 (50,0)	16 (34,8)	0,305 ^{††}
HT	1 (7,1)	6 (13,0)	
DM	2 (14,3)	5 (10,9)	
Osteoporoz	2 (14,3)	1 (2,2)	
FMS	0	4 (8,7)	
SpA	2 (14,3)	0	
Sjögren	1 (7,1)	0	
Diğer	2 (14,3)	5 (10,9)	
Laboratuvar			
Hemoglobin (mg/dl)*	13,1 ± 1,3	13,3 ± 1,8	0,656 [†]
WBC (10 ³ /µl)*	7,1 ± 1,6	7,5 ± 1,7	0,487 [†]
PLT (10 ³ /µl)*	251 ± 50	261 ± 67	0,592 [†]
CRP (mg/dl)**	13,2 (3,1-25,1)	12,4 (0,5-36,3)	0,292 ^{†††}
ESH (mm/saat)**	12 (5-51)	9 (2-59)	0,534 ^{†††}
ALT (U/l)*	20,7 ± 11,7	27,5 ± 15,0	0,126 [†]
AST(U/l)*	21,1 ± 7,0	25,4 ± 10,2	0,151 [†]
Kreatinin (mg/dl)*	0,74 ± 0,15	0,69 ± 0,17	0,328 [†]
GFR (mL/min/1.73 m ²)*	106 ± 23	112 ± 18	0,381 [†]
BUN (mg/dl)*	22,4 ± 7,2	23,7 ± 6,8	0,523 [†]
USG (+)			
Normal	5 (35,7)	28 (60,9)	0,098 ^{††}
Tiroidit	6 (42,9)	10 (21,7)	0,168 ^{††}
Nodül	3 (21,4)	8 (17,4)	0,707 ^{††}

*Ortalama ± SD, ** Median (min-max), HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, FMS; fibromiyalji sendromu, SpA; spondiloartropati, WBC; beyaz küre sayısı, PLT; platelet, CRP; C reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, BUN; kan üre azotu, USG; ultrasonografi, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi, [†]Student t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Mann Whitney U

Tiroid otoimmünitesi varlığına göre hastaların klinik özellikleri analiz edildi. Tiroid otoimmünitesi olanların fibrinojen seviyesi otoimmünite izlenmeyenlerden daha yüksekti (p<0,001). Bununla birlikte gruplar arasında tanı yaşı, semptom başlangıç yaşı, hastalık süresi, seroloji, genetik analiz, apendektomi öyküsü, kolşisin dozu,

Hastalık Ciddiyet Skoru, VAS, FACIT-F ve AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği Skorları açısından farklılık izlenmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. AAA hastalarında tiroid otoimmünitesine göre hastaların klinik özelliklerinin analizi

Özellik	Tiroid otoimmünitesi (+) (n=14)	Tiroid otoimmünitesi (-) (n=46)	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Tanı yaşı*	27,3 ± 13,7	26,4 ± 9,8	0,781 [†]
Semptom yaşı*	10,2 ± 6,0	12,4 ± 6,1	0,246 [†]
Hastalık süresi (yıl)*	10,2 ± 6,2	13,8 ± 8,4	0,148 [†]
Laboratuvar			
Fibrinojen (mg/dl)*	303 ± 52	256 ± 37	<0,001 [†]
Protein/kreatin (mg/dl)*	99 ± 46	102 ± 55	0,885 [†]
SAA (mg/l)**	3,9 (1,0-53,7)	3,6 (1,0-55,0)	0,800 ^{††}
Seroloji			
RF (+)	11 (78,6)	36 (78,3)	0,647 ^{†††}
CCP (+)	11 (78,6)	28 (60,9)	0,340 ^{†††}
ANA (+)	6 (42,9)	17 (37,0)	0,691 ^{††}
Genetik analiz			
M694V	11 (78,6)	33 (71,7)	0,740 ^{†††}
V202Q	4 (28,6)	12 (26,1)	0,552 ^{†††}
V726A	2 (14,3)	6 (13,0)	0,605 ^{†††}
E148Q	1 (7,1)	2 (4,3)	0,556 ^{†††}
R761H	0	1 (2,2)	0,767 ^{†††}
M680I	0	1 (2,2)	0,767 ^{†††}
Apendektomi öyküsü	4 (28,6)	9 (19,6)	0,478 ^{†††}
Kolşisin dozu (mg)*	1,21 ± 0,46	1,28 ± 0,43	0,612 [†]
Hastalık Ciddiyet Skoru*	6,7 ± 2,1	6,8 ± 1,7	0,942 [†]
Hafif	4 (28,6)	11 (23,9)	
Orta	8 (57,1)	31 (67,4)	
Ağır	2 (14,3)	4 (8,7)	
VAS atak *	7,7 ± 1,3	8,0 ± 1,6	0,629 [†]
FACIT-F*	24,2 ± 8,0	24,9 ± 10,7	0,818 [†]
AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği*	29,6 ± 14,5	25,6 ± 14,3	0,363 [†]

*Ortalama ± SD, ** Median (min-max), SAA; serum amiloid A, RF; romatoid faktör, anti-CCP, anti-siklik sitriline peptit, ANA; anti-nükleer antikor, VAS; vizüel analog skala, FACIT-F; Kronik Hastalık Tedavisinin İşlevsel Değerlendirmesi-Yorgunluk, TNF; tümör nekrozis faktör, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi, [†]Student t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Mann Whitney U

4.3. Korelasyon Analizleri

AAA olgularında TSH, fT3 ve fT4 seviyelerinin tanımlayıcı, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analiz edildi. Korelasyon analizinde, fT3 seviyesi ile hemoglobin (p<0,05) ve GFR (p<0,05) seviyesinin pozitif yönde, fT4 seviyesi ile hasta yaşının negatif yönde (p<0,05) korele olduğu izlendi. Diğer analizlerde anlamlı bir korelasyon izlenmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. AAA olgularında TSH, fT3 ve fT4 seviyelerinin tanımlayıcı, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarıyla korelasyonu

	TSH	fT3	fT4
	Rho/r	Rho/r	Rho/r
Yaş	0,050	-0,236	-0,265*
Tanı yaşı	0,158	-0,251	-0,182
Semptom yaşı	0,075	0,033	-0,159
Hastalık süresi	-0,126	-0,065	-0,078
Hemoglobin	-0,175	0,261*	0,253
WBC	0,060	-0,017	0,203
PLT	0,189	0,021	-0,103
CRP	0,098	-0,061	-0,168
ESH	0,143	-0,225	-0,191
ALT	-0,062	0,009	-0,059
AST	-0,121	-0,137	-0,150
Kreatinin	-0,158	-0,046	0,211
GFR	0,062	0,303*	0,044
BUN	-0,136	-0,021	0,039
Fibrinojen	0,213	0,128	0,001
Protein/kreatin	0,086	0,068	0,226
SAA	-0,160	-0,102	0,114
Kolşisin dozu	-0,234	-0,001	-0,058
Hastalık Ciddiyet Skoru	-0,098	0,044	0,249
VAS atak	0,067	0,059	-0,015
FACIT-F	-0,082	-0,097	-0,002
AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği	0,245	-0,037	-0,142

TSH; tiroid stimulan hormon, fT3; serbest triiyodotironin, fT4; serbest tiroksin WBC; beyaz küre sayısı, PLT; platelet, CRP; C reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, BUN; kan üre azotu, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi, SAA; serum amiloid A, VAS; vizüel analog skala, FACIT-F, FACIT-F; Kronik Hastalık Tedavisinin İşlevsel Değerlendirmesi-Yorgunluk, Rho/r; korelasyon katsayıları, Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanıldı

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

AAA olgularında anti-TPO ve tiroglobulin seviyelerinin tanımlayıcı, klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analiz edildi. Korelasyon analizinde, anti-TPO seviyesi ile hastaların yaşı arasında negatif yönde korelasyon izlenirken ($p<0,05$), anti-tiroglobulin seviyesi ile fibrinojen arasında pozitif yönde ($p<0,05$) korelasyon izlendi. Diğer analizlerde anlamlı bir korelasyon izlenmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. AAA olgularında anti-TPO ve anti-tiroglobulin otoantikor seviyelerinin tanımlayıcı, klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla korelasyonu

	Anti-TPO	Anti-tiroglobulin
	Rho/r	Rho/r
Yaş	-0,261*	0,008
Tanı yaşı	-0,143	-0,054
Semptom yaşı	0,042	-0,120
Hastalık süresi	-0,250	0,034
Hemoglobin	-0,079	-0,076
WBC	-0,055	-0,062
PLT	0,129	-0,168
CRP	0,205	0,018
ESH	0,053	0,143
ALT	-0,244	-0,102
AST	-0,143	-0,037
Kreatinin	0,100	0,044
GFR	0,079	-0,033
BUN	-0,044	-0,074
Fibrinojen	0,146	0,279*
Protein/kreatin	0,081	-0,044
SAA	0,042	0,054
Kolşisin dozu	-0,128	-0,054
Hastalık Ciddiyet Skoru	-0,160	0,059
VAS atak	-0,046	-0,071
FACIT-F	0,051	-0,056
AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği	0,057	0,060

TPO; tiroid peroksidaz, WBC; beyaz küre sayısı, PLT; platelet, CRP; C reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, BUN; kan üre azotu, AAA; Ailevi Akdeniz Ateşi, SAA; serum amiloid A, VAS; vizüel analog skala, FACIT-F, FACIT-F; Kronik Hastalık Tedavisinin İşlevsel Değerlendirmesi-Yorgunluk, Rho/r; korelasyon katsayıları, Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanıldı, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Reküren ataklarla karakterize olan AAA ülkemizde yaygın izlenen inflamatuvar bir hastalıktır. AAA olgularında spondiloartropati, Henoch-Schölein purpura, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit ve poliarteritis nodoza sıklığının daha yüksek olması inflamatuvar mekanizmaların ortaklığına işaret etmektedir (Atas ve ark., 2020; Balcı-Peynircioğlu ve ark., 2020; Bouomrani ve ark., 2020; Tufan ve Lachmann, 2020).

Ayrıca inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar benzer özellikler sergilemektedir. Sistemik lupus eritematozis ve Multiple Sklerozis olgularında AAA sıklığının artış göstermesi, hastalığın patogenezinde inflamasyonla birlikte otoimmünitenin de rolü olduğunu düşündürmektedir (Klein ve ark., 2021; Yahalom ve ark., 2011). Diğer taraftan otoimmün tiroid hastalıklarında romatizmal hastalık sıklığının artış gösterdiği ifade edilmiştir (Soy ve ark., 2007).

İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklar AAA olgularında sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda bu nedenle AAA olgularında tiroid otoimmünitesinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda anti-TPO ve anti-tiroglobulin yüksekliğinin AAA olgularında kontrol grubuna kıyasla daha yaygın olduğu dikkat çekmekteydi. Bulgularımız AAA'da tiroid otoimmünitesinin daha yaygın olabileceğini göstermekteydi. AAA olgularında tiroid otoimmünitesi oldukça sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir (Turan ve ark., 2021; Yılmaz ve ark., 2020). Bu çalışmaların çoğu vaka raporlarından oluşmaktadır (Ergul ve ark., 2013; Gulcan ve ark., 2009).

Ülkemizde AAA ile tiroid otoimmünitesi ilk defa 2013 yılında Dikbaş ve ark (Dikbaş ve ark., 2013) tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmada 42 AAA hastası ve 103 kontrol grubu arasında anti-tiroglobulin ve anti-TPO seviyelerinin farklı olduğu, bu nedenle AAA'nın tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Yılmaz ve ark (Yılmaz ve ark., 2020) çalışmasında ise anti-TPO seviyeleri açısından AAA ve kontrol grupları arasında farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Bununla birlikte, gri skala USG değerlendirmede, tiroid bezi heterojenitesinin AAA

olgularında daha yaygın olması sonrasında AAA ile tiroid otoimmünitesinin ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Hasta sayısının az olması anti-TPO seviyelerindeki farklılığın maskelenmesine neden olmuş olabilir. AAA olgu serilerinde komorbiditeleri değerlendiren bir çalışmada tiroid bezi hastalıklarının sıklığı değerlendirilmiştir. Balcı-Peynircioğlu ve ark (Balcı-Peynircioğlu ve ark., 2020) çalışmasında genetik olarak doğrulanmış 2000 AAA hastasında, inflamatuvar hastalıklar arasında juvenil idiopatik artrit ve seronegatif spondiloartropati sıklığının genel popülasyon verilerinin üzerinde olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak, çalışmada, 10 hastada hipotiroidizm, 3 hastada hipertirodizm, 1 hastada tiroid nodülü, 1 hastada tiroidektomi görülmüştür. Bu çalışmada tiroid otoimmünitesi ayrıca değerlendirilmemiştir. Çalışmanın sonucunda AAA olgularında inflamatuvar hastalık sıklığının artış gösterdiği ifade edilmiştir.

Gedalia ve ark (Gedalia ve ark., 1993) çalışmasında 76 AAA hastası çocuğun %19'unda USG ile değerlendirildiğinde tiroid bezinde anormallikler olduğu, 6 hastada hipotiroidizm bulgularının izlendiği ifade edilmiş ve AAA'nın otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdan ise yetişkin hastalarda benzer sonuçlar izlenmişti. Benzer sonuçlar bildirilmesine rağmen, otoimmün hastalıkların yetişkin dönemde daha yaygın olması dikkate alındığında çocuklarda yapılan çalışmaların yetişkinlerdeki geçerliliği sorgulanabilir.

Bu çalışmaların haricinde vaka raporlarında AAA olgularında tiroid otoimmünitesine işaret eden olgular bildirilmiştir. Gulcan ve ark (Gulcan ve ark., 2009) AAA semptomlarıyla başvuran bir hastanın değerlendirmesinde aynı zamanda tiroid fonksiyon testlerinin de bozuk olduğu ve ileri değerlendirme sonrasında tablonun AAA'ya ek olarak Hashimoto tiroiditi ile uyumlu olduğunu bildirmiştir. Her iki hastalıkta TNF- α ve IFG- γ seviyelerinin yükseldiği, bu faktörlerin aynı zamanda tiroid hücrelerinin ölümüne yol açtığı düşünülmüştür. Ergül ve ark (Ergul ve ark., 2013) ise intermitan karın ağrısı, ateş, baş ve göğüs ağrısı ile başvuran 10 yaşında bir kız çocuğunun değerlendirmesinde anti-TPO seviyelerinin de yüksek olduğunu bildirmiştir.

Tiroid otoimmünitesi ile AAA'yı ilişkilendiremeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Turan ve ark (Turan et al., 2021) yaptıkları çalışmada çocuklarda (<18 yaş) 133 FMF

ve 70 sağlıklı kontrolü değerlendirmiştir. Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri ve tiroid USG'leri yapılmıştır. Hastaların %3,7'sinde anti-TPO veya anti-tiroglobulin pozitifliği izlenirken, kontrol grubunda bu oran %1,4 bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı için, çalışmada AAA'nın otoimmün tiroidit ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın çocuk AAA olgularında yapılması sonuçları etkilemiş olabilir. Otoimmün tiroid hastalıkları daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (Ragusa ve ark., 2019). Özellikle 30-50 yaş arasındaki kadınlarda Hashimoto sıklığı daha yüksektir (Mincer 2024). Diğer taraftan AAA tanısı sonrasında otoimmün hastalıkların gelişmesi için belirli bir süre gerekmesi, çocuk olguları değerlendiren çalışmaları sınırlandırmış olabilir. İnflamasyonun AAA patogenezindeki rolü iyi bilinmektedir. İnflamatuvar hastalıklarla aynı zamanda otoimmün hastalıklarla ortak patogenetik özellikler göstermektedir. İnterlökin-1 ve TNF- α seviyeleri gibi inflamatuvar belirteç seviyeleri her iki durumda da artış göstermektedir. Sitokin kaynaklı apoptozis ile AAA olgularında otoimmünite özellikleri gösteren tip 1 DM gelişmektedir (Baş ve ark., 2009).

Tiroid hastalığı riskini arttıracak bir diğer mekanizma ise amiloid birikimidir. Sistemik amiloidozis AAA olgularında tiroid bezini etkileyebilir ve tiroid bezinin fonksiyonlarını bozabilir (Turhan İyidir ve ark., 2012). Bununla birlikte, amiloidozis nadiren tiroid bezini diffüz olarak etkilemektedir. Bayramoğlu ve ark (Bayramoglu ve ark., 2020) çalışmasında AAA hastalarında elastografi ile tiroid bezi değerlendirildiğinde, tiroid bezi sertliğinin kontrol grubuna göre artmış olduğu belirtilmiştir. Gri skala USG'de izlenmeyen bu bulgunun AAA olgularında tiroid bezi gibi dokularda amiloid birikiminin gösterilebileceği ifade edilmiştir (Bayramoglu ve ark., 2020). AAA olgularında tiroid bezinin etkilenmesi amiloid birikimine bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Çalışmamızda TSH seviyeleri açısından farklılık izlenmezken, fT3 ve fT4 seviyelerinin AAA ve kontrol grupları arasında farklı olduğu izlendi. Bulgularımız AAA'nın tiroid fonksiyon testlerini etkilediğine işaret etmekteydi. Sınırlı sayıda çalışmada tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmiş ve tüm çalışmalarda TSH seviyelerinde farklılık izlenmediği bildirilirken, fT3 ve fT4 seviyeleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Yılmaz ve ark (Yılmaz ve ark., 2020) ülkemizde yaptığı çalışmada 30 AAA ve 30 kontrol grubu karşılaştırılmış, gruplar arasında TSH, fT3 ve fT4 seviyelerinin benzer olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise fT3 ve fT4 seviyelerinde farklılık izlenmişti. Tiroid fonksiyon testlerinde farklılık izlenmezken USG görüntülemesinde tiroid bezindeki heterojenite nedeniyle AAA ile otoimmün tiroid hastalıklarının ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Dikbaş ve ark (Dikbas ve ark., 2013) AAA ve kontrol grubu arasında bulgularımıza benzer şekilde TSH seviyelerinde farklılık görmezken, fT3 seviyelerinin farklı olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak fT4 seviyelerinin gruplar arasında benzer düzeyde olduğu ifade edilmiştir. Turan ve ark (Turan ve ark., 2021) çalışmasında AAA ve kontrol grubu arasında TSH, fT3 ve fT4 seviyelerinin farklı olmadığı ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmaya sadece 18 yaşın altındaki çocuklar dahil edilmiştir. Tiroid fonksiyon testleri sağlıklı bireylerde çok sayıda faktörden etkilenmektedir.

Çalışmamızda fT3 ve fT4 seviyelerinin yaş, hemoglobin ve GFR seviyeleriyle korele olduğu görülmüştür. Tiroid hormonları demografik faktörlerden etkilenmektedir. Erkeklerde TSH, fT3 ve fT4 seviyelerinin kadınlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ayrıca TSH için sirkadyen ritme sahip olduğu, farklı saatlerde ölçüldüğünde farklı seviyelerde izlendiği görülmüştür. Geceleri TSH seviyesinin maksimum seviyede olduğu, gündüz ise daha düşük seviyelerde seyrettiği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2023). fT3 ve fT4 seviyeleri gün içerisinde dalgalanma gösterebildiği gibi mevsimsel dalgalanmalar da gösterebilmektedir. Ayrıca iyot eksikliği olan bölgelerde veya yeterli iyot alımı olmayanlarda tiroid fonksiyon test sonuçları farklılık gösterebilmektedir (Yamada ve ark., 2022).

Ek olarak, fT3 ve fT4 seviyeleri tek başına klinik olarak anlamlı bir gösterge olmayabilir (Kluesner, 2018). Hastaların semptomları ile birlikte tiroid fonksiyon testleri birlikte düşünülmelidir. Otoimmün tiroid hastalıklarında TSH, fT3 ve fT4 seviyeleri normalken tiroid otoantikorlarında bir yükselme izlenebilir (Siriwardhane ve ark., 2019). Hashimoto hastalığında anti-TPO seviyeleri diğer tiroid fonksiyon testlerinden önce yükselmektedir. Hastalığın erken dönem tanısı için tiroid antikorları daha duyarlıdır. Çalışmamızda AAA olgularının USG görüntüleme olguların sadece %55'inde normaldi. Yaklaşık dörtte birinde tiroidit görülmüştü. Kontrollerle kıyaslandığında AAA hastalarında tiroidit sıklığının daha yüksek olduğu dikkat

çekmekteydi. Ancak diğer taraftan kontrol grubunda USG tetkiki çok az sayıda hastada planlanmıştı. Çalışmamızın retrospektif dizaynı gereği hastalar USG ile yeniden değerlendirilmedi. Yılmaz ve ark (Yılmaz ve ark., 2020) çalışmasında tiroidit ile uyumlu olan parankimal heterojenitenin ve vaskülarite artışının AAA olgularında kontrollerden daha yaygın olduğunu ifade edilmiştir. Anti-TPO ve anti-tiroglobulin yüksekliklerine ek olarak USG görüntülemeye tiroidit izlenmesi AAA ile tiroid otoimmünitesi ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında USG önemli bir yapıtaşdır. Hipoekojenite, psödonodüller, parankim heterojenitesi otoimmün tiroid hastalıklarında izlenen önemli bulgular arasındadır (Wu ve ark., 2016).

Parankim heterojenitesi diğer bulgulardan daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak TPO seviyeleriyle kıyaslandığında USG bulguları benzer veya daha düşük bir tanısal performans göstermektedir (Guan ve ark., 2019). Diğer taraftan ayırıcı tanı için önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu nedenle tiroid otoimmünitesinde serolojik testler ve USG birlikte değerlendirilmelidir. Yeni USG teknikleri giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Dokuların elastisitesini değerlendiren elastografi tekniği daha önce karaciğer yağlanması gibi durumların non-invazif tanısında kullanılmaktadır (Ozturk ve ark., 2022). Yılmaz ve ark (Yılmaz ve ark., 2020) çalışmasında elastografi ile değerlendirildiğinde AAA olgularında tiroid bezi velosite ve sertlik derecesinin daha yüksek olduğu, bu durumun ise amiloid birikimiyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Ancak yaşla birlikte tiroid bezi sertlik derecesinin değişmesi önemli bir sınırlılıktır.

Çalışmamızda tiroid otoimmünitesi olan hastalarda fibrinojen seviyesinin daha yüksek olduğu izlendi. Ek olarak anti-tiroglobulin seviyesi ile fibrinojen seviyesi arasında bir korelasyon olduğu görüldü. Bulgularımızın AAA şiddetiyle tiroid otoimmünitesinin ilişkili olabileceğine işaret ettiğini düşünmekteyiz. MEFV geninde meydana gelen değişiklikler bağışıklık sisteminde çeşitli değişikliklere neden olmaktadır. Başlıca monosit ve nötrofillerde eksprese edilen bu genin mutasyonu sonucunda IL-1 β , IL-6, IL-18 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin artışı yaşanmaktadır. Bunun sonucunda ise karaciğer CRP, SAA ve fibrinojen üretimi artmaktadır. Bu nedenle CRP, SAA ve fibrinojen seviyelerinin artması hastalık şiddetiyle ilişkili olabilir (Georgin-Lavialle ve ark., 2023). Ancak diğer hastalık

şiddet göstergeleri (Hastalık Ciddiyet Skoru) ile tiroid otoimmünitesinin ilişkili olmaması bu ilişkinin kompleksliğe işaret etmektedir. Hastaların aynı zamanda tedavi altında olması bu ilişkinin kompleksliğini arttırmaktaydı.

Çalışmamızda tiroid otoantikor seviyeleri ile kolşisin dozu, VAS ile değerlendirilen ağrı düzeyi, FACIT-F ve AAA-Yaşam Kalitesi Ölçeği skorlarına göre farklılık göstermediği izlendi. Bu sonuçlar aynı zamanda AAA olgularında tiroid otoimmünitesinin hastaları hafif derecede etkilediğine, klinik olarak belirgin semptomlara yol açmadığına işaret edebilir. Tiroid antikorlarının AAA hastalarının demografik ve klinik özellikleriyle ilişkisi sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Dikbaş ve ark (Dikbas ve ark., 2013) tiroid otoantikorlarıyla abdominal ağrı şiddetini arasında bir korelasyon olmadığını ifade etmiştir. AAA bulguları arasından abdominal ağrı, aile öyküsü, eritem, artrit ve ateşin değerlendirildiği bu çalışmada sadece ateş ile otoantikor seviyeleri ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise bu AAA bulguları değerlendirilmedi.

AAA olguları sıklıkla semptomların başladıktan sonra tanı almamaktadır. Çalışmamızda semptom başlangıç yaşı $11,9 \pm 6,1$ olmasına rağmen, tanı yaşı $26,6 \pm 10,7$ idi. Hastaların önemli bir kısmında tanı gecikmektedir. Erdoğan ve ark (Erdogan ve ark., 2019) tanının ortalama 11 yıl geciktiğini bildirmiştir. Lidar ve ark (Lidar ve ark., 2005) çalışmasında AAA olgularında tanı gecikmesinin altında yatan nedenler değerlendirilmiştir. Hastaların semptomları ihmal etmesi ve hekimlerin AAA farkındalığının olmaması durumunda tanının geciktiği ifade edilmiştir. Eklem tutulumunun abdominal ataklardan önce başlaması AAA'nın sıklıkla akut romatizmal ateş olarak algılanmasına neden olmaktadır. Hastalık başlangıç yaşının erken olması tanı gecikmesini arttırmaktadır (Erdogan ve ark., 2019). Hastalık paterninde bir değişiklik olması veya akrabalarda AAA teşhisinin olması ise tanıdaki gecikmeyi azaltmaktadır. Erdoğan ve ark (Erdogan ve ark., 2019) ise 197 AAA hastası değerlendirilmiş, olguların %84'ünün daha önce yanlış tanı aldığı ifade edilmiştir. AAA özellikle apendisit ile karışmakta ve olgulara gereksiz apendektomi yapılmaktadır.

Çalışmamızda olguların %21,7'sinde apendektomi öyküsü vardı. Erdoğan ve ark (Erdogan ve ark., 2019) çalışmasında en yaygın yanlış tanının apendisit olduğu ve olguların %28'inin cerrahi operasyon geçirdiği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda en yaygın izlenen mutasyonlar arasında sırasıyla M694V, V202Q, V726A yer almaktaydı. M694V diğer mutasyonlara kıyasla oldukça yaygındı (%73,3). Türkiye AAA Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada 1090 hastada en yaygın izlenen mutasyonların M694V, M680I ve V726A olduğu ifade edilmiştir (Turkish FMF Study Group, 2005). Çalışmada M694V'nin oldukça yaygın olduğu, diğer mutasyonların ise daha nadir izlendiği bildirilmiştir.

Çalışmamızın belirli sınırlılıkları vardı. Çalışmamız retrospektif dizaynda olduğu için bu dizaynın tüm sınırlılıklarını içermekteydi. Çalışmamızda AAA olgularında tiroid otoimmünitesi daha yaygın olmasına rağmen, otoimmünitenin AAA nedeniyle ortaya çıktığı söylenememektedir. Nedenselliğin değerlendirilebildiği prospektif çalışmalarla AAA olgularında tiroid otoimmünitesi ilişkisi daha kapsamlı bir şekilde incelenebilir. Hastalar kolşisin gibi antiinflamatuvar tedaviler aldığı için tiroid otoimmünitesinin değerlendirilmesini engellediği düşünülmektedir. Bu nedenle tanı esnasında hastaların tiroid otoimmünitesi ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği, elde edilecek sonuçların ise hastaların takibinde daha kullanışlı olabileceği kanaatindeyiz.

Poliarteritis nodoza, multiple sklerozis gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilen AAA aynı zamanda otoimmün tiroid hastalıklarıyla da ilişkili olabilir. Kontrollere kıyaslandığında AAA olgularında tiroid otoantikorları daha yüksek seviyededir ve tiroid USG'de otoimmün tiroid hastalıklarıyla uyumlu bulgulara daha sık rastlanmaktadır. Tiroid hormon seviyeleri AAA olgularında farklılık gösterebilir, ancak tiroid otoimmünitesinin gösterilmesinde belirgin katkı sağlamayabilir.

Ülkemizde AAA'nın yaygın izlenmesi dikkate alındığında, hastaların otoimmün tiroid antikorlarıyla taranması erken tanı ve tedavi açısından yarar sağlayabilir. Tiroid otoimmünitesi hastaların ağrı, hastalık aktivitesi veya yaşam kalitesi gibi değişkenleriyle yakın ilişki içerisinde olmaması, tiroid otoimmünitesinin klinik önemini sorgulatmaktadır. Yapılacak olan prospektif dizayndaki çalışmalarla AAA

olgularında tanı sırasındaki tiroid otoimmünitesi değerlendirilebilir, AAA tedavisinin otoimmünite üzerindeki etkisi gösterilebilir.



6. KAYNAKLAR

- Abbara, S., Grateau, G., Ducharme-Benard, S., Saadoun, D., Georgin-Lavialle, S. (2019). Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Frontiers in Immunology*, 10, 763.
- Akar, S., Soysal, O., Balci, A., Solmaz, D., Gerdan, V., Onen, F., Tunca, M., Akkoc, N. (2013). High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Research & Therapy*, 15(1), 21.
- Akdogan, A., Calguneri, M., Yavuz, B., Arslan, E. B., Kalyoncu, U., Sahiner L., Karadag, O., Ertenli, I., Kiraz, S., Aytemir, K., Akata, D., Tokgozoglu, L., Oto, A. (2006). Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(11), 351–3.
- Alparslan, Ö., Egeli, B. H., Demirel, Y., Uğurlu, S. (2020). The Prevalence of Familial Mediterranean Fever and Behçet's Disease: A Cross-Sectional Study. *Archives of Rheumatology*, 35(4), 609-613.
- Alsarah, A., Alsara, O., Laird-Fick, H. S. (2017). Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna Journal of Medicine*, 7(4), 158-163.
- Apostolidou, E., Skendros, P., Kambas, K., Mitroulis, I., Konstantinidis, T., Chrysanthopoulou, A., Nakos, K., Tsironidou, V., Koffa, M., Boumpas, D. T., Ritis, K. (2016). Neutrophil extracellular traps regulate IL-1beta-mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 269–77.
- Atas, N., Armagan, B., Bodakci, E., Satis, H., Sari, A. (2020). Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheumatology International*, 40(1), 41–48.
- Balcı-Peynircioğlu, B., Kaya-Akça, Ü., Arıcı, Z. S., Avcı, E., Akkaya-Ulum, Z. Y., Karadağ, Ö., Kalyoncu, U., Bilginer, Y., Yılmaz, E., Özen, S. (2020). Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology*, 59(6), 1372–1380.
- Barakat, M. H., Karnik, A. M., Majeed, H. W., El-Sobki, N., Fenech, F. F. (1986). Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-A study of 175 patients and review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine*, 60(3), 837–847.
- Bashardoust, B., (2015). Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications. *Journal of Nephrotharmacology*, 4(1), 5-8.
- Baş, F., Kabataş-Eryılmaz, S., Günöz, H., Darendeliler, F., Küçükemre, B., Bundak, R., Saka, N. (2009). Type 1 diabetes mellitus associated with autoimmune thyroid disease, celiac disease and familial Mediterranean fever: case report. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 51(2), 183-6.

- Bayramoglu, Z., Koker, O., Kandemirli, S. G., Adaletli, I., Eker, R. (2020). Shear wave elastography of salivary and thyroid glands in pediatric patients with FMF and amyloidosis. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 83(2):92-99.
- Ben-Chetrit, E., Beil, M. (2013). Taxonomy of autoinflammatory diseases: time to consider changing some names. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31(3), 3-5.
- Ben-Chetrit, E., Ben-Chetrit, A., Berkun, Y., Ben-Chetrit, E. (2010). Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care & Research*, 62(2), 143-8.
- Ben-Chetrit, E., Ozdogan, H. (2008). Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(4), 49-51.
- Ben-Chetrit, E., Touitou, I. (2009). Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis & Rheumatology*, 61(10), 1447-53.
- Ben-Chetrit, E., Yazici, H. (2019). Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37(121), 18-22.
- Ben-Zvi, I., Livneh, A. (2011). Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(2), 105-12.
- Bilgin, E., Dizdar, Ö., Güven, D. C., Ceylan, S., Aybi, Ö., Fırlatan, B., Kardaş, R. C., Yıldırım, T., Hayran, M. K., Kalyoncu, U., Özen, S. (2019). Cancer incidence in familial Mediterranean fever patients: a retrospective analysis from central Anatolia. *Rheumatology International*, 39(6), 1045-1051.
- Bilginer, Y., Ozaltin, F., Basaran, C., Duzova, A., Besbas, N., Topaloglu, R., Ozen, S., Bakkaloglu, A. (2008). Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatology International*, 28(12):1211-6.
- Bouomrani, S., Masmoudi, I., Teber, S. B. (2020). Familial Mediterranean fever: What associations to screen for? *Reumatologia*, 58(3):150-154.
- Braun-Falco, M., Ruzicka, T. (2011). Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9(3):232-46.
- Brenner, R., Ben-Zvi, I., Shinar, Y., Liphshitz, I., Silverman, B., Peled, N., Levy, C., Ben-Chetrit, E., Livneh, A., Kivity, S. (2018). Familial Mediterranean Fever and Incidence of Cancer: An Analysis of 8,534 Israeli Patients With 258,803 Person-Years. *Arthritis & Rheumatology*, 70(1), 127-133.
- Cakır, N., Pamuk, Ö. N., Derviş, E., Imeryüz, N., Uslu, H., Benian, Ö., Elelçi, E., Erdem, G., Sarvan, F. O., Senocak, M. (2012). The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology International*, 32(4), 895-908.
- Camus, D., Shinar, Y., Aamar, S., Langevitz, P., Ben-Zvi, I., Livneh, A., Lidar, M. (2012). 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clinical Genetics*, 82(3), 288-91.

Cavalli, G., Dinarello, C. A. (2018). Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1157.

Cerrito, L., Sicignano, L. L., Verrecchia, E., Manna, R. (2015). Epidemiology of FMF worldwide In: Gattorno M, editor. *Familial Mediterranean Fever. Cham:Springer International Publishing*, 81–90.

Chia, E. W., Grainger, R., Harper, J. L. (2008). Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *British Journal of Pharmacology*, 153(6), 1288-95.

Çakan, M., Aktay Ayaz, N., Keskindemirci, G., Karadağ, Ş. G., Tanatar, A., Sönmez, H. E. (2020). Serum amyloid A as a biomarker in differentiating attacks of familial Mediterranean fever from acute febrile infections. *Clinical Rheumatology*, 39(1), 249-53.

Çinar, D., Yava, A. (2018). Validity and reliability of functional assessment of chronic illness treatment-fatigue scale in Turkish patients with type 2 diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(7), 409-417.

Dalbeth, N., Lauterio, T. J., Wolfe, H. R. (2014). Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clinical Therapeutics*, 36(10), 1465-79.

Dasgeb, B., Kornreich, D., McGuinn, K., Okon, L., Brownell, I., Sackett, D. L. (2018). Colchicine: an ancient drug with novel applications. *British Journal of Dermatology*, 178(2), 350-356.

De Benedetti, F., Gattorno, M., Anton, J., Ben-Chetrit, E., Frenkel, J., Hoffman, H. M., Koné-Paut, I., Lachmann, H. J., Ozen, S., Simon, A., Zeff, A., Calvo Penades, I., Moutschen, M., Quartier, P., Kasapcopur, O., Shcherbina, A., Hofer, M., Hashkes P. J., Van der Hilst, J., Hara, R., Bujan-Rivas, S., Constantin, T., Gul, A., Livneh, A., Brogan, P., Cattalini, M., Obici, L., Lheritier, K., Speziale, A., Junge, G. (2018). Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N The New England Journal of Medicine*, 378(20), 1908-1919.

Demir, F., Bolac, G. L., Merter, T., Canbek, S., Dogan, O. A., Demirkol, Y. K., Yildiz, J., Doganay, H. L., Sozeri, B. (2020). The musculoskeletal system manifestations in children with familial Mediterranean fever. *Northern Clinics Of Istanbul*, 7(5), 438-442.

Demirkaya, E., Saglam, C., Turker, T., Koné-Paut, I., Woo, P., Doglio, M., Amaryan G., Frenkel J., Uziel, Y., Insalaco A., Cantarini L., Hofer, M., Boiu, S., Duzova A., Modesto C., Bryant, A., Rigante., Papadopoulou-Alataki, E., Guillaume-Czitrom S., Kuemmerle-Deschner J., Neven, B., Lachmann, H., Martini, A., Ruperto, N., Gattorno, M., Ozen, S. (2016). Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry. *The Journal of Rheumatology*, 43(1), 154-60.

Dhimolea, E. (2010). Canakinumab. *Mabs*, 2(1), 3-13.

Dikbas, O., Soy, M., Bes, C., Ankaralı, H., Bugdayci, G., Zeyrek, A. (2013). Thyroid autoimmunity in patients with Familial Mediterranean Fever: preliminary results. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(22), 3024-30.

- Erdogan, M., Ugurlu, S., Ozdogan, H., Seyahi, E. (2019). Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37(6), 119-124.
- Ergul, A. B., Dursun, I., Torun, Y. A. (2013). Hashimoto's Thyroiditis in a Child with Familial Mediterranean Fever: a Case Report. *Iranian Journal of Pediatrics*, 23(4), 489-490.
- Eshel, G., Vinograd, I., Barr, J., Zemer, D. (1994). Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *British Journal of Surgery*, 81(6), 894-6.
- Eviatar T, Zaks N, Kukuy, O., Livneh, A., Lidar, M. (2013). The effect of pregnancy on disease course in FMF. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 11(1), 63.
- Fonnesu, C., Cerquaglia, C., Giovinale, M., Curigliano, V., Verrecchia, E., De Socio, G., La Regina, M., Gasbarrini, G., Manna, R. (2009). Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*, 76(3), 227-33.
- Garcia-Gonzalez, A., Weisman, M. H. (1992). The arthritis of familial Mediterranean fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 22(3), 139-50.
- Gattorno, M., Hofer, M., Federici, S., Vanoni, F., Bovis, F., Aksentijevich, I., Anton, J., Arostegui, J. I., Barron, K., Ben-Cherit, E., Brogan, P. A., Cantarini, L., Ceccherini, I., De Benedetti, F., Dedeoglu, F., Demirkaya, E., Frenkel, J., Goldbach-Mansky, R., Gul, A., Hentgen, V., Hoffman, H., Kallinich, T., Kone-Paut, I., Kuemmerle-Deschner, J., Lachmann, H. J., Laxer, R. M., Livneh, A., Obici, L., Ozen, S., Rowczenio, D., Russo, R., Shinar, Y., Simon, A., Toplak, N., Touitou, I., Uziel, Y., Van Gijn, M., Foell, D., Garassino, C., Kastner, D., Martini, A., Sormani, M. P., Ruperto, N. (2019). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(8), 1025-1032.
- Gedalia, A., Leiberman, E., Lifshitz, M., HersHKovitz, A., Kuperman O., Gorodischer R. (1993). Thyroid involvement in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Pediatrics*, 32(6), 357-9.
- Gendelman, O., Shapira, R., Tiosano, S., Pras, E., Comaneshter, D., Cohen, A., Amital, H. (2020). Familial Mediterranean fever is associated with increased risk for ischaemic heart disease and mortality-Perspective derived from a large database. *International Journal of Clinical Practice*, 74(5), 13473.
- Georgin-Lavialle, S., Savey, L., Cuisset, L., Boursier, G., Boffa, J. J., Delplanque, M., Bourguiba, R., Monfort, J. B., Touitou, I., Grateau, G., Kone-Paut, I., Hentgen, V. (2023). French protocol for the diagnosis and management of familial Mediterranean fever. *La Revue de medecine interne*, 44(11), 602-16.
- Guan, H., De Moraes, N. S., Stuart J., Ahmadi, S., Marqusee, E., Kim, M. I., Alexander, E. K. (2019). Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology. *European Journal of Endocrinology*, 181(5), 539-544.
- Gulcan, E., Gulcan, A., Koplay, M., Alcelik, A., Korkmaz, U. (2009). Co-existence of Hashimoto's thyroiditis with familial Mediterranean fever: is there a

pathophysiological association between the two diseases? *Clinical and Experimental Immunology*, 156(2), 373-6.

Hashkes, P. J., Spalding, S. J., Giannini, E. H., Huang, B., Johnson, A., Park, G., Barron, K. S., Weisman, M. H., Pashinian, N., Reiff, A. O., Samuels, J., Wright, D. A., Kastner, D. L., Lovell, D. J. (2012). Rilonacept for Colchicine-Resistant or -Intolerant Familial Mediterranean Fever: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 157, 533–41.

Heilig, R., Petr, B. (2018). Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *European Journal of Immunology*, 48(2), 230–238.

Heller, H., Sohar, E., Sherf, L. (1958). Familial Mediterranean Fever. *AMA archives of internal medicine*, 102(1), 50–71.

Herscovici, T., Merlob, P., Stahl, B., Laron-Kenet, T., Klinger, G. (2015). Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeeding Medicine*, 10(2), 92-5.

Jackman, R. W., Rhoads, M. G., Cornwell, E., Kandarian, S. C. (2009). Microtubule-mediated NF-kappaB activation in the TNF-alpha signaling pathway. *Experimental Cell Research*, 315(19), 3242-9.

Karadag, O., Tufan, A., Yazisiz, V., Ureten, K., Yilmaz, S., Cinar, M., Akdogan, A., Erdem, H., Ozturk, M. A., Pay, S., Dinc, A. (2013). The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 33(4), 893-7.

Kilic, A., Varkal, M. A., Durmus, M. S., Yildiz, I., Yildirim, Z. N., Turunc, G., Oguz, F., Sidal, M., Omeroglu, R. E., Emre, S., Yilmaz, Y., Kelesoglu, F. M., Gencay, G. A., Temurhan, S., Aydin, F., Unuvar, E. (2015). Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 13, 59.

Kishida, D., Nakamura, A., Yazaki, M., Tsuchiya-Suzuki, A., Matsuda, M., Ikeda, S. I. (2014). Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Research & Therapy*, 16(5), 439.

Klein, T. L., Tiosano, S., Gilboa, Y., Shoenfeld, Y., Cohen A., Amital, H. (2021). The coexistence of familial Mediterranean fever (FMF) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients - A cross sectional study. *Lupus*, 30(7), 1094-1099.

Kluesner, J. K., Beckman, D. J., Tate, J. M., Beauvais, A. A., Kravchenko, M. I., Wardian, J. L., Graybill, S. D., Colburn, J. A., Folaron, I., True, M. W. (2018). Analysis of current thyroid function test ordering practices. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 24(2), 347-352.

Kucuk, A., Gezer, I. A., Ucar, R., Karahan, A. Y. (2014). Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57(3), 97-104.

Lancieri, M., Bustaffa, M., Palmeri, S., Prigione, I., Penco, F., Papa, R., Volpi, S., Caorsi, R., Gattorno, M. (2023). An Update on Familial Mediterranean Fever. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9584.

- Liantinioti, G., Argyris, A. A., Protogerou, A. D., Vlachoyiannopoulos, P. (2018). The Role of Colchicine in the Treatment of Autoinflammatory Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 24(6), 690-694.
- Lidar, M., Tokov, I., Chetrit, A., Zaks, N., Langevitz, P., Livneh, A. (2005). Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23(3):357-63.
- Lidar, M., Yaqubov, M., Zaks, N., Ben-Horin, S. Langevitz P Livneh A. (2006). The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of Rheumatology*, 33(6), 1089-92.
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Zaks, N., Kees, S., Lidar, T., Migdal, A., Padeh, S., Pras, M. (1997). Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*, 40(10), 1879-85.
- Loftus, E. V. Jr., Ananthakrishnan, A. N., Lee, W. J., Gonzalez, Y. S., Fitzgerald, K. A., Wallace, K., Zhou, W., Litcher-Kelly, L., Ollis, S. B., Su, S., Danese, S. (2023). Content Validity and Psychometric Evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Pharmacoeconomics Open*, 7(5), 823-840.
- Marek-Yagel, D., Berkun, Y., Padeh, S., Abu, A., Reznik-Wolf, H., Livneh, A., Pras, M., Pras, E. (2009). Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*, 60, 1862-6.
- Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A., Tschopp, J. (2006). Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 440(7081), 237-41.
- Merashli, M., Noureldine, M. H. A., Tfayli, Y., Jawad, A., Uthman, I. (2018). Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 18(2), 148-54.
- Ozen, S., Demirkaya, E., Amarian, G., Koné-Paut, I., Polat, A., Woo, P., Uziel, Y., Modesto, C., Finetti, M., Quartier, P., Papadopoulou-Alataki, E., Al-Mayouf, S. M., Fabio, G., Gallizzi, R., Cantarini, L., Frenkel, J., Nielsen, S., Hofer, M., Insalaco, A., Acikel, C., Ozdogan, H., Martini, A., Ruperto, N., Gattorno, M. (2014). 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*, 73(4), 662-7.
- Mincer, D. L., Jialal, I. Hashimoto Thyroiditis. 2023 Jul 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29083758.
- Muchtar, E., Dispenzieri, A., Magen, H., Grogan, M., Mauermann, M., McPhail, E. D., Kurtin, P. J., Leung, N., Buadi, F. K., Dingli, D., Kumar, S. K., Gertz, M. A. (2021). Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *Journal of Internal Medicine*, 289(3), 268-292.
- Ozturk, A., Olson, M. C., Samir, A. E., Venkatesh, S. K. (2022). Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdominal Radiology*, 47(9), 3037-3050.

Özdoğan, H., Ugurlu, S. (2019). Familial Mediterranean Fever. *La Presse Medicale*, 48(1), 61-76.

Özen, S., Aktay, N., Lainka, E., Duzova, A., Bakkaloglu, A., Kallinich, T. (2009). Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(2), 246-8.

Özen, S., Batu, E. D., Demir, S. (2017). Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Frontiers in Immunology*, 8, 253.

Ozen, S., Demirkaya, E., Erer, B., Livneh, A., Ben-Chetrit, E., Giancane, G., Ozdoğan, H., Abu, I., Gattorno, M., Hawkins, P. N., Yuce, S., Kallinich, T., Bilginer, Y., Kastner, D., Carmona, L. (2016). EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(4), 644-51.

Özen, S., Sag, E., Ben-Chetrit, E., Gattorno, M., Gül, A., Hashkes, P. J., Kone-Paut, I., Lachmann, H. J., Tsitsami, E., Twilt, M., Benedetti, F. D., Kuemmerle-Deschner, J. B. (2021). Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology*, 60(8), 3799-3808.

Özen, S. (2018). Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 254-260.

Özkan, E., Ekmekci, O. O., Ozcan, A., Tag, R. T. (1972). A new approach to the treatment of periodic fever. *Medical Bulletin of Istanbul*, 44-9.

Padeh, S., Livneh, A. V., Pras, E., Shinar, Y., Lidar, M., Feld, O., Berkun, Y. (2010). Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *The Journal of Rheumatology*, 37(4), 865-9.

Park, Y. H., Wood, G., Kastner, D. L., Chae, J. J. (2016). Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature Immunology*, 17(8), 914-21.

Petrushkin, H., Stanford, M., Fortune, F., Jawad, A. S. (2016). Clinical Review: Familial Mediterranean Fever-An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocular Immunology and Inflammation*, 24(4), 422-30.

Polat, A., Acikel, C., Sozeri, B., Dursun, I., Kasapcopur, O., Gulez, N., Simsek, D., Saldır, M., Dokurel, I., Poyrazoglu, H., Bakkaloglu, S., Delibas, A., Ekinci, Z., Ayaz, N., A., Kandur, Y., Peru, H., Kurt, Y., G., Polat, S. R., Unsal, E., Makay, B., Gok, F., Ozen, S., Demirkaya, E. (2016). Comparison of the efficacy of once- and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever--a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis Research & Therapy*, 18, 85.

Pras, E., Livneh, A., Balow, J. E., Pras, E., Kastner, D. L., Pras, M., Langevitz, P. (1998). Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics*, 13(75), 216-9.

- Priest, R. J., Nixon, R. K. (1959). Familial recurring polyserositis: a disease entity. *Annals of Internal Medicine*, 51, 1253–74.
- Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L., P., Ferrari, S. M., Antonelli, A. (2019). Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019, 33(6), 101367.
- Reimann, H. A. (1951). Periodic disease. *Medicine*, 30, 219–45.
- Roitman, A., Ben-Zvi, I., Mendel, L., Livneh, A. (2018). Inflammation and cardiovascular disease in familial Mediterranean fever. An analysis of hospital admissions for acute cardiovascular event. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(6), 80-85.
- Salah, S., Hegazy, R., Ammar, R., Sheba, H., Abdelrahman, L. (2014). MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: A cohort study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 12, 5.
- Salehzadeh, F., Azami, A., Motezarre, M., Haghi, N. R., Ahmadabadi, F. (2020). Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: a Genotype-Phenotype Correlation Study. *Open Access Rheumatology*, 12, 15-9.
- Sargsyan, A., Narimanyan, M. (2015). Pulmonary hypertension in familial Mediterranean fever: Consequence or coincidence? *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 13(1), 41.
- Sari, I., Arican, Ö., Can, G., Akdeniz, B., Akar, S., Birlik, M., Tunca, M., Akkoç, N., Güneri, S., Önen, F. (2008). Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2008, 8(4), 271–8.
- Sayarlioglu, H., Erkoc, R., Sayarlioglu, M., Dogan, E., Soyoral, Y. (2006). Successful treatment of nephrotic syndrome due to FMF amyloidosis with azathioprine: report of three Turkish cases. *Rheumatology International*, 27(2), 197-9.
- Schnappauf, O., Chae, J. J., Kastner, D. L., Aksentijevich, I. (2019). The pyrin inflammasome in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 1745.
- Sevoyan, M. K., Sarkisian, T. F., Beglaryan, A. A., Shahsuvaryan, G. R., Armenian, H. K. (2009). Prevention of amyloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: a case-control study in Armenia. *Medical Principles and Practice*, 18(6), 441-6.
- Shinar, Y., Obici, L., Aksentijevich, I., Bennetts, B., Austrup, F., Ceccherini, I., Costa, J. M., De Leener, A., Gattorno, M., Kania, U., Kone-Paut, I., Lezer, S., Livneh, A., Moix, I., Nishikomori, R., Ozen, S., Phylactou, L., Risom, L., Rowczenio, D., Sarkisian, T., Van Gijn, M. E., Witsch-Baumgartner, M., Morris, M., Hoffman, H. M., Touitou, I. (2012). Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(10), 1599–605.
- Siegal, S. (1945). Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of Internal Medicine*, 23, 1-21.

- Siriwardhane, T., Krishna, K., Ranganathan, V., Jayaraman, V., Wang, T., Bei, K., Ashman, S., Rajasekaran, K., Rajasekaran, J. J., Krishnamurthy, H. (2019). Significance of Anti-TPO as an Early Predictive Marker in Thyroid Disease. *Autoimmune Diseases*, 2019, 1684074.
- Slobodnick, A., Shah, B., Krasnokutsky, S., Pillinger, M. H. (2018). Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*, 57, 4-11.
- Slobodnick, A., Shah, B., Pillinger, M. H., Krasnokutsky, S. (2015). Colchicine: old and new. *The American Journal of Medicine*, 128(5), 461-470.
- Sneh, E., Pras, M., Michaeli, D., Shanin, N., Gafni, J. (1977). Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 16(2), 102-6.
- Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., Heller, H. (1967). Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *The American Journal of Medicine*, 43(2), 227-53.
- Soriano, A., Manna, R. (2012). Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmunity Reviews*, 12(1), 31-7.
- Soy, M., Guldiken, S., Arikan, E., Altun, B. U., Tugrul, A. (2007). Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatology International*, 27(6), 575-7.
- Sönmez, H. E., Batu, E. D., Özen, S. (2016). Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of Inflammation Research*, 9, 13-20.
- Touitou, I., Sarkisian, T., Medlej-Hashim, M., Tunca, M., Livneh, A., Cattan, D., Yalçinkaya, F., Özen, S., Majeed, H., Ozdogan, H., Kastner, D., Booth, D., Ben-Chetrit, E., Pugnère, D., Michelon, C., Séguret, F., Gershoni-Baruch, R. (2007). Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*, 56(5), 1706-12.
- Tufan, A., Lachmann, H. J. (2020). Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-2), 1591-1610.
- Tufan, G., Demir, S. (2010). Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatology International*, 30(8), 1089-90.
- Tunca, M., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., Ozen, S., Topaloglu, R., Yilmaz, E., Arici, M., Bakkaloglu, A., Besbas, N., Akpolat, T., Dinc, A., Erken, E., Tirpan, K., Birlik, M., Soyuturk, M., Senturk, T., Balci, B., Ozguc, M., Dundar, M., Gonen, S., Misirlioglu, M., Soylemezoglu, O., Altioek, O., Booth, D., R., Hawkins, P. N., Touitou, I., Aksentijevich, I., Matzner, Y., Arslan, S., Balaban, Y., Batman, F., Bayraktar, Y., Apras, S., Calguneri, M., Duzova, A., Kav, T., Ozaltin, F., Simsek, H., Sivri, B., Tatar, G., Akkoc, N., Kavukcu, S., Soyulu, A., Turkmen, M., Unsal, E., Arisoy, N., Caliskan, S., Gogus, F., Masatlioglu, S., Sever, L., Akkok, N., Cakar, N., Kara, N., Kocak, H., Ozalp, S., Bilge, I., Sevinc, E., Gul, A., Kamali, S., Sadikoglu, B., Sencukbiricik, F., Sirin, A., Sucu, A., Bek, K., Bulbul, M., Delibas, A., Demircin, G., Erdogan, O., Oner, A., Mesiha, E., Ozkaya, N., Tekin, M., Demirkaya, E., Erdem, H., Gok, F., Pay, S., Islek, I., Kabasakal, Y., Keser, G., Ozmen, M., Akoglu, E.,

- Atagunduz, P., Direskeneli, H., Temel, M., Tuglular, S., Buyan, N., Bakkaloglu, S., Derici, U., Goker, B., Kalman, S., Ozkaya, O., Dusunsel, R., Gunduz, Z., Poyrazoglu, M., H., Korkmaz, C., Baskin, E., Koseoglu, H. K. Saatci, U., Yucel, E., Coban, E., Yakupoglu, G., Oktem, F., Tunc, E., Cobankara, V. (2005). Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84(1), 1–11.
- Turan, H., Yildiz, M., Civan, O., Cakir, A.D., Tarcin, G., Ozer, Y., Bayramli, Z., Kucur, M., Adaletli, I., Adrovic, A., Barut, K., Ercan, O., Kasapcopur, O., Evliyaoglu, S. O. (2021). Evaluation of the thyroid disorders in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology*, 40(4), 1473-1478.
- Iyidir, Ö. T., Altay, M., Degertekin, C. K., Altinova, A., Karakoç, A., Ayvaz, G., Arslan, M., Öneç, K., Arinsoy, T., Cesur, N., Gönül, I. I. (2012). Diffuse amyloid deposition in thyroid gland: a cause for concern in familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 19(3), 161-2.
- Iyidir, Ö. T., Altay, M., Degertekin, C. K., Altinova, A., Karakoç, A., Ayvaz, G., Arslan, M., Öneç, K., Arinsoy, T., Cesur, N., Gönül, I. I. (2012). Diffuse amyloid deposition in thyroid gland: a cause for concern in familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 19(3), 161-2.
- Turkish FMF Study Group. (2005). Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 84(1), 1-11.
- Ugan, Y., Ermiş, F., Şahin, M. (2011). Ailesel Akdeniz Ateşi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(4), 139-43.
- Ugurlu, S., Ergezen, B., Egeli, B. H., Selvi, O., Ozdogan, H. (2021). Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. *Rheumatology*, 60(5), 2327-2332.
- Ugurlu, S., Hacıoglu, A., Adibnia, Y., Hamuryudan, V., Ozdogan, H. (2017). Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 105.
- Ugurlu, S., Seyahi, E., Cetinkaya, F., Ozbakir, F., Balci, H., Ozdogan, H. (2009). Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 48(8), 911–915.
- Unal-Ulutatar, C., Duruoaz, M. T. (2021). Development and validation of a quality of life scale in Familial Mediterranean Fever (FMFQoL). *Modern Rheumatology*, 31(3), 710-717.
- Uthman, I. (2005). The arthritis of familial Mediterranean fever. *The Journal of Rheumatology*, 32, 2278.
- Üstebay, S., Üstebay, D. Ü, Yılmaz, Y. (2015). Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal of Academic Research in Medicine*, 5, 89-93.
- Van, Gorp, H., Saavedra, P. H., De Vasconcelos, N. M., Van, Opdenbosch, N., Walle, L. V., Matusiak, M., Prencipe, G., Insalaco, A., Van, Hauwermeiren, F., Demon, D., Bogaert, D. J., Dullaers, M., De Baere, E., Hochepped, T., Dehoorne, J., Vermaelen,

- K. Y., Haerynck, F., De Benedetti, F., Lamkanfi, M., Dixit, V. M. (2016). Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(50), 14384–14389.
- Vergneault, H., Terré, A., Buob, D., Buffet, C., Dumont, A., Ardois, S., Savey, L., Pardon, A., Michel, P. A., Boffa, J. J., Grateau, G., Georgin-Lavialle, S. (2021). Amyloid Goiter in Familial Mediterranean Fever: Description of 42 Cases from a French Cohort and from Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), 1983.
- Villa, F., Dionigi, G., Tanda, M. L., Rovera, F., Boni, L. (2008). Amyloid goiter. *International Journal of Surgery*, 6(1), 16-8.
- Webster, K., Cella, D., Yost, K. (2003). The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*, 1, 79.
- Wu, G., Zou, D., Cai, H., Liu, Y. (2016). Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 21(5), 1006-12.
- Yahalom, G., Kivity, S., Lidar, M., Vaknin-Dembinsky, A., Karussis, D., Flechter, S., Ben-Chetrit, E., Livneh, A. (2011). Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts. *European Journal of Neurology*, 18(9), 1146-50.
- Yalçinkaya, F., Özen, S., Özçakar, Z. B., Aktay, N., Çakar, N., Düzova, A., Kasapçopur, Ö., Elhan, A. H., Doğanay, B., Ekim, M., Kara, N., Uncu, N., Bakkaloğlu, A. (2009). A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 48(4), 395-8.
- Yamada, S., Horiguchi, K., Akuzawa, M., Sakamaki, K., Shimomura, Y., Kobayashi, I., Andou, Y., Yamada, M. (2022). Seasonal Variation in Thyroid Function in Over 7,000 Healthy Subjects in an Iodine-sufficient Area and Literature Review. *Journal of the Endocrine Society*, 6(6), 054.
- Yazici, A., Ozdemir, Isik, O., Temiz, Karadag, D., Cefle, A. (2021). Are there any clinical differences between ankylosing spondylitis patients and familial Mediterranean fever patients with ankylosing spondylitis? *International Journal of Clinical Practice*, 75(1), 13645.
- Yilmaz, M. Ö., Çelik, M. M., Keles, F. Ö., Özcan. O. (2020). Evaluation of the structure, autoimmunity, and functions of the thyroid gland in familial Mediterranean fever patients. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(1), 66-70.
- Zhang, Y., Wang, H. L., Zhou, C. Q., He, D. H., Wu, F., Li, H. C., Xie, Q. R., Luo, Y., Kong, L. R. (2023). Intraday Changes and Clinical Applications of Thyroid Function Biomarkers in Healthy Subjects. *Laboratory Medicine*, 54(3):282-286.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 05.12.2022-E.194699



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-194699 - 337
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
dosyası

05.12.2022

Sayın Prof. Dr. Ayhan KAMANLI

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

İlgi : 22.11.2022 tarih ve 337 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Tiroid Otoantikorları ve Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Sakarya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSVK53ZP75 Pin Kodu :81752

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&eD=BSVK53ZP75&eS=194699>

Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hasan Konak
Unvanı: Sürekli İşçi



ÖZGEÇMİŞ

[illegible]