



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**“AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA TİROİDİN
GRİ SKALA ULTRASONOGRAFİ VE SHEAR WAVE
ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ”**

UZMANLIK TEZİ

DR. KUBİLAY KANAT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Eda ALBAYRAK

TOKAT-2025



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**“AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA TİROİDİN
GRİ SKALA ULTRASONOGRAFİ VE SHEAR WAVE
ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ”**

UZMANLIK TEZİ

DR. KUBİLAY KANAT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Eda ALBAYRAK

TOKAT-2025

BİLİMSEL ETİK SAYFASI

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Eda ALBAYRAK danışmanlığında hazırlamış olduğum " Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Tiroidin Gri Skala Ultrasonografi ve Shear Wave Elastografi ile Değerlendirilmesi” adlı Tıpta Uzmanlık tezimin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

... / ... / ...



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Eda ALBAYRAK' a; uzmanlık eğitimim boyunca ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Sayın Prof. Dr. Erkan GÖKÇE'ye, Prof. Dr. Zekiye Ruken YÜKSEKKAYA ÇELİKYAY'a, Prof. Dr. Fatih ÇELİKYAY'a, Prof. Dr. Zafer ÖZMEN'e, Doç. Dr. Fatma KÖKCÜ'ye, Doç. Dr. Murat BEYHAN'a, Doç. Dr. H. Alper KIZILOĞLU'na ve Dr. Öğretim üyesi Yaşar BİRİŞİK'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan asistan arkadaşlarım Dr. Sakine SARMAN, Dr. Zeynep Ülkü ÖZTÜRK, Dr. Selim DOKUZ, Dr. Büşra ŞANAL'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve radyoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım ve hocam Dr. Kazım DARKA'ya teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın büyük çoğunluğunda beraber olduğumuz ve maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirmeyen sevgili dostum Furkan ARSLAN'a teşekkürü borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili aileme ve biricik eşim Özge'ye sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Kubilay KANAT

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİK SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	3
2.2. Genetik ve Etyopatogenez	5
2.3. AAA ve Amiloidoz İlişkisi	8
2.4. AAA Klinik Bulguları	9
2.4.1. Ateş	10
2.4.2. Karın Belirtileri.....	10
2.4.3. Eklem ve Kas-İskelet Bulguları	11
2.4.4. Plörezi ve Perikardit	11

2.4.5. Cilt Bulguları.....	12
2.4.6. Daha Az Görülen Diğer Klinik Bulgular	12
2.4.7. AAA ile İlişkili Hastalıklar	13
2.4.8. AAA Uzun Dönem Etkileri	13
2.4.8.1. Sekonder (AA) Amiloidoz	14
2.4.8.2. Yapışıklıklar	14
2.4.8.3. Kardiyovasküler Hastalık ve Ölüm İlişkisi	15
2.5. AAA'da Laboratuvar	15
2.6. AAA Tanı Kriterleri	16
2.6.1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri	16
2.6.2. Livneh Kriterleri	17
2.6.3. Yalçinkaya-Özen (çocukluk) Kriterleri.....	18
2.6.4. 2019 Eurofever/PRINTO Sınıflandırma Kriterleri	19
2.7. AAA Ayırıcı Tanı.....	20
2.8. AAA Tedavisi.....	21
2.8.1. Kolşisin	21
2.8.2. Anti İnterlökin-1 İlaçlar	23
2.8.2.1. Anakinra	23
2.8.2.2. Rilonacept	23

2.8.2.3. Canakinumab	23
2.8.3. Anti İİ-6 Ajan (Tocilizumab)	24
2.9. Elastografi	24
2.9.1. Yarı Statik Yöntemler	25
2.9.2. Dinamik Yöntemler	26
2.9.2.1. Akustik Radyasyon Kuvveti Darbesi Görüntüleme (ARFI)	27
2.9.2.2. Kayma Dalgası Elastografisi (Shear wave elastografi, SWE)	28
3. ARAÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Amaç ve Hipotezler	30
3.2. Etik Onay	30
3.3. Katılımcılar	30
3.4. Yöntem	31
3.5. İstatiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	45
KAYNAKÇA	46

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı olan çocuklarda tiroid bezini gri skala ultrasonografi (US) ve shear wave elastografi (SWE) ile değerlendirmek, doku sertliğinde oluşabilecek olası değişiklikleri tespit etmek ve hastalığın takibinde ek yarar sağlayan yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Materyal-metod: Çalışmaya AAA hasta grubu ve kontrol grubu 3-17 yaş aralığındaki çocuklar dahil edildi ve gruplar arasında tiroid parankim stiffness değerleri ve gri skala US bulguları arasında oluşabilecek olası farklılıklar incelendi. Ayrıca gruplar arasında ve grup içi tiroid parankim ekojenitesi, boyut ve hacmi ile hasta grupta kolşisin kullanımıyla stiffness değerleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 51 AAA hastası ve 57 kontrol grubu olmak üzere, 44 (%40,7) kadın ve 64 (%59,3) erkek katılımcı dahil edilmiştir. SWE ile elde edilen tiroid stiffness değerlerinin AAA olan çocuklarda yaş ve tiroid hacmi ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon gösterdiği ortaya koyulmuştur. Diğer yandan ise AAA grubu çocuklar ile kontrol grubu arasında tiroid bezi ortalama stiffness değerleri karşılaştırıldığında AAA grubunda ortalama stiffness değeri daha yüksek bulunmasına rağmen bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız AAA'lı çocuklarda tiroid parankiminin SWE ile elde edilen stiffness değerlerinin ve gri skala US bulgularının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu sonuç, SWE ve gri skala US bulgularının hastalığın tanı ve takibinde ek bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir ve bu konuda daha fazla hasta serilerini içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: tiroid, elastografi, shear wave elastografi, ailevi akdeniz ateşi, ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to evaluate the thyroid gland in children with Familial Mediterranean Fever (FMF) using gray-scale ultrasonography (US) and shear wave elastography (SWE), to detect potential alterations in tissue stiffness, and to investigate the feasibility of these methods as auxiliary imaging tools that may provide additional benefits in disease monitoring.

Materials and Methods: The study included children aged 3 to 17 years in both the FMF patient group and the control group, and potential differences in thyroid parenchymal stiffness values and gray-scale US findings between the groups were examined. Additionally, the relationships between thyroid parenchymal echogenicity, size, and volume within and between the groups, as well as the association between colchicine use and stiffness values in the patient group, were evaluated.

Results: The study enrolled 51 FMF patients and 57 controls, totaling 44 (40.7%) female and 64 (59.3%) male participants. Thyroid stiffness values measured by SWE showed a statistically significant positive correlation with age and thyroid volumes in children with FMF. However, although mean thyroid stiffness values were higher in the FMF group compared to controls, this difference was not statistically significant.

Conclusions: Our study demonstrates that thyroid parenchyma stiffness values obtained by SWE and grayscale US findings in children with FMF do not show statistically significant differences. These results suggest that SWE and grayscale US findings cannot be used as additional imaging modalities for the diagnosis and monitoring of the disease, indicating the need for further studies with larger patient cohorts.

Keywords: thyroid, elastography, shear wave elastography, familial Mediterranean fever, ultrasonography

KISALTMALAR

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

SWE: Shear Wave Elastografi

2-D SWE: 2 boyutlu shear wave elastografi

SE: Strain Elastografi

kPa: Kilopaskal

SAA: Serum Amiloid A

US: Ultrasonografi

SW: Shear Wave, kayma dalgası

CRP: C-Reaktif Protein

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging

PRR: Pyrin Tanıma Reseptörü

PFAPA: Aftöz Stomatit, Farenjit, ateş ile giden Peryodik Sendrom

CARD: Caspase Activation and Recruitment Domain

NRL: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain and Leucine-Rich Repeat-Containing Receptor

NRLP: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain and Leucine-Rich Repeat-Containing Receptor Protein

NOD: Nükleotid Oligomerizasyon Domain

HIDS: Hiper İmmünglobulin D Sendromu

ROI: Region Of Interest

CAPS: Cryopyrin İlişkili Peryodik Sendrom

SWV: kayma dalgası hızı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: MEFV Geni , Pirin Proteini ve Pirin İnflamazomunun Moleküler Düzenlenmesinin Şematik Gösterimi (23).....	7
Şekil 2: Tiroid Gri Skala US Değerlendirme	32
Şekil 3: Tiroid Parankimi Stiffness Ölçümü.....	32



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Katılımcılara Ait Nitel Değişkenler	34
Tablo 2: Katılımcılara Ait Nicel Değişkenler Dağılımı	35
Tablo 3: Gruba Göre Nicel Değişkenler Dağılımı	35
Tablo 4: Tüm Grupta Cinsiyete Göre Nicel Değişkenler Dağılımı	36
Tablo 5: Cinsiyet Gruplarında FMF ile Normal Grubun Nicel Değişkenlere Göre Dağılımı	37
Tablo 6: Tiroid Bezinin Heterojenitesine Göre Nicel Değişkenler Dağılımı	37
Tablo 7: Tüm Grup, FMF ve Normal Grupta Yaş ile Stiffness Değerleri Arasındaki Korelasyon	38
Tablo 8: AAA ve Normal Grupta Stiffness Değerleri ile Değişkenler Arasındaki Korelasyon	39
Tablo 9: AAA Grubunda Bilinen Hastalık Süresi ile Nicel Değişkenler Arasındaki Korelasyon	39
Tablo 10: Kolşisin Kullanımına Göre Nicel Değişkenler Dağılımı	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), esas olarak Akdeniz havzasının etnik gruplarını etkileyen, tekrarlayan ateş, peritonit, sinovit, plörit ve perikardit ve nadir durumlarda menenjit ataklarının görüldüğü, en yaygın monogenik, otoinflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Hastalık, otozomal resesif bir şekilde kalıtılır. 16. kromozom üzerindeki *Mediterranean fever* (MEFV) geni, interlekin-1'in kontrolsüz üretimi yoluyla abartılı bir enflamatuvar yanıtta rol oynayan mutasyona uğramış pyrin proteinini kodlar. Klinik olarak AAA, tip 1 ve 2 olmak üzere iki fenotipe ayrılır. Tip 1, tekrarlayan ateş ve poliserozit ataklarıyla karakterizedir. Ateş, akut inflamasyon ataklarının %95'inde bulunan hastalığın ana semptomudur ve vücut sıcaklığı genellikle 38 °C'nin üzerine çıkar. Ateşe steril peritonit, sinovit, plörit ve nadiren perikardit ve erizipel benzeri cilt lezyonları eşlik edebilir. Tip 2 AAA'nın ilk klinik görünümü, diğer klinik semptomların yokluğunda amiloidozdur. Hastalığın belirtileri asemptomatikten potansiyel olarak yaşamı tehdit eden durumlara kadar çeşitlilik gösterir. Hastalığın başlıca ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonu genellikle böbrekleri etkileyen sekonder (AA) amiloidozdur. Amiloidoz, akut faz reaktanı serum amiloid A'nın (SAA) proteolitik bir bölünme ürünü olan amiloidin doku birikiminin sonucudur (3-4). SAA'nın aşırı üretimi, fibriler proteinin ekstraselüler birikimine ve amiloidoz gelişimine yol açar (5). Amiloid birikimi, tiroid bezi, lenf düğümleri, karaciğer, karın yağ dokusu, küçük tükürük bezleri, dalak ve böbrekler gibi farklı bölgeleri etkileyebilir ve böbreklerde son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilir. AAA'nın erken teşhisi ve amiloidozun tespiti, tedaviye başlamak ve hastanın yönetimi için hayati önem taşır (6-7). Türkiye'de AAA görülme sıklığı ve AAA'ya bağlı amiloidoz sıklığı oldukça yüksektir (8).

Mevcut bilgilere göre AAA'da tiroid bezinin etkilenebileceği iki olası mekanizma vardır. Birincisi, AAA hastalarında sistemik amiloidoz tiroid bezini tutabilir. Bu nadir görülen yaygın amiloid birikimi nedeniyle, tiroid hızla yaygın olarak genişlemiş bir bez haline gelebilir; bu da nefes darlığı, disfaji ve ses kısıklığına yol açarak maligniteyi taklit edebilir (9). İkinci formda ise AAA'da tiroid bezi asemptomatik olarak etkilenirken, diğer organlar da sistemik amiloidozdan etkilenir (10).

Shear wave elastografi (SWE) klinik pratikte başta karaciğer olmak üzere çeşitli doku ve organ patolojilerinde, doku sertliğinin ve buna bağlı olarak doku fibrozisinin değerlendirilebildiği ultrasonografi (US) temelli noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (11).

Son yıllarda tiroidin çeşitli patolojilerinin SWE ile değerlendirildiği çalışmalar yer almaktadır. Bu çalışmalarda en sık ele alınan patolojilerde ana odak noktası tiroid nodülleri olmasına rağmen diffüz tiroid hastalıkları ve tiroidit gibi diğer tiroid hastalıklarını içeren çalışmalar da mevcuttur (12-15). Bu bağlamda hem erişkin hem de çocukluk yaş grubunda, AAA'lı hastalarda, SWE ile tiroidin değerlendirildiği az sayıda çalışma da yer almaktadır ve literatürde bu alandaki bilgiler oldukça kısıtlı ve çelişkilidir (16-19).

Tüm bu sebeplerden dolayı bu çalışmada, AAA tanısı alan çocuklarda tiroid parankiminin SWE ile değerlendirilmesi ve doku sertliğinde meydana gelebilecek olası değişikliklerin sağlıklı çocuklarla karşılaştırılıp incelenerek literatüre katkıda bulunulması ve ayrıca SWE'nin yardımcı ek görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Ailevi periyodik ateş sendromları ancak 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra ayrıntılı bir şekilde tanımlanıp ayrı birer hastalık olarak belirlenmiş olsa da, antik çağlardan bu yana periyodik ateşlere dair tanımlamalar yapılmıştır. Örneğin, Galen, MS 2. yüzyılda, döngüsel ateşleri ayın farklı evrelerine bağlayarak tanımlamıştır (20). Ancak çeşitli semptomlar ve organ tutulumuna ilişkin tanımlamalar yalnızca son 200 yıl içinde literatürde yer almaya başlamıştır. Bu dönemde, birkaç önemli yazar, tekrarlayan ateş atakları, karın ve göğüs ağrısı ile eklem semptomlarıyla ilişkili bir sendromu tanımlamıştır. AAA'nın ilk doğru tanımı 1945 yılında Siegal tarafından yayımlanmış ve yazar, "şu anda az anlaşılan ve sıklıkla teşhis edilemeyen" bir durumu "*iyi huylu paroksizmal peritonit*" adı altında tanımladığı 10 vaka bildirmiştir. Bu sendrom, o zamandan beri çeşitli isimler altında tanımlanmıştır; bunlar arasında *periyodik peritonit*, *ailevi tekrarlayan poliserözit*, *Cattan-Mamou hastalığı*, *Siegal-Cattan-Namou sendromu* ve *periyodik hastalık* gibi terimler yer almaktadır.

Periyodik hastalık terimi, 1948 yılında Reimann tarafından ortaya atılmış ve şu şekilde tanımlanmıştır: "Bu durumları adlandırırken, başlıktaki ve kaynaklardaki baskın özelliği vurgulamak için periyodik, döngüsel, ritmik, epizodik, nükseden, paroksizmal, tekrarlayan ve aralıklı sıfatları birbirlerinin yerine kullanılmaktadır."

Literatürde bu sendrom için birçok farklı isim daha kullanılmıştır. Bunlar arasında *paroksizmal sendrom*, *Ermeni hastalığı*, *periyodik karın ağrısı*, *Periyodik hastalık*, *Sözde periyodik hastalık*, *Siegal-Cattan-Mamou hastalığı*, *Reimann'ın periyodik hastalığı*, *periyodik ateş*, *Akdeniz epanalepsisi* ve *tekrarlayan poliserözit* yer almaktadır.

1951 yılında, iki Fransız hekim olan Cattan ve Mamou, AAA ile böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi fark etmiştir. Bu buluştan yedi yıl sonra, 1958 yılında, Beyrut'taki Amerikan Üniversitesi'nde Tuğan tarafından amiloidoz gelişimi rapor edilmiştir.

Hastalığın günümüzde kullanılan modern adı olan “*Ailevi Akdeniz Ateşi*” terimi ise, 1958 yılında Heller ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış ve hastalığın genetik yapısı vurgulanmıştır. Uzun yıllar boyunca hastalığın kesin etiyolojisi bilinmiyordu. Ancak, hastalığın Araplar, Ermeniler, Yahudiler ve Türkler arasında daha sık görülmesi, kalıtsal bir niteliği olabileceğine dair erken dönemde fark edilen bir bulguydu.

1997 yılına kadar AAA’ya neden olan gen (MEFV geni) kesin olarak tanımlanamamıştı. Bu gen, iki ayrı araştırma grubu (Amerikan ve Fransız) tarafından konum klonlaması yöntemiyle keşfedilmiş ve 16. kromozom üzerinde haritalanmıştır. Gen ürününe, Amerikan araştırma grubu tarafından *pyrin* adı verilmiş, Fransız araştırma grubu ise *marenostirin* adını kullanmıştır (*Mare Nostrum*: Latince’de Akdeniz anlamına gelir).

1997 yılında MEFV geninin tanımlanmasından bu yana, dünya genelinde birçok araştırmacının katkıda bulunduğu sayısız çalışma yürütülmüş ve bu çalışmalar hastalığın moleküler düzeyde anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır.

2002 yılında, “*inflammasom*” olarak adlandırılan yapı keşfedilmiş ve *pyrin*’in hastalık sürecine nasıl katıldığını açıklayan kesin moleküler mekanizmaların çözülmesi için temel oluşturulmuştur. Beş yıl sonra, 2007’de İsviçre’de Papin ve arkadaşları, *pyrin*’in inflammasomun çeşitli bileşenlerine, özellikle *kaspaz-1* ve *interlökin-1β*’ye bağlandığını göstermiştir. Bu, hastalığın moleküler düzeydeki kesin patogenezi ortaya koyan çığır açıcı bir keşif olmuştur.

MEFV geninin ve *pyrin*’in keşfi, bu ilginç hastalığın doğasını anlama konusunda büyük bir sıçrama noktasıdır. Ancak, kapsamlı çalışmalara rağmen, *pyrin*’in tam işlevi günümüzde hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. Hastalık sürecine dair anlayışımız ve etkili, hatta mümkünse tedavi edici bir terapinin geliştirilmesi yönündeki araştırmalar 21. yüzyılda da devam etmektedir.

Sonuç olarak, AAA, antik dönemlerden beri bilinen, kalıtsal bir periyodik hastalıktır ve literatürde çeşitli isimler altında yer almıştır. Hastalığın moleküler düzeyde

tanımlanması, bu yüzyılın başında, AAA hakkındaki anlayışımızı büyük ölçüde genişletmiştir (21).

AAA, öncelikli olarak Akdeniz kökenli etnik gruplarda görülür ve en yaygın olarak Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar arasında ortaya çıkar; bu gruplarda görülme sıklığı yaklaşık 1/500 kişiye kadar ulaşabilir. Sefarad Yahudileri, 15. yüzyılda İspanya'dan sürgün edilen ve Kuzey Afrika ile Akdeniz'in çeşitli ülkelerine dağılan Yahudilerin torunlarıdır. Orta Doğulu Yahudiler (özellikle Irak Yahudileri) ise, yaklaşık 2500 yıl önce Babilliler tarafından Mezopotamya'ya sürgün edilen Yahudilerin soyundan gelmektedir.

Taşıyıcılık oranları; Aşkenaz olmayan Yahudilerde 1:5, Araplarda 1:16, Türklerde 1:5 ve Ermenilerde 1:7 olarak belirlenmiştir. AAA'lı hasta sayısının en fazla olduğu ülkenin Türkiye olduğu düşünülmektedir ve burada hastalığın tahmini prevalansı yaklaşık 1:1000'dir. AAA'nın güvenilir görülme sıklığına dair kesin veriler mevcut değildir.

MEFV geninin keşfinden sonra, dünya genelinde AAA vakaları artarak bildirilmeye başlanmıştır. 20. yüzyıldaki göç hareketleri, AAA'nın dünya çapında yayılmasına yol açmıştır. Ancak AAA, başka etnik gruplarda da görülebilir. *Eurofever* kayıtlarında saf Avrupa kökenli birçok hasta bildirilmiştir. Ayrıca, Japonya'dan gelen oldukça büyük bir vaka serisi de dahil olmak üzere birçok ülkeden vaka bildirimleri yapılmıştır. Bununla birlikte, AAA'nın görülmediği ya da bildirilmediği bazı ülkeler de vardır; bunlar arasında Sahra Altı Afrika ülkeleri, Etiyopya, Yemen ve İskandinav ülkeleri yer almaktadır (22).

2.2. Genetik ve Etyopatogenezi

AAA, çoğunlukla otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve kromozom 16'nın kısa kolunda yer alan, 10 ekzonlu **MEFV** genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (23). **MEFV** geni, 390'dan fazla varyant içerir ve bunlardan 62'si **patojenik** veya **muhtemel patojenik** olarak kabul edilir. **Ekzon 10**'da bulunan dört mutasyon (**M694V**, **V726A**, **M680I** ve **M694I**) ile **ekzon 2**'de yer alan **E148Q** varyantı, AAA vakalarının çoğunluğunu oluşturur.

MEFV geni tarafından kodlanan **pirin** proteini, doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarını düzenleyen beş bölgeden oluşan 781 amino asitlik bir proteindir:

- **PYD domaini (1–92. amino asitler):** ASC (Apoptoz ile ilişkili spek benzeri protein, CARD içeren) ile etkileşir.
- **bZIP domaini (266–280. amino asitler):** NF- κ B'nin p65 alt birimi ve I κ B- α ile etkileşir.
- **B-box çinko parmak domaini (370–412. amino asitler):**
- **Coiled-coil domaini (420–440. amino asitler):** Pirin oligomerleşmesini modüle eder.
- **B30.2 domaini (597–776. amino asitler):** Doğrudan **kaspaz-1** ile etkileşerek AAA patogenezinde kritik roller oynar (24).

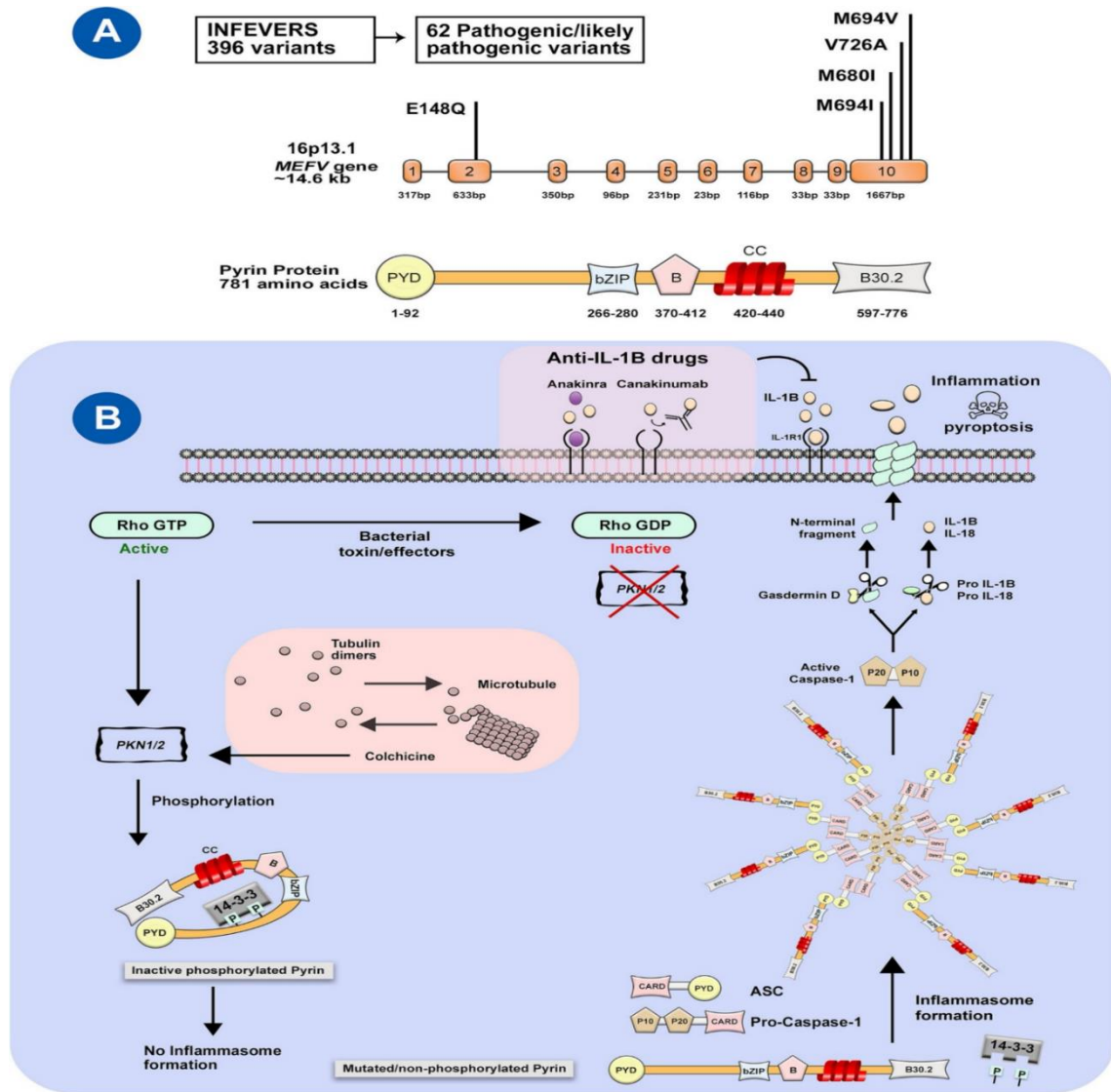
Pirin; nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ile peritoneal, plevral, sinovyal ve dermal fibroblastlarda ifade edilir (25). Sitoplazmik pirin, hücre iskeletindeki mikrotübüllerle etkileşime girer ve hücre sitozolünde bulunan desen tanıma reseptörleri (PRRs) ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörler, endojen tehlike sinyallerini (DAMP'ler) veya eksojen patojene bağlı moleküler desenleri (PAMP'ler) algılayarak hızlı doğal bağışıklık yanıtlarını başlatmaktan sorumludur. Ancak pirin, diğer reseptörlerden farklı olarak DAMP'leri veya PAMP'leri doğrudan tanımaz; bunun yerine, zararlı uyarıcılar tarafından tetiklenen ve "homeostazı değiştiren moleküler süreçler" (HAMP'ler) olarak adlandırılan sitoplazmik homeostaz değişikliklerini algılar. Bu süreçler, hücre içindeki RhoA GTPazı modifiye eder (26). Fizyolojik koşullarda, RhoA GTPaz, serin-treonin kinazları olan PKN1 ve PKN2'yi aktive eder. Bu kinazlar pirine bağlanarak onu fosforile eder. Fosforile olmuş pirin, inhibitör 14-3-3 proteinlerine bağlanarak inaktif durumda kalır ve böylece pirin inflamazomunun oluşumu engellenir.

AAA'da, **MEFV** genindeki mutasyonlar, pirinin mikrotübüller, PKN ve 14-3-3 proteinleri ile etkileşimini bozarak proinflamatuvar pirin inflamazomunun oluşumunu kolaylaştırır. Pirin inflamazomunun aşırı aktivasyonu, AAA'da görülen ateşli inflamatuvar atakları karakterize eden inflamasyona yol açar (26, 27). İnflamazomun oluşması ASC proteini ile pro-kaspaz-1'in bir araya gelerek **kaspaz-1'in otoaktivasyonunu** sağlar.

Aktifleşmiş kaspaz-1:

- **IL-1 β** ve **IL-18** öncüllerini parçalar,
- **Gasdermin D**'yi keserek plazma zarında gözenekler oluşturur.

Bu gözeneklerden **IL-1 β** , **IL-18** ve hücre içi içerikler salınır, bu da inflamasyona ve **piroptosis** (inflamasyon kaynaklı hücre ölümü) ile sonuçlanır (28).



Şekil 1: MEFV Geni , Pirin Proteini ve Pirin İnflamazomunun Moleküler Düzenlenmesinin Şematik Gösterimi (23).

Mutasyonlar MEFV geninde ekson 10'da yoğun olarak görülmektedir. M694V'nin homozigot hastalarda erken başlangıçlı ve daha şiddetli fenotipe neden olduğu bulunmuştur (29). Ancak, V726A ve E148Q'nun daha hafif bir hastalığa neden olduğu bildirilmiştir (30). Ayrıca, M694V amiloidozla en sık ilişkili patojenik varyanttır (31, 32).

2.3. AAA ve Amiloidoz İlişkisi

Periyodik ateş sendromları, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kistik fibrozis ve kronik enfeksiyonlar gibi enflamatuvar hastalıklar, esas olarak serum amiloid A'nın (SAA) 'nın N-terminal fragmentinin 76 amino asitten oluşan bölgesinin birikmesiyle ve nadiren farklı uzunluktaki fragmanlarla ilişkili olarak AA amiloidozuna neden olabilir. SAA genleri içinde yalnızca SAA1 ve SAA2, akut faz serum proteininin iki indüklenebilir izotipini kodlar ve her birinin birkaç allel varyantı bulunur (SAA1 için a, b, g; SAA2 için a, b). Özellikle SAA1 geninin ekzon 3 bölgesinde yer alan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), AA amiloidozu gelişimi için risk faktörleri oluşturabilir (33). MEFV genindeki mutasyonlar, Rho GTPazlarının modifikasyonu yoluyla pirin inflamazom aktivasyonuna neden olur ve bunun sonucunda interlökin-1 (IL-1) aşırı üretimi gerçekleşir (34). IL-1, oldukça güçlü bir inflamatuvar sitokindir ve yüksek seviyeleri, lökositoz ve plazmada akut faz proteinlerinin (C-reaktif protein (CRP), (SAA), fibrinojen) yükselmesi ile kendini gösteren inflamasyona yol açar (35).

AAA'da amiloidoz, akut faz reaktanı olan SAA'nın aşırı üretimi ve SAA'nın proteolitik yıkım ürünü olan AA amiloidinin dokularda hücre dışı birikmesi sonucunda ortaya çıkar (36, 37). SAA polimorfizmlerinin AAA fenotipinin şiddetine katkıda bulunduğu, ancak AAA'nın klinik özellikleri üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. SAA1- α alleli, AAA hastalarında amiloidoz ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (38).

Sistemik inflamasyon sırasında, SAA dokularda IL-1 β üretimini artırabilir. SAA tarafından uyarılan aktif katepsin B salgılanması, SAA'nın hücre dışı işlenmesine yol açarak AA amiloidoz gelişimini hızlandırabilir. AAA'da amiloidozun klinik tablosu genellikle böbrekleri etkileyerek proteinüri ve nefrotik sendromdan böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilir. On dört ülkedeki 35 merkezden toplanan 2482 AAA vakasını kapsayan bir çalışmada, 260 hastada renal amiloidoz tespit

edilmiştir. Amiloid nefropatisi, vakaların %11,4'ünde bulunmuştur. Yaşanılan ülke (köken ülke yerine), AAA'da renal amiloidoz için en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bunu sırasıyla M694V homozigotluğu, ailede amiloidoz öyküsü (özellikle ilk AAA vakasında amiloidoz gelişmişse) ve hastalık süresi takip etmiştir (23).

2.4. AAA Klinik Bulguları

AAA'nın klinik sunumu, genetik çeşitlilik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ancak, genellikle klinik tablo hastalığın varlığını güçlü bir şekilde işaret eder. Hastalık, tekrarlayan ateş ve sistemik iltihaplanma ataklarıyla birlikte (plevral ve abdominal) serozit ve artrit ile karakterizedir. Hastalar çocukluk döneminde, kısa süreli ve kendiliğinden iyileşen ateş, karın, göğüs veya eklem ağrılarıyla ve sistemik iltihaplanma ile başvururlar (39). Ataklar arasında belirli bir periyot yoktur ve tedavi edilmeyen hastalarda ataklar haftada bir kez olabileceği gibi, üç ila dört ayda bir veya daha uzun aralıklarla da görülebilir. Bu ataklar genellikle hastaları oldukça zorlar ve atak olmayan dönemlerdeki tamamen sağlıklı hallerine göre belirgin bir fark yaratır (40).

AAA atakları genellikle erken çocukluk döneminde başlar ve hastaların %80-90'ı 20 yaşına gelmeden önce semptomatik hale gelir. Hastaların %65'i 10 yaşından küçüktür (41). Yetişkin başlangıçlı AAA'yı araştıran daha az çalışma vardır, ancak klinik başlangıç yaşının ortalama 32,5 yıl, semptomların daha hafif olduğu ve hastalık komplikasyonlarının daha az olduğu veya hiç olmadığı bildirilmiştir (42).

AAA hastaları genellikle semptomların başlamasından önce duygusal stres, soğuk maruziyeti, adet dönemi veya seyahat gibi tetikleyici faktörleri tanımlarlar (43, 44). Ataklardan saatler önce iştah kaybı, sinirlilik ve ekstremitte uyuşması gibi erken veya prodromal belirtiler, hastaların neredeyse %50'si tarafından tarif edilmiştir. En yaygın olarak karın ağrısı gibi veya baş ağrısı gibi nörolojik belirtiler de dahil olmak üzere genel bir halsizlik ve rahatsızlık hissi içerir (45). Bu prodromal semptomlar erkeklerde daha yaygındır ve peritonit ile artrit ataklarının başlamasından önce daha sık görülür (45). AAA'daki hastalık alevlenmeleri, genellikle akut faz yanıtının (CRP ve serum amiloid A, SAA) yükselmesiyle ilişkilidir. Bazen, atak olmayan dönemlerde de yüksek CRP ve SAA seviyeleri bulunur, bu da hastalığın hala aktif olduğunu ve kronik iltihaplanma nedeniyle

amiloidoz gelişme riski taşıdığını gösterir (47). Son zamanlarda tanımlanan ve henüz tam olarak karakterize edilmemiş bir diğer faktör ise AAA'daki proteinüri ve amiloidoz gelişimiyle ilişkili yüksek serum galektin-3 (gal-3) seviyeleridir. Gal-3, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde yüksek oranda ifade edilen ve pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik yollarla ilişkili bir b-galaktozid bağlayan lektindir (48). AAA bulgularının sıklığı, yapılan çalışmalara göre yaş grubu, coğrafi bölge ve etnik popülasyona bağlı olarak değişir. Ancak ateş ve peritonit, tüm yaş ve etnik gruplarda hastaların %90'ından fazlasında bildirilen en yaygın bulgulardır (49).

2.4.1. Ateş

Ateş, iltihaplı durumların %96'sında görülür ve 38 °C-40 °C arasında değişir. Genellikle aniden başlar ve 12 ila 72 saat arasında sürer. Tipik döngü, hızla yükselen ve sonra plato yaparak hızla düşen vücut sıcaklığı ile karakterizedir. Küçük çocuklarda, yüksek ateş hastalığın ilk belirtisi olabilir ve ardından tipik klinik bulgular (serozit dahil) 2.9 ± 2.2 yıl içinde gelişebilir (50).

2.4.2. Karın Belirtileri

Periton zarının iltihaplanmasına bağlı karın ağrısı en sık görülen klinik şikayettir ve hastaların %90'ından fazlasında gözlemlenir. Diğer taraftan, karın ağrısı atakları, hastalığın en yaygın başlangıç belirtisi olarak, hastaların yarısından fazlasında bildirilmiştir. Karın ağrısı, herhangi bir bölgeden başlayıp hızla tüm karına yayılabilir. Ağrıyı hafifletmek amacıyla hasta, hareket etmeden bükülmüş pozisyonda yatmaktadır. Muayene sırasında, peritoneal irritasyona bağlı belirtiler (karın şişliği, hassasiyet, sertlik, bağırsak seslerinde azalma, savunma ve rebound) ve direkt grafilerde birden fazla hava-sıvı seviyesi, laboratuvar testlerinde lökositoz ve akut faz bulgularının arttığı görülür. Bu bulgular, cerrahi akut karın tablosu ile benzerlik gösterir. Bazı hastalarda idrarda kanama (hematüri) tespit edilebilir ve bu bulgu, doğru şekilde tanı almayan bireylerde yanlış klinik yorumlara yol açabilir. Genellikle gaz ya da dışkı atılımı olmazken, hastaların %10-20'si ishal yaşayabilir (51). Dramatik bir şekilde ortaya çıksa da, peritonit bulguları 24-72 saat içinde tamamen iyileşir ve kalıcı bir hasar bırakmaz, ancak nadiren kronik asit birikimi ve peritoneal yapışıklıklar bildirilmektedir (52).

2.4.3. Eklem ve Kas-İskelet Bulguları

AAA artrit tipik olarak akut, epizodik, kendi kendini sınırlayan ve sekel bırakmayan bir süreçtir (53). Artrit atakları genellikle 2-3 gün içinde geçer. En sık olarak alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkiler, ancak omuz, temporomandibular eklem veya sternoklaviküler eklemler de etkilenebilir. Tam iyileşme genellikle kural olmakla birlikte, engelleyici eklem hasarı meydana gelebilir ve bazı vakalarda eklem protezine kadar gidebilir. AAA'daki eklem tutulumu ile daha az yaygın bir manifestasyon ise spondilartropatidir ve bu her zaman HLA-B27 negatif olup, hastalar genellikle tek taraflı veya her iki taraflı sakroiliit, tekrarlayan entezit ve minimal radyografik omurga tutulumu ile inflamatuvar sırt veya boyun ağrısı yaşarlar (54). Alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde kızamık mono-oligoartrit olan kişilerde AAA tanısı mutlaka düşünülmelidir (55). Artrit genellikle %20 ile %70 arasında değişen bir sıklıkta gelişir ve hastaların %5-10'unda uzun süreli artrit meydana gelebilir. Artrit, çocukluk çağında AAA'nın ilk belirtisi olabilir ve hastalara akut romatizmal ateş olarak yanlış tanı konulabilir. Özellikle tekrarlayan artrit atakları AAA'yı düşündürmelidir. AAA hastalarının %20-40'ında eforla oluşan bacak ağrısı da dahil olmak üzere çeşitli kas şikayetleri bildirilmiştir (56).

2.4.4. Plörezi ve Perikardit

Hastaların %50'sinden daha azı, plevral ataklar geçirir, bu ataklar ani başlangıçlı, tek taraflı plevrit olarak kendini gösterir. Peritonit ve ateş ile birlikte ya da yalnızca tek başına görülebilir. Hastalar, tipik şiddetli plevritik göğüs ağrısından şikayet eder ve muayenede etkilenen tarafta solunum seslerinin azaldığı görülür. Göğüs röntgenlerinde, kostofrenik açıda küçük bir eksuda saptanabilir. Ataklar genellikle bir ila üç gün içinde tamamen iyileşir (57, 58).

Perikardit, AAA'da nadir görülen ve hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan bir bulgudur. Çoğu perikardit atakları yüksek ateş ve diğer yerlerdeki atak semptomlarıyla birlikte görülür. Genellikle ataklara sürekli retrosternal göğüs ağrısı eşlik ettiğinde perikarditten şüphelenilir ve elektrokardiyografi (EKG), göğüs röntgeni ve ekokardiyogram ile teşhis edilir (59). Güncel verilere göre, AAA, diğer seröz zarlarla

karşılaştırıldığında perikardiyumu daha az etkiler. Perikardda kalınlaşma oluşabilir ve büyük miktarlarda sıvı birikmesi beklenmez (51).

2.4.5. Cilt Bulguları

Erizepel benzeri eritem (EBE) AAA'nın tipik döküntüsüdür. Diz altı alt ekstremitedir görülür. Ayak sırtını veya ayak bileğini kapsayabilir. Bu yerlerde, dikkatli bir gözlemci için bile, altta yatan eklem iltihabından ayırmak zor olabilir. Bu nedenle, EBE teriminin yalnızca bacak ve baldırda sınırlanması daha uygun olabilir. Kızarık, sıcak ve hassas bir deri lekesi olarak görülür, genellikle geniş alanları (100 cm²'yi aşabilir) etkiler. AAA döküntüsünün, enfeksiyöz selülit (erizepel) ile benzerliği, tanı zorluklarına yol açabilir (60). EBE, fiziksel aktivite ile tetiklenebilir ve yatak istirahati ile 48-72 saat içinde kaybolur. Histopatolojik özellikleri, yüzeysel perivasküler ve interstisyel lenfositik ve nötrofilik infiltrasyonlar ile hafif papiller dermal ödemi içerir, ancak vaskülit bulunmaz (61). Erizepel benzeri eritem AAA'nın nadir ancak önemli bir özelliğidir. EBE'li hastalarda artrit daha sık görülür ve M694V homozigot mutasyonu daha sık bulunur. EBE'li AAA hastaları daha şiddetli hastalık aktivitesine sahiptir ve bu şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olarak daha yüksek doz kolşisin kullanırlar (62).

2.4.6. Daha Az Görülen Diğer Klinik Bulgular

- AAA tanılı erkeklerin yüzdesel olarak küçük bir kısmında (%9) tunika vaginalisin iltihaplanması sonucu akut skrotal ağrı görülebilir. Ataklar büyük çoğunlukla tek taraflı olup kendi kendini sınırlar. Atak süresi 8 saatten 5 güne kadar sürebilir (63).
- AAA hastalarında kronik inflamasyon durumu, birçok önemli klinik sonuca yol açabilir. Özellikle kontrolsüz ve belirgin hastalığı olan (sürekli inflamasyonun yüksek olasılıkla görüldüğü) AAA hastalarının birçoğu, kronik normositer-normokromik anemi yaşar. Sürekli inflamasyonun dolaylı bir belirtisi olan dalak büyümesi, atak geçirmeyen AAA hastalarının yaklaşık %25'inde tespit edilir.
- AAA tanılı çocuklar, büyüme geriliği riski altındadır ve kolşisin tedavisi, hem boy hem de kilo üzerinde olumlu etkiye sahiptir.

- AAA hastalarında yaşam kalitesi, özellikle yaygın ağrı, uyku bozuklukları ve baş ağrıları nedeniyle bozulmaktadır. AAA hastalarında depresyon ve anksiyete görülme sıklığı artmıştır (64).
- Bazı serilerde AAA'nın tekrarlayan aseptik menenjitte neden olabileceği öne sürülmüş olsa da bu ilişki yeterince çalışma olmaması ve her iki hastalığın nadir olması nedeniyle net olarak ilişki kurulamamıştır (65).
- Uzamış ateşli miyalji sendromu AAA hastalarında ortalama 4-6 hafta kadar sürebilen karın ağrısı, ateş, artralji-artrit ve ishal ataklarının eşlik ettiği şiddetli miyalji ile karakterize vaskülitik bir hastalıktır. Semptomlar genellikle steroid ile kontrol altına alınabilse de bazı kontrol altına alınamayan hastalar mevcuttur ve bu hasta grubunda anti-İL-1 kullanmak işe yarayabilir (66).

2.4.7. AAA ile İlişkili Hastalıklar

- IgA vaskülit, AAA hastalarında en sık görülen vaskülit olup, %2,7-7'lik bir prevalansa sahiptir. PAN, AAA ile ilişkili ikinci en sık görülen vaskülitir ve hastaların %0,9-1,4'ünü etkiler. IgA vaskülit ve PAN'dan sonra Behçet hastalığı, AAA hastalarında en yaygın üçüncü vaskülit olabilir. Literatürde IgA vaskülit, PAN ve Behçet hastalığı dışında iyi sınıflandırılmış vaskülit olan çok az AAA hastası tanımlanmıştır (67).
- Literatürde nispeten yeni yayınlanmış bir çalışmada hidradenitis süpurative ile AAA arasında güçlü ilişki bulunduğu belirtilmiştir (68).
- Multipl skleroz sıklığı normal popülasyonla karşılaştırıldığında AAA'lı hastalarda artış göstermektedir (69).

2.4.8. AAA Uzun Dönem Etkileri

AAA hastalarında ataksız dönemlerde kolşisin tedavisi altındayken bile inflamasyonun devam ettiğini kanıtlayan çok sayıda veri mevcuttur. Mevcut olan bir subklinik inflamasyon anemi ve güçsüzlük, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığına yatkınlık, günlük aktivite kaybı ve AAA'da görülen en ciddi komplikasyon olan AA amiloidozu dahil olmak üzere birçok önemli uzun dönem etkilere neden olur (64).

2.4.8.1. Sekonder (AA) Amiloidoz

AAA'da artan SAA proteinin proteolitik parçalanması sonucu oluşan AA amilodinin dokularda birikmesi sonucu amiloidoz gelişir (5). AA amiloidozu sistemik bir hastalık olup böbrek tutulumu en sık görülen durumdur. Amiloidin dokularda gizli birikmesinin ardından, 10-20 yıl süren bir dönemin sonunda, semptomatik evre, proteinüri, nefrotik sendrom ve üremik aşamalara ilerleyerek, devamında 10-20 yıl içinde son dönem böbrek hastalığına ulaşır. Bu hastalık süreci, inflamasyonun derecesine ve genetik ile çevresel faktörlere bağlı olarak daha uzun veya daha kısa bir süre alabilir. Kolşisinle yapılan profilaksi ve son zamanlarda IL-1 blokörleri kullanımı, AAA ile ilişkili amiloid nefropatisinin gelişmesini engelleyebilir, ilerlemesini yavaşlatabilir ve halihazırda var olan proteinüriyi tersine çevirebilir (70, 71). AAA hastalarında proteinüri, amiloid dışı böbrek hastalıkları nedeniyle gelişebilir ve idrarda 24 saatlik sürede 0,5 g'dan fazla protein varlığı durumunda, AAA hastalarına böbrek biyopsisi önerilir. Bu, proteinürinin doğrudan amiloidoza bağlanmadan önce vaskülit ve diğer glomerülonefrit nedenlerini dışlamak için gereklidir (72). Amiloidoz gelişme riskini artıran başlıca faktörler; erkek cinsiyet, artritis, geç tanı, M694V homozigot genotipi ve ailede amiloidoz öyküsüdür. M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan hastalarda amiloidoz riski, diğer genotiplere kıyasla 6 kat daha fazladır (73).

2.4.8.2. Yapışıklıklar

AAA'da tekrarlayan serozit atakları, yapışıklık oluşumu ve bunun sonucunda karın tıkanıklığı, pelvik ağrı ve doğurganlığın azalması riskinin artabileceği yönünde uzun süredir endişelere neden olmuştur. Yapışıklıklar genel olarak nadir görülse de, AAA olmayan bireylere kıyasla belirgin şekilde daha sık ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda yalnızca küçük bir hasta grubunun yapışıklık açma ameliyatına ihtiyaç duyduğu bildirilmiş olsa da, bağırsak nekrozu, volvulus ve kapsüle peritonit gibi potansiyel ölümcül sonuçlarla ilgili vaka raporları mevcuttur (74).

2.4.8.3. Kardiyovasküler Hastalık ve Ölüm İlişkisi

AAA, muhtemelen kolşisin uyumluluğunun veya duyarlılığının azalmasına atfedilen tüm nedenlere bağlı artan ölüm oranıyla ilişkilidir. AAA'lı bireylerde kanser insidansı artmamıştır (75).

Kalp ve damarlarda, subklinik sistemik inflamasyon ve amiloid birikintilerinin, endotel disfonksiyonunun oluşumundan, ateroskleroz ve kardiyovasküler belirtilerin ortaya çıkmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalığın erken tanısı, inflamatuvar belirteçlerin yakın takibi ve kolşisin tedavisine uyum, endotel disfonksiyonunun ve erken aterosklerozun ilerlemesini azaltabilir. (76).

2.5. AAA'da Laboratuvar

AAA, inflamazom aktivitesinin düzensizliği nedeniyle ortaya çıkar ve buna bağlı olarak IL-1 β sentez ve salınımında artış görülür. Bu nedenle, iltihaplanma derecesi ideal olarak bu sitokinin serum seviyeleri ile ölçülmelidir. Ancak, IL-1 β insan vücut sıvılarında neredeyse tespit edilemez olduğundan, bu yaklaşım pratikte mümkün değildir. AAA hastalarında çeşitli diğer sitokinler de incelenmiştir. Bu proteinlerden bazıları (örneğin IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , INF- γ ve VEGFR-1), hem akut atak döneminde hem de ataklar arası dönemde artış göstermiştir. Bu durum, hastalarda süregelen subklinik inflamasyon sorununu ortaya koymaktadır. Ancak, bu belirteçlerin hastalık aktivitesiyle korelasyonu zayıftır, sonuçlar tutarsızdır ve rutin kullanımları sınırlıdır; dolayısıyla bu biyobelirteçler klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır (77).

AAA atakları lökositöz ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), CRP, fibrinojen, haptoglobin, C3, C4 ve SAA dahil olmak üzere yükselmiş akut faz reaktanları ile karakterizedir. Çoğu akut faz reaktanı tipik olarak ataklar arasında bazal seviyelere dönmesine rağmen, bazı durumlarda, özellikle şiddetli veya kontrol edilemeyen hastalığı olan hastalarda yüksek kalabilir. Ataklar arasında yükselmiş SAA ile kendini gösteren kronik klinik olarak sessiz inflamasyon, hastaların %30'una kadar bulunabilir (78). CRP ve SAA, AAA ataklarıyla iyi bir korelasyona sahiptir. Bu nedenle, AAA atağı sırasında

SAA'yı kontrol etmek gerekli değildir. Ancak, SAA, ataksız dönemde subklinik inflamasyonu göstermenin en hassas yöntemi gibi görünmektedir (79). Ayrıca S100A12, AAA hastalarında hastalık aktivitesini, inflamasyonu ve kolşisin tedavisine yanıtı izlemek için değerli bir biyobelirteçtir. Hatta mevcut diğer belirteçlere kıyasla subklinik inflamasyonu tespit etmede daha hassas olabilir (80).

2.6. AAA Tanı Kriterleri

Akdeniz ateşi (MEFV) geninin 1997'den beri AAA'dan sorumlu olduğu bilinmektedir. AAA tanısı için yetişkinlerde iki klinik kriter seti önerilmiştir; Tel Hashomer ve Livneh kriterleri. Bu kriterler MEFV geninin tanımlanmasından önce geliştirilmiştir. 2009 yılında oluşturulan pediatrik klinik kriterler (Yalçınkaya-Özen) tanıda kolaylık sağlamak ve özellikle çocukluk çağında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu kriterler genotip ve etnik köken bilgilerini içermemektedir. AAA'nın otozomal resesif olarak kalıtıldığı varsayılır, her iki allelde mutasyonların varlığı hastalığın tanısını koyar. Öte yandan, ikinci alleldeki mutasyonun klinik olarak doğrulanmış AAA hastaların bazılarında gösterilemediği fark edilmiştir. Bu nedenle, özellikle heterozigot hastalarda, oldukça hassas klinik kriterlere ihtiyaç vardır. Son zamanlarda, Eurofever/PRINTO grubu, otoinflamatuvar tekrarlayan ateşler için yeni sınıflandırma kriterleri belirledi. Eurofever/PRINTO kriterleri mutasyon, etnik köken ve klinik öğeleri içerir (81). Yetişkin hastalar için önerilen ilk tanı seti Tel-Hashomer kriterleridir. AAA tanısı için iki veya daha fazla majör semptom veya bir majör artı iki minör semptom ile koyulur (82).

2.6.1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Ana Kriterler

- Serozit ile tekrarlayan ateşli ataklar (peritonit, sinovit veya plörit)
- Predispozan bir hastalığı olmayan AA tipi amiloidoz
- Düzenli kolşisin tedavisine olumlu yanıt

Küçük Kriterler

- Tekrarlayan ateşli ataklar
- Erizipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabada AAA

1997’de **Livneh ve ark.**, Tel Hashomer kriterlerinden türetilmiş yeni bir kriter seti oluşturmuş, ancak buna eforla bacak ağrısını ve laboratuvar bulgularını (inflamatuvar belirteçler ve proteinüri/hematüri gibi idrar bulguları) ekleyerek amiloidozu hariç tutmuştur. Livneh kriterlerinin hem genişletilmiş hem de basitleştirilmiş versiyonlarının duyarlılığı ve özgüllüğü %95’in üzerindedir (83).

2.6.2. Livneh Kriterleri

Ana Kriterler

- Tipik Jeneralize peritonit atağı
- Tipik tek taraflı plörit / perikarditin atağı
- Tipik monoartrit atağı
- Tek başına ateş varlığı (rektal sıcaklık 38 °C veya daha yüksek).

Küçük Kriterler

- Karın bölgesini içeren tipik olmayan (inkomplet) atak
- Göğsü içeren tipik olmayan (inkomplet) atak
- Büyük bir eklem içeren tipik olmayan (inkomplet) atak
- Eforla bacak ağrısı.
- Kolşisine olumlu yanıt.

Destekleyici Kriterler

- Ailede AAA öyküsü.
- Uygun etnik köken.
- Hastalık başlangıç yaşının 20’den küçük olması
- Yatak istirahati gerektirecek şiddette atak

- Semptomların kendiliğinden gerilemesi.
- Semptomsuz aralıkların olması
- İnflamatuvar belirteçlerin geçici yükselmesi.
- Epizodik proteinüri veya hematüri.
- "Beyaz" bir apendiksin çıkarılması ile verimsiz laparotomi.
- Ebeveynlerin akraba evliliği.

Tipik ataklar, tekrarlayan (aynı türden en az üç kez oluşan), ateşli (rektal sıcaklık 38 °C veya daha yüksek) ve kısa süreli (12 saat ile 3 gün arasında süren) ataklar olarak tanımlanır. Tipik olmayan (inkomplet) ataklar ise, tipik ataklardan bir veya iki özellik bakımından farklılık gösteren ağırlı ve tekrarlayan alevlenmeler olarak tanımlanır. Bu farklılıklar, ateşin normal veya 38 °C'nin altında olması, atak süresinin bir haftadan uzun veya 6 saatten kısa olması, akut karın şikayetinde peritonit bulgularının olmaması, karın ataklarının lokalize olması ve artrit belirtilen eklemler dışında eklemleri etkilemesi şeklinde sıralanabilir.

En az bir ana kriter veya iki küçük kriter veya bir küçük kriter artı en az beş destekleyici kriter veya bir küçük kriter artı "ilk" beş destekleyici kriterden en az dördü varsa tanı koyulur (84).

2009 yılında Yalçınkaya ve Özen tarafından Türk pediatrik kriterleri geliştirilmiş ve aile öyküsü ile ateş, artrit, karın ve göğüs ağrısının klinik özellikleri dahil edilmiştir. Bu kriterlere göre, iki veya daha fazla kriterin bulunması AAA tanısı koymak için yeterlidir ve bu kriterlerin duyarlılığı %86,5, özgüllüğü ise %93,6 olarak bildirilmiştir.

2.6.3. Yalçınkaya-Özen (çocukluk) Kriterleri

- Ateş (koltuk altı sıcaklığı > 38 °C, 6-72 saat süre, $\geq$ üç atak).
- Karın ağrısı (6-72 saat süre, üç atak $\geq$).
- Göğüs ağrısı (6-72 saat süre, üç atak $\geq$).
- Oligoartrit (6-72 saat süre, üç atak $\geq$).
- Ailede AAA öyküsü.

2019 yılında, AAA ve diğer kalıtsal tekrarlayan ateşler için Eurofever/Pediatric Romatoloji Uluslararası Klinik Çalışmalar Organizasyonu (PRINTO) sınıflandırma kriterleri geliştirildi. Eurofever AAA kohortunun bir incelemesi, Eurofever/PRINTO kriterlerini karşılamayan hastaların daha değişken bir fenotipe sahip olduğunu ve kolşisine daha az yanıt verdiğini gösterdi (85).

2.6.4. 2019 Eurofever/PRINTO Sınıflandırma Kriterleri

Eurofever klinik kriterlerinden en az 6'sı 9:

Mevcudiyet

- Doğu Akdeniz etnik kökeni
- Atakların süresi, 1–3 gün
- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı
- Artrit

Yokluk

- Aftöz stomatit
- Ürtiker döküntüsü
- Makülopapüler döküntü
- Ağrılı lenf düğümleri

Eurofever genetik tanı kriterleri:

Doğrulayıcı MEFV genotipinin varlığı (patojenik veya muhtemel patojenik varyantlar (homozigot veya in trans {veya biallel} bileşik heterozigot)) ve aşağıdakilerden en az 1'i:

- Atakların süresi 1–3 gün
- Artrit
- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı

Veya

Doğrulamayı olmayan MEFV genotipinin varlığı (Trans bileşikte 1 patojenik MEFV varyantı ve belirsiz öneme sahip bir varyant veya biallel belirsiz öneme sahip varyant veya 1 heterozigot patojenik MEFV varyantı) ve aşağıdakilerden en az 2'sinin bulunması:

- Atakların süresi 1–3 gün
- Artrit
- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı (85).

AAA şüphesi olan hastalarda, özellikle endemik olmayan ülkelerde, tanıyı desteklemek veya doğrulamak için genetik test önerilmektedir. Ayrıca, genetik testler hastalığın şiddeti, kolşisin yanıtı, hastalık komplikasyonları riski ve uzun vadeli prognoz hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (83).

2.7. AAA Ayırıcı Tanı

AAA, özellikle çocukluk döneminde yalnızca artrit ile seyredebildiğinden, akut eklem romatizması, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus ve viral enfeksiyonlarla karışabilir.

AAA hastalarında vaskülit (örneğin PAN, HSP) semptom olarak ortaya çıkabileceğinden, bu grup hastalıklarla da ayırt edilmesi gerekir.

AAA hastalarında akut batın tablosuna çok benzeyen abdominal ataklar görülebilir. Bu nedenle, akut batına neden olabilecek herhangi bir durumla karışabilir. Arka peritonun tutulumu nedeniyle, renal kolik ve akut pelvik inflamatuvar hastalıktan ayırt edilmelidir.

Diğer ailesel periyodik ateş sendromlarıyla da karışabilir. Bunlar arasında Tümör Nekroz Faktörü Reseptörüne Bağlı Periyodik Sendrom (TRAPS), Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtiker (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendrom (CINCA) ve PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenopati) Sendromu yer almaktadır.

- TRAPS otozomal dominant bir hastalıktır. Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlar. Tekrarlayan ateş atakları, döküntü, periorbital ödem, kas-iskelet sistemi ağrıları ve karın ağrısı ile karakterizedir. Atak süresi AAA'da olduğu gibi değişkenlik gösterebilir, ancak genellikle daha uzun sürer. Steroid tedavisine yanıt vermesiyle AAA'dan ayrılır.
- HIDS'te mevalonat kinaz eksikliği bulunur. Kan IgD seviyesi sürekli olarak yüksektir. Peritonit görülmez, ancak kendiliğinden sınırlanan tekrarlayan ateş atakları, sinovyal ve seröz inflamasyon, döküntü, üveit veya konjonktivit ve bazı vakalarda amiloidoz gelişebilir.
- MWS ve FCU'da belirgin ürtikeryal döküntüler görülür.
- PFAPA sendromunda periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve lenfadenopati gözlenir, ancak karın ağrısı yaygın değildir. Kolşisine yanıt vermemesine rağmen, steroid tedavisine iyi yanıt verir (86).

2.8. AAA Tedavisi

2.8.1. Kolşisin

Kolşisinin in vitro koşullarda mikrotübül oluşumunu engellediği iyi bilinmektedir. Mikrotübüller, hücre yapısının korunmasında ve hücre ve nükleer bölünme, sitokin salgılanması ve iyon kanallarının düzenlenmesi gibi işlevler için hücre hareketine izin vermede rol oynayan filamentli yapılardır. Mikrotübüller ayrıca, pro-IL-1 β 'yi aktif IL-1 β 'ye dönüştüren ve AAA gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bir kompleks olan NLRP3

inflamazomunun aktivasyonu için de gereklidir. AAA'da kolşisinin anti-inflamatuar etkisinin geleneksel olarak, nötröfillerde mikrotübülleri bozarak kemotaktik faktörlere yanıt olarak göç etmelerini engellemesiyle gerçekleştiği düşünülmektedir . Başka bir kanıt dizisi, kolşisinin GTPaz RhoA'nın aktivasyonu ve ardından 14-3-3 proteininin fosforilasyonu ve pirin kaynaklı inflamazom oluşumunu engelleyerek AAA'da yararlı bir etkiye sahip olduğunu iddia etmektedir; yakın zamanda Park ve arkadaşları, pirin içindeki belirli mutasyonlar 14-3-3 proteinine bağlanmayı engellediğinde kolşisin direncinin de ortaya çıkabileceğini bulmuşlardır (87).

Ayrıca kolşisin nötrofil hücre zarındaki L-selektin, endotel hücre zarındaki E-selektin ekspresyonunu azaltır ve süperoksit üretimini inhibe ederek nötrofil fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Dahası, kolşisin makrofajların aktivasyonunu ve mast hücrelerinin degranülasyonunu azaltır ve TNF- α pro-inflamatuar etkilerine ve dolayısıyla NF-kB sinyalleme kaskadına müdahale eder (50).

Kolşisin esas olarak jejunum ve ileum mukozasından emilir ve oral biyoyararlanımı sağlıklı gönüllülerde %24 ile %88 arasında değişirken, ortalama %45'tir. İlacın eliminasyonu büyük ölçüde safra yoluyla gerçekleşir, böbrekler ise %10-20 oranında katkıda bulunur. CYP3A4 ve ABCB1 proteinleri, kolşisinin metabolizması ve taşınmasında önemli rol oynar. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma ilaç seviyeleri toksik seviyelere ulaşabilir. Benzer şekilde, ABCB1 veya CYP3A4 ile etkileşime giren ilaçlar da kolşisinin eliminasyonunu etkileyerek toksisiteye yol açabilir. Özellikle güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin gibi makrolid antibiyotiklerle birlikte kullanımı ölümcül vakalara neden olmuştur. Ayrıca, böbrek nakli yapılan AAA hastalarında siklosporin kullanımı şiddetli toksisiteye yol açabilir. Siklosporin ve diğer ABCB1 taşıyıcı inhibitörleri, ilacın bağırsak yoluyla atılımını engelleyerek toksisite riskini artırabilir.

Başlangıç dozu 5 yaşından küçük çocuklar için günde 0,5 mg veya altında, 5 yaştan büyük çocuklar için 0,5-1 mg, 10-18 yaş aralığı ve yetişkinler için 1-1,5 mg olmalıdır. Klinik semptomların gerilemesi ver serolojik inflamasyona göre günlük doz 0,25 mg artırılabilir. Maksimum dozlar ise çocuklar için 2 mg, ergenlik sonrası çocuklar ve yetişkinler için 3 mg'dir (88).

Maksimum tolere edilen kolşisin dozunu alan bir hastada, tekrarlayan klinik ataklar (3 ay boyunca ayda en az bir atak), ataklar arasında sürekli yüksek seyreden CRP veya SAA seviyeleri varsa kolşisin direnci olarak kabul edilir. Bu durumların, başka hiçbir olası açıklama olmaksızın gözlemlenmesi gerekmektedir. Ayrıca AA amiloidozis, kalıcı inflamasyonun bir sonucu olarak gelişir ve kolşisin direncinin bir komplikasyonu olabilir (89).

2.8.2. Anti İnterlökin-1 İlaçlar

2.8.2.1. Anakinra

İnsan IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant, glikozillenmemiş bir homoloğu olan Anakinra, IL-1 α ve IL-1 β 'nin IL-1 reseptörüne bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder (90). Kolşisine dirençli hastalarda anti-IL-1 ajanı anakinranın etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Anakinranın hem atakları önlemede hem de yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu ve yan etkiler açısından güvenli olduğu gösterilmiş olsa da, bazı dezavantajları göz ardı edilemez. Anakinranın yarı ömrü kısa olduğundan, günlük olarak deri altı enjeksiyonlarla uygulanmalıdır. Yan etki olarak enjeksiyon yerinde yan etki olarak yara görülebilir (91).

2.8.2.2. Rilonacept

IL-1 tuzağı olarak da bilinen Rilonacept, insan IgG'nin Fc bölgesine kaynaşmış IL-1R1 ve IL-1R aksesuar proteininin (IL-1RAcP) ekstraselüler alanlarından oluşan bir dimerik füzyon proteinidir. Rilonacept, IL-1 β için güçlü bir afinite gösterir ve IL-1 α ve IL-1R antagonisti ile etkileşime girer (92). Rilonaseptin AAA atak sıklığını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (93).

2.8.2.3. Canakinumab

Canakinumab, interlökin-1 beta hedefli bir insan monoklonal antikorudur. Kolşisine dirençli AAA'lı bireylerin yaklaşık %75'inde tam remisyon ve neredeyse tüm hastalarda en azından kısmi remisyon sağlama yeteneği nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır. Canakinumab, atakları kolşisin

tedavisiyle kontrol edilemeyen veya böbrek amiloidozu olan pediatrik AAA hastalarında olumlu sonuçlarla güvenli bir şekilde kullanılabilir. İlacın sınırlamaları arasında nispeten yüksek fiyatı ve bağışıklık baskılanması yer almaktadır (94).

2.8.3. Anti İL-6 Ajan (Tocilizumab)

İnterlökin-6 reseptör antagonisti Tocilizumab'ın AAA hastalarında amiloidozun iyileştirilmesinde ve tekrarlayan atakların sıklığının azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Tocilizumab hastalar arasında iyi tolere edilir (95, 96).

2.9. Elastografi

Manuel palpasyon ile doku değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Sağlıklı dokunun elastisitesi patolojik durum ile değişebilmekte olup manuel palpasyon ile bu durum fark edilebilmektedir. Örnek vermek gerekirse meme ve testis kanserlerindeki nodüller manuel palpasyon ile saptanabilir veya sirotik karaciğer sağlıklı karaciğere göre oldukça serttir. Doku elastikiyeti gibi biyobelirteçler, hastalık tespitinde ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde daha güvenilir ölçümler sunarak öznelliği en aza indirebilir. Ancak palpasyon hekimden hekime farklılık göstermesi sebebiyle subjektif kalmaktadır. Objektif değerlendirme için daha tutarlı bir palpasyon yöntemi gereklidir. (97).

Bir tür elastisite görüntüleme yöntemi olan elastografi teknikleri, doku mekanik özelliklerini ölçmek için geliştirilmiş ve “sanal palpasyon” olarak tanımlanmıştır. Bu teknikler, ultrason, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve optik koherens tomografi (OKT) gibi çeşitli görüntüleme modalitelerini kullanmaktadır (97). Dokuların mekanik özelliklerini invazif olmayan şekilde değerlendiren elastografi tabanlı görüntüleme teknikleri yumuşak doku elastisitesindeki değişikliklerden yararlanarak hem kalitatif (Niteliksel) hem de kantitatif (Niceliksel) bilgiler sağlayarak tanı koymadan kullanılabilir. Ultrason tabanlı yöntemler, yatak başı dahil olmak üzere geniş kullanılabilirlik ve nispeten düşük maliyet gibi birçok doğal avantajı nedeniyle özellikle ilgi çekicidir (98).

Elastografi, fizik açısından, **Young Modülü (E Modülü)** adı verilen fiziksel açıdan sertliğin karşılığı olan parametreyi ölçerek doku sertliğini kantitatif (sayısal) olarak görüntülemeyi hedefler. Bunun iki önemli avantajı vardır:

- E olarak belirtilen Young modülü, farklı biyolojik dokular arasında önemli farklılıklar gösterir ve bu da onu farklı dokuların karakterizasyonu için ideal hale getirir;
- Young modülü, doku sertliğini doğrudan ölçtüğü içim palpasyonda hissedilen sertliği sayısal olarak ifade eder. Bu da elastografinin tanısal anlamda büyük bir değer taşımasını sağlar (99).

Young modülü, birim alan veya gerilim başına uygulanan kuvvet ile doku boyutundaki veya gerinimdeki (Strain) ortaya çıkan bağıl değişim arasındaki ilişkiye dayanan bir orantı sabitidir. Ultrason elastografi yöntemleri, uygulanan mekanik uyarana göre iki ana kategoriye ayrılır: yarı statik yani gerinim tabanlı yöntemler ve dinamik, yani kayma dalgası (Shear wave) tabanlı yöntemler (100).

2.9.1. Yarı Statik Yöntemler

Strain (Gerinim) Elastografi (SE)

SE’de dokuya harici basınç uygulanarak doku sertliği ölçülür. Uygulanan basınç nedeniyle doku boyutları değişir; bu deformasyon **gerinim** olarak adlandırılır. Daha sert lezyonlar daha az deforme olur, dolayısıyla daha düşük gerinime ve daha yüksek Young modülüne sahiptir (92). Gerinim (deformasyon oranı), sıkıştırmadan önce ve sonra alınan yankı sinyalleri karşılaştırılarak elde edilebilir. Doku sertliği, stres (s) uygulanıp gerinim (ϵ) ölçüldükten sonra $E = s/\epsilon$ formülü kullanılarak hesaplanan Young Modülü (E) ile ifade edilir (101). Vücuttaki stres dağılımını bilmek zor olduğundan, düzgün olduğu varsayılır. Sonuç olarak, gerinim sertlikle negatif ilişkilidir. Gerinim görüntüsü, B modu görüntüsünün üzerine bir renk skalası olarak (genellikle kırmızı yumuşak, mavi sert olmak üzere) yerleştirilir. Gri kodlu ve diğer renk kodlu elastogramlar da farklı ultrasonik ekipmanlarda görülebilir. Gerinim, sertliğin göreceli bir endeksidir ve sıkıştırmanın yoğunluğuyla orantılı olarak değişir. Bu nedenle, vakalar arasında doğrudan karşılaştırmalar yapılamaz (101).

SE’de kaliteli görüntü elde etmek için dikkat edilmesi gereken birkaç husus bulunmaktadır. İlk adım olarak transdüserin sadece cilde temas etmeli ve herhangi bir basınç uygulanmaması gerekmektedir. Yanlışlıkla uygulanan basınç ile doku daha sert hale gelebilmekte olup bu da lezyon ile komşu doku arasındaki kontrastı azaltır. Bunu önlemek için transdüseri cilde temas edecek şekilde yerleştirilmeli, sonra transdüser hafifçe geri çekilerek cildin hafifçe yukarıya doğru çekilmesi sağlanarak kompresyon işlemine başlamadan bu durum engellenmiş olur. Transdüser yanlara doğru kaydırılmamalı, incelenecek dokuya dik olacak şekilde yerleştirilmelidir. Transdüserin veya dokunun yanlara kayması elastogramının büyük ölçüde bozulmasına neden olmaktadır. Yanlara kaydırma veya transdüserin yanlış açı ile tutulması sonucu olabilmektedir. Yanlara kayma tespit edilmesi durumunda transdüserin eğimi hareketin etkisini azaltmak için ayarlanabilir. Eğer doku kompresyon uğramıyor veya yanlara kaymıyorsa dokunun transdüserin görüntüleme düzleminden dışarıya doğru (transdüsera vertikal yönde hareket) hareket ediyor olması mümkündür. İnceleme esnasında ince jel kullanılması gerekmektedir. Bunun sebebi kalın jel bazı dokulardan daha sert olabildiği gibi istenmeyen bir kompresyon etkisine neden olarak istenmeyen bir kompresyona neden olabilmektedir. Kompresyon doğru bir oranda yapılmalıdır. Her elastografi sistemi elastogramları en iyi şekilde elde edebilmek için farklı bir kompresyon hızına sahiptir (102).

Transdüser palpasyonuna ek olarak, transdüseri sabit tutarak kardiyak, solunum veya kas kasılmalarından gelen iç fizyolojik titreşimlerin oluşturduğu gerginlikle de SE ölçümleri yapılabilir (103).

2.9.2. Dinamik Yöntemler

Dinamik yöntemlerde, dokuya zamanla değişen bir kuvvet uygulanır. Bu kuvvet, kısa süreli geçici bir mekanik kuvvet veya sabit frekansta salınımlı bir kuvvet olabilir. Zamanla değişen mekanik bir bozulma, mekanik dalgalar olarak yayılır. Katı bir ortamda bu dalgalar basınç dalgaları (kompresyonel dalgalar) veya kayma dalgaları (shear waves, SW) olabilir.

Basınç dalgaları, insan vücudunda oldukça hızlı yayılır (~ 1500 m/s). Yüksek frekanslarda bu dalgalar ultrason dalgaları olarak adlandırılır ve vücudu görüntülemek için kullanılır. Kayma dalgaları, yalnızca düşük frekanslarda (10 Hz - 2000 Hz) üretilir, çünkü daha yüksek frekanslarda absorpsiyon nedeniyle kaybolurlar. Daha yavaş yayılırlar ($\sim 1-50$ m/s) ve hızları, ortamın kayma modülü ($\mu = \rho V_s^2$) ile doğrudan ilişkilidir. Burada ρ , ortamın yoğunluğunu (~ 1000 kg/m³) ifade eder (99).

2.9.2.1. Akustik Radyasyon Kuvveti Darbesi Görüntüleme (ARFI)

ARFI tekniğinde, hedef dokuyu uyaran kayma dalgaları, operatör tarafından geleneksel gri ölçekli US görüntüsü üzerinde seçilen, sabit boyutlu (1 x 0.5 cm) bir ilgi alanı (ROI) içinde üretilir. Kısaca, ana US ışını boyunca ilerleyen odaklanmış, kısa süreli akustik itme darbeleri, doku içinde kayma gerilimleri oluşturur. Bu gerilimlerin özellikleri ve yoğunlukları, doku zayıflaması (esas olarak absorpsiyon), akustik frekans ve akustik ışın yoğunluğuna bağlıdır. Bu kayma gerilimleri, ana US ışınına dik olarak, başlangıçtaki uyarım bölgesinden uzaklaşan kayma dalgalarını oluşturur. Teorik olarak tamamen homojen ve izotropik bir hedefte, kayma dalgalarının yayılma hızı, doğrudan dokunun yoğunluğu ve kayma modülü ile orantılıdır. Kayma modülü dokunun elastikiyeti ile bağlantılıdır. Dolayısıyla, yoğunluk değişmediği sürece, belirli bir akustik radyasyon kuvvetine maruz kalan yumuşak dokular, sert dokulara göre daha fazla yer değiştirir. Daha düşük kayma modülüne sahip oldukları için, en yüksek yer değiştirme noktasına ulaşmaları daha uzun sürer (mikron mertebesinde) ve daha yavaş toparlanırlar. İtme darbeleriyle birlikte, doku yer değiştirmesini izlemek amacıyla ana ışına paralel olarak düşük yoğunluklu takip US ışınları sürekli olarak yayılır. Takip ışınları, kayma dalgası cephesini belirli konumlarda ve zaman aralıklarında keserek, dokunun tepkisi hakkında zamanla en yüksek yer değiştirme noktası ve iyileşme süresi gibi çeşitli verilerin elde edilmesini sağlar.

Bu verilerden, özellikle zaman-uçuş algoritmaları kullanılarak, kayma dalgalarının yayılma hızı ve dolayısıyla doku sertliği hakkında nicel tahminler elde edilir. ARFI sistemleri, bu bilgileri ya dokunun sertlik farklılıklarını yansıtan bir harita olarak ya da daha yaygın olarak sayısal değerler halinde gösterebilir. Çoğu durumda, doku

elastikiyeti kayma dalgası hızı (SWV) cinsinden ifade edilir ve genellikle metre/saniye (m/s) birimiyle ölçülür (104).

2.9.2.2. Kayma Dalgası Elastografisi (Shear wave elastografi, SWE)

Kayma dalgası, periyodik bir kayma kuvvetine maruz kalan elastik bir ortamda oluşan enine bir dalgadır. Kayma, bir madde tabakasının hacmi değişmeden şekil değişikliğini ifade eden değişim olarak tanımlanır ve tabakanın karşıt iki tarafında ters yönlerde çalışan eşit kuvvetler tarafından üretilir. Kayma etkileşiminden sonra, başlangıçtaki doku orijinal şekline dönerken, komşuluğundaki bitişik tabakalar kaymaya uğrar ve kayma dalgası enine bir kayma dalgası olarak yayılmaya devam eder (105). SWE özet olarak 3 adımda anlatılırsa; birinci adımda, doğrusal bir US dizisi tarafından odaklanmış akustik radyasyon kuvveti kullanılarak kayma dalgaları üretilir. Bu kuvvet, dokuda lokal bir stres oluşturarak yerel bir yer değiştirme yaratır. Üretilen kayma dalgaları, akustik radyasyon kuvvetini oluşturan birincil dalgaya dik olarak, enine düzlemde bitişik dokular boyunca çok daha yavaş bir hızla yayılır ve dokuda kayma yer değiştirmelerine neden olur. İkinci adımda, hızlı düzlem dalga uyarımı, dokudaki yer değiştirmeleri ve kayma dalgası hızlarını takip etmek için kullanılır. Doku yer değiştirmesi, benek takip algoritması ile hesaplanır. Üçüncü adımda, doku yer değiştirme haritaları kullanılarak genellikle metre/saniye cinsinden ifade edilen kayma dalgası hızı (cs) hesaplanır. Her pikseldeki kayma dalgası hızlarının dağılımı doğrudan kayma modülü (G) ile ilişkilidir. Bu değer basit bir matematiksel denklemle hesaplanır ve doku sertliğini ve elastikiyetini genellikle kilopaskal (kPa) biriminde ifade eder. Kayma modülü, gerilme ve şekil değiştirme oranı ile tanımlanır ve $G = \frac{\rho c_s^2}{2}$ formülü ile verilir; burada ρ , malzemenin yoğunluğudur. Young modülü (E veya λ), izotropik ortamlar için $E = 3G$ olarak tanımlanır. Yumuşak doku yoğunluğu genellikle incelenen doku türü için literatürde yayınlanmış değerler baz alınarak tahmin edilir veya suya yakın ($\sim 1 \text{ g/cm}^3$) olduğu varsayılır (102, 105).

SWE için üç teknik yaklaşım bulunmaktadır: Bunlar bir boyutlu geçici elastografi (1D-TE), Nokta kayma dalgası elastografi (pSWE), ve iki boyutlu kayma dalgası elastografi (2-D-SWE)'dir (97).

- Geçici elastografi (1D-TE): Cilt yüzeyinde bir piston gibi davranan US probunun otomatik bir hareketiyle uygulanan kısa bir itme (küçük bir "vuruş") ile dokuda kayma dalgaları oluşur. Aynı prob daha sonra kesme dalgası hızını ölçmek için A-mod US kullanır ve Young modülü E hesaplanır. FibroscanTM probu, hem bir ultrason dönüştürücüsü hem de mekanik titreşim cihazı içeren tek bir cihazdır. 1D-TE, US tabanlı bir teknik olmasına rağmen, doğrudan B-mod görüntü kılavuzluğu olmadan kullanılır. Ölçümler, yaklaşık 1 cm genişliğinde x 4 cm uzunluğunda bir doku hacmini değerlendirir ve bu, bir biyopsi örneğinin ortalama hacminden >100 kat daha büyüktür (98, 106).
- Nokta kayma dalgası elastografisi (pSWE): ARFI tarafından üretilen boyuna dalgaların bir kısmı, akustik enerjinin emilmesiyle kayma dalgalarına dönüştürülür. Kayma dalgalarının, uyarım düzlemine dik yöndeki hızı (cs) ölçülür ve genellikle doğrudan raporlanır veya Young modülü (E) olarak dönüştürülüp, doku elastikiyetinin niceliksel tahminini sağlamak için raporlanır. 1D-TE'nin aksine, pSWE, standart bir US probu kullanılarak konvansiyonel bir ultrason makinesinde yapılabilir (98, 106, 107).
- İki boyutlu (2-D) Kesme dalgası elastografisi: Üst başlıkta detaylı olarak tariflenen SWE'dir.

SWS'ler, dispersiyon adı verilen bir fenomen olan ARFI frekansına bağlıdır: ARFI frekansı ne kadar yüksekse, SWS'ler de o kadar yüksek olur. Her üretici farklı bir ARFI frekansı belirlediğinden, dispersiyon etkileri aynı hastada farklı sistemlerde farklı SWS değerleriyle sonuçlanabilir. Kuzey Amerika Radyoloji Derneği, ticari olarak temin edilebilen sistemlerin sistemler arası değişkenliğinin %6 ila %12 arasında değiştiğini bildirdi. Bu nedenle, bir sistemin kesme değeri kopyalanamaz ve başka bir sisteme uygulanamaz (101).

Sonuç olarak US elastografi, geleneksel US'ye umut vadeden bir ek görüntüleme olup, palpasyondan daha doğru bir lezyon sertliği değerlendirmesi sağlar ve klinisyenlere değerli bilgiler sunabilir (101).

3. ARAÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Amaç ve Hipotezler

AAA hastalarında tiroid bezi SWE değerleriyle ilgili güncel literatürde sınırlı sayıda bilgi ve çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı AAA'lı çocuklarda, tiroid bezini gri skala US ve SWE ile değerlendirmek, doku sertliğinde oluşabilecek olası değişiklikleri tespit etmek ve US ve SWE bulgularının, hastalığın takibinde ek yarar sağlayan yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

-H0 hipotezi tiroid bezi stiffness değerleri açısından AAA'lı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktur.

-H1 hipotezi tiroid bezi stiffness değerleri açısından AAA'lı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardır.

3.2. Etik Onay

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23-KAEK-300 sayılı etik kurul kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

3.3. Katılımcılar

Hasta grubu: Aralık 2023 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi (TOGÜ) Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğince AAA tanısı konmuş rutin poliklinik takibine gelen hastalar veya çocuk acil polikliniğe akut AAA hastalığı atağı nedeniyle başvuran, TOGÜ Hastanesi Radyoloji US Kliniğine gereklilik olarak tiroid US tetkiki için yönlendirilen ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan AAA hastası çocuklar.

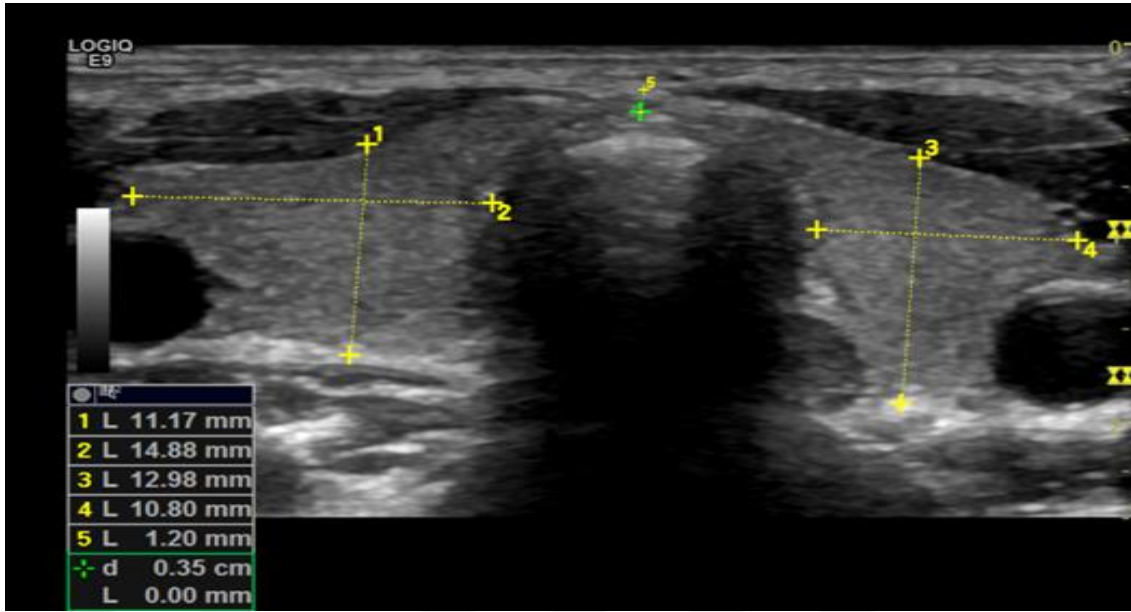
Kontrol grubu: Aralık 2023 ile Ocak 2025 tarihleri arasında TOGÜ Hastanesi Radyoloji US Kliniğine rutin tiroid dışı US tetkikleri için başvuran ve ayrıca çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı çocuk yaş grubu gönüllüler dahil edilmiştir.

Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile tespit edilmiş, bilinen herhangi bir tiroid hastalığı veya sistemik hastalığı olan AAA'lı hasta veya sağlıklı kontrol grubu dahil edilmemiştir. Ayrıca kontrol grubunda tiroid US ile parankim heterojenitesi ve kontur lobulasyonu tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Yöntem

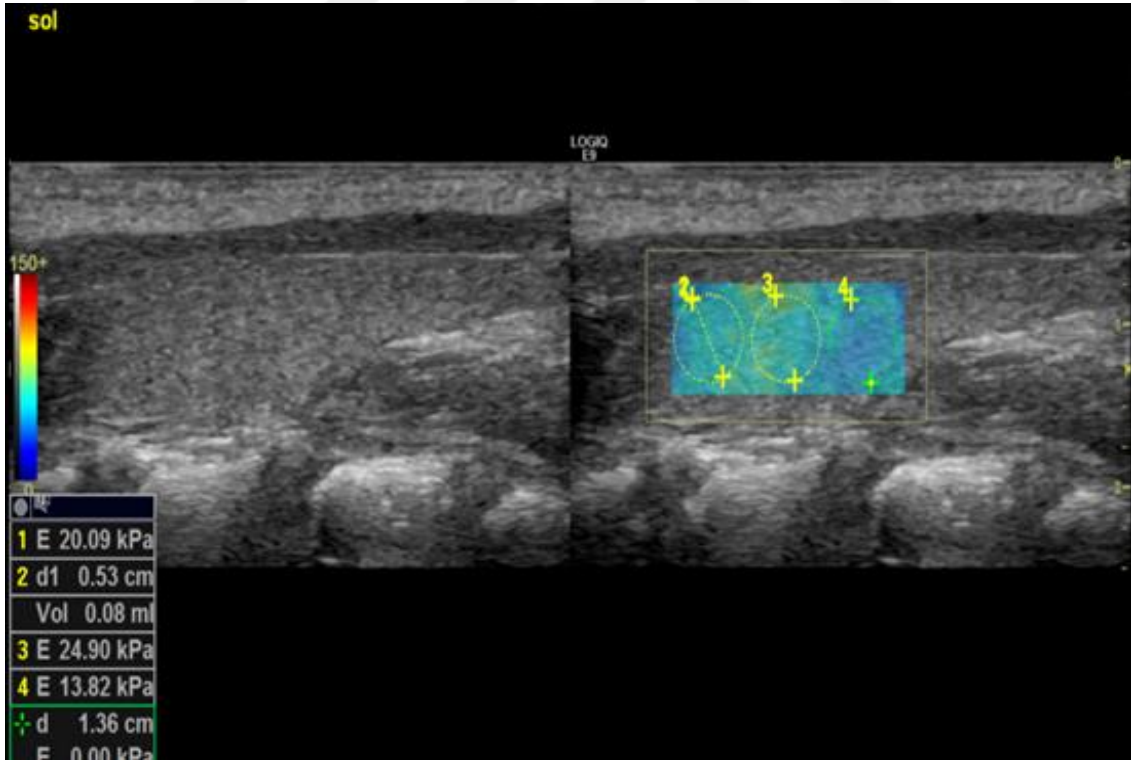
Ayrıntılı tiroid bezi gri skala US ve SWE incelemesi hasta sırtüstü yatar pozisyonda, boyun hafif hiperekstansiyonda iken oda sıcaklığında ince bir jel tabakası uygulanarak, aynı radyolog tarafından TOĞÜ Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Logiq E9 (GE Healthcare, Milwaukee, USA) marka US cihazı ile 3-8 MHz transdüser (9L-D model) kullanılarak yapıldı. Tiroid bezinin US muayenesinde, her iki lob ayrı ayrı enine ve boyuna düzlemlerde incelendi. Tiroid bezinin hacmi (kraniokaudal $\times$ anteroposterior $\times$ transvers boyutlar $\times$ 0,52), parankim yapısı ve ekojenitesi ve kontur düzensizliği değerlendirildi. Hacim, sağ ve sol loblar için ayrı ayrı hesaplandı. SWE değerlendirilmesi gri skala görüntülerde tiroid parankimi net şekilde ve artefaksız olarak izlenirken dokuya SWE uygulanması yapılarak elde edildi. Kaydedilen görüntüler üzerinde ortalama 5 mm boyutunda dairesel bir ROI ile işaretleme yapılarak parankim elastikiyeti ölçüldü. Değerler cihaz tarafından yazılımsal olarak kilopascal (kPa) birimi üzerinden hesaplandı.

Daha iyi analiz için önceden tanımlanmış kalite kriterlerini karşılayan elastogramlar seçildi: 1) Artefaktların (lekeler, pikselleşme veya sinyal eksikliği) elastografi haritasının üçte birinden daha azını kaplaması, 2) yumuşak (mavi) ile sert (kırmızı) elastografik alanlar arasında keskin bir geçişin olmaması, 3) elastografi haritasının üçte ikisinden fazlasının homojen renklenmesi ya da kademeli renk geçişi göstermesi (108). Her katılımcıda tiroid bezi parankiminde ölçüm kutucuğunu homojen şekilde tama yakın dolduran her iki tiroid lobu için ayrı ayrı 3 ölçüm kaydedilmiş olup ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Ölçüm sırasında hastalarda nefes kontrolü yapılması istenmiş olup olabilecek en az hareketli şekilde değerlendirme yapılmıştır.



Şekil 2: Tiroid Gri Skala US Değerlendirme

Şekil 2’de gri skala US değerlendirme şekli gösterilmiştir.



Şekil 3: Tiroid Parankimi Stiffness Ölçümü

Şekil 3’te SWE uygulama tekniği ve ROI yerleştirme şekli gösterilmiştir.

3.5. İstatiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testinden yararlanılmaktadır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon katsayısından yararlanılmaktadır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

4. BULGULAR

Çalışmaya 51 AAA hastası ve 57 kontrol grubu olmak üzere, 44 (%40,7) kadın ve 64 (%59,3) erkek katılımcı dahil edildi. Kolşisin kullanımı yalnızca AAA hastaları için geçerli değerlendirme olup AAA hasta grubunda 45 kişi (%88,24) aktif kolşisin kullanmakta idi. AAA olan çocuklarda laboratuvar ve klinik olarak amiloidoz gelişimi yoktu.

Genel çalışma grubunda katımcılara ait gruptaki, cinsiyet, tiroid bezi heterojenitesi ve kontur lobülasyonu ayrıca AAA hastalarında kolşisin kullanımına ait toplam nitel bulgular Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Katılımcılara Ait Nitel Değişkenler

Değişkenler		n	%
Grup	AAA	51	47,2
	Kontrol	57	52,8
Cinsiyet	Kadın	44	40,7
	Erkek	64	59,3
Tiroid bezi parankim heterojenitesi	Yok	107	99,08
	Var	1	0,92
Tiroid bezi kontür lobülasyonu	Yok	107	99,08
	Var	1	0,92
AAA hasta grubunda kolşisin kullanımı	Yok	6	11,76
	Var	45	88,24

Çalışmadaki kişilerin ortalama yaşı 8,79’dır. Çalışmaya dahil edilen bireylerde tiroid sağ lob hacmi ortalama 2,43 ml ve sol lob ortalama hacmi 1,96 ml’dir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde tiroid sağ lob ortalama stiffness değeri 13,90 kPa, minimum değeri 5,35 kPa ve maksimum değeri 52,08 kPa iken sol lob ortalama stiffness değeri 14,29 kPa, minimum değeri 4,52 kPa ve maksimum değeri 54,85 kPa olarak bulunmuştur. Hasta grubundaki 51 kişinin ortalama kolşisin kullanım süresi 4,14 yıl olarak bulunmuştur. Çalışma grubuna ait nicel değişkenler Tablo 2’de detaylı şekilde verilmiştir.

Tablo 2: Katılımcılara Ait Nicel Değişkenler Dağılımı

Değişkenler	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	108	8,79	4,00	3,00	17,00
Tiroid Sağ Lob Hacmi (ml)	108	2,43	1,45	0,44	9,50
Tiroid Sol Lob Hacmi (ml)	108	1,96	1,21	0,41	7,61
Sağ Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	108	13,90	6,33	5,35	52,08
Sol Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	108	14,29	6,38	4,52	54,85
AAA Grupta Kolşisin Kullanma Süresi (yıl)	51	4,14	3,39	1,00	14,00

Hasta ve kontrol gruplarında nicel dağılımlara göre değerlendirme yapıldığında; gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tiroid sağ ve sol lob ortalama hacimleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tiroid sağ ve sol lob ortalama parankim stiffness değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bulgular Tablo 3'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3: Gruba Göre Nicel Değişkenler Dağılımı

Değişkenler	Grup				t	p
	AAA		Normal			
	Ort	SS	Ort	SS		
Yaş	9,53	4,39	8,98	3,74	0,699	0,486
Sağ Lob Hacmi	2,73	1,76	2,22	1,09	1,834	0,070
Sol Lob Hacmi	2,18	1,41	1,76	0,96	1,857	0,066
Sağ Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	14,65	7,97	13,23	4,35	0,993	0,323
Sol Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	15,45	8,17	13,26	3,98	1,831	0,070

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Tüm grupta cinsiyete göre nicel dağılımlar incelendiğinde; cinsiyet grupları arasında ve tiroid sağ ve sol lob ortalama hacmi ve sağ lob ortalama stiffness değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular tablo 4'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4: Tüm Grupta Cinsiyete Göre Nicel Değişkenler Dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet				t	p
	Kadın		Erkek			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Yaş	9,48	4,31	8,13	3,68	1,718	0,089
Tiroid Sağ Lob Hacmi	2,50	1,40	2,44	1,51	0,222	0,824
Tiroid Sol Lob Hacmi	2,09	1,24	1,87	1,19	0,963	0,3380
Sağ Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	15,24	8,16	12,98	4,53	1,847	0,067
Sol Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	15,40	8,22	12,85	5,22	1,895	0,061

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Cinsiyete göre AAA hasta grubu ve kontrol grubunun nicel değişkenleri değerlendirildiğinde; AAA kadın hasta grubunda ortalama yaş 10,68, kontrol kadın grubunda ise 9,68 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,434$). Kadın AAA'lı hasta ve kontrol grubu arasında her iki tiroid lobu hacmi ve her iki tiroid lobu için ortalama stiffness değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Erkek AAA'lı hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, her iki tiroid lob hacmi ve ortalama stiffness değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bulgular tablo 5'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 5: Cinsiyet Gruplarında FMF ile Normal Grubun Nicel Değişkenlere Göre Dağılımı

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Değişkenler	Kadın				t	p	Erkek				t	p
	AAA		Normal				AAA		Normal			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS			Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Yaş	10,68	4,41	9,68	3,74	0,790	0,434	8,42	4,16	8,63	3,74	0,209	0,835
Sağ Lob Hacim (ml)	2,79	1,51	2,12	1,19	1,592	0,119	2,68	2,01	2,27	1,05	1,058	0,294
Sol Lob Hacim (ml)	2,30	1,17	1,83	1,30	1,254	0,217	2,08	1,63	1,72	0,75	1,177	0,244
Sağ Lob Ortalama Stiffness (kPa)	16,53	9,57	13,56	5,61	1,203	0,236	12,85	5,67	13,07	3,64	0,192	0,848
Sol Lob Ortalama Stiffness (kPa)	17,58	10,26	14,84	4,07	1,098	0,279	13,41	4,87	12,46	3,73	0,878	0,383

Tiroid bezinin heterojenitesine göre nicel bulgular ele alındığında; heterojen tiroid bezi ile normal tiroid bezi sağ ve sol lob ortalama hacimlerinde ve her iki lob için ortalama parankim stiffness değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular tablo 6’da detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 6: Tiroid Bezinin Heterojenitesine Göre Nicel Değişkenler Dağılımı

Değişkenler	Heterojenite				t	p
	Yok		Var			
	Ort	SS	Ort	SS		
Yaş	9,26	4,10	8,75	2,87	0,246	0,806
Tiroid Sağ Lob Hacmi	2,48	1,49	1,98	0,35	0,672	0,503
Tiroid Sol Lob Hacmi	1,96	1,23	1,81	0,39	0,246	0,806
Tiroid Sağ Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	13,94	6,45	12,97	1,36	0,298	0,766
Tiroid Sol Lob Ortalama Stiffness Değeri (kPa)	14,25	6,48	15,46	2,75	0,371	0,712

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

AAA hasta grubu ve kontrol gruplarında yaş ile ortalama parankim stiffness değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; kontrol grubunda yaş ile her iki tiroid lobu ortalama parankim stiffness değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. AAA hasta grubunda yaş ile sağ lob ortalama parankim stiffness değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki ($r=0,504$; $p<0,001$) ve yaş ile sol lob ortalama parankim stiffness arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki ($r=0,527$; $p<0,001$) saptanmıştır. Bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca her iki grupta da yaş ile birlikte her iki lob hacminde istatistiksel olarak anlamlı artış dikkati çekmektedir. Bulgular tablo 7’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 7: Tüm Grup, FMF ve Normal Grupta Yaş ile Stiffness Değerleri Arasındaki Korelasyon

Değişkenler		Tüm Grup	AAA	Kontrol
Sağ Lob Hacmi (ml)	r	0,678	0,760	0,561
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Sol Lob Hacmi (ml)	r	0,618	0,748	0,425
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Sağ Lob Ortalama Stiffness (kPa)	r	0,378	0,504	0,147
	p	<0,001	<0,001	0,275
Sol Lob Ortalama Stiffness (kPa)	r	0,416	0,527	0,208
	p	<0,001	<0,001	0,120

**:0,05 düzeyinde anlamlılık. Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.*

Her iki tiroid lobu ortalama parankim stiffness değerleri ile AAA ve kontrol grubunda yaş, sağ ve sol lob hacimleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; AAA grupta her iki lob ortalama parankim stiffness değerleri ile yaş arasında ve tiroid hacmi arasında anlamlı ilişki mevcut iken kontrol grubunda anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yine sağlıklı grupta stiffness değerleri ile tiroid hacmi arasında ilişki saptanmamıştır. Bulgular tablo 8’de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 8: AAA ve Normal Grupta Stiffness Değerleri ile Değişkenler Arasındaki Korelasyon

Grup	Değişken	Yaş	Sağ Lob Hacmi (ml)	Sol Lob Hacmi (ml)
AAA	Sağ Lob Stiffness	r=0.504 p<0.001	r=0.361 p=0.009	r=0.420 p=0.002
	Sol Lob Stiffness	r=0.527 p<0.001	r=0.307 p=0.029	r=0.366 p=0.008
Kontrol	Sağ Lob Stiffness	r=0.147 p=0.275	r=0.086 p=0.524	r=-0.004 p=0.976
	Sol Lob Stiffness	r=0.208 p=0.120	r=0.149 p=0.270	r=0.233 p=0.081

*:0,05 düzeyinde anlamlılık. Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

AAA grubunda bilinen aktif hastalık süresi ile nicel değişkenler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; artan aktif hastalık süresi ile her iki lob hacminin artışında anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). Aktif hastalık süresi artması ile her iki tiroid lobu ortalama stiffness değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bulgular tablo 9’da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 9: AAA Grubunda Bilinen Hastalık Süresi ile Nicel Değişkenler Arasındaki Korelasyon

Değişkenler		Süre
Sağ Lob Hacmi (ml)	r	0,698
	p	<0,001
Sol Lob Hacmi (ml)	r	0,658
	p	<0,001
Sağ Lob Ortalama Stiffness (kPa)	r	0,175
	p	0,219
Sol Lob Ortalama Stiffness (kPa)	r	0,203
	p	0,154

AAA hasta grubunda kolşisin kullanımına göre nicel değişkenlerin dağılımı ele alındığında; kolşisin kullanan hastalar (%88,24) ile kullanmayan hastalar (%11,76) arasında yaş, her iki tiroid lob hacimleri ve ortalama parankim stiffness değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular tablo 10’da detaylı olarak tariflenmiştir.

Tablo 10: Kolşisin Kullanımına Göre Nicel Değişkenler Dağılımı

Değişkenler	Kolsişin Kullanımı				t	p
	Yok		Var			
	Ort	SS	Ort	SS		
Yaş	9,67	5,20	9,45	4,37	0,109	0,914
Sağ Lob Hacmi (ml)	2,15	0,85	2,80	1,87	0,844	0,403
Sol Lob Hacmi (ml)	1,98	1,11	2,20	1,47	0,359	0,721
Sağ Lob Ortalama Stiffness (kPa)	12,16	4,49	15,05	8,38	0,822	0,415
Sol Lob Ortalama Stiffness (kPa)	13,33	5,57	15,79	8,56	0,683	0,498
Süre	4,17	3,66	4,09	3,42	0,050	0,960

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmamız, AAA grubu çocuklar ile kontrol grubu arasında tiroid bezi ortalama stiffness değerleri karşılaştırıldığında, AAA grubunda ortalama stiffness değeri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca AAA olan grup ile kontrol grubu arasında tiroid parankim gri skala US bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer yandan SWE ile elde edilen stiffness değerleri, AAA olan çocuklarda yaş ve tiroid hacmi ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon göstermekle birlikte kontrol grubunda yaşla ve tiroid hacmi ile stiffness değerleri arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Hastalık süresi ile tiroid stiffness değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. Literatürde AAA'lı çocuklarda, SWE ile tiroidin değerlendirildiği az sayıda çalışma yer almaktadır ve literatürde bu alandaki bilgiler oldukça kısıtlı ve çelişkilidir (16-19).

Bayramoğlu ve ark. (16) çocukluk yaş grubunda yaptıkları çalışmada 9'u halihazırda AAA'ya bağlı renal amiloidoz gelişmiş 31 AAA hastasını sağlıklı kontrol grubuyla tiroid bezi, submandibuler bez ve parotis bezi SWE değerleri ile bazı laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hasta grupta tiroid ortalama stiffness değerini $14,6 \pm 3,3$ kPa olarak bulmuşlardır ve bu değer çalışmamızla benzerlik göstermektedir (Tablo 2,3). Yine bu çalışmada amiloidozu olsun veya olmasın AAA hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış stiffness değerleri bulmuşlar ve ayrıca amiloidozu olan AAA hastalarında, amiloidozu bilinmeyen AAA hastalarına kıyasla daha yüksek elastisite değerleri olmasına rağmen, bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tiroid stiffness değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte kontrol grubuyla istatistiksel anlamda farklı olmaması bu çalışmayla zıtlık göstermektedir. Ortaya çıkan bu farklı sonuçta, Bayramoğlu ve ark'nın seçtikleri hasta grubunda, tedavi alan 23 hastanın 19'unda kolşisin direnci olması ve 9 hastanın ise amiloidozlu olmasının, etkili olduğu düşünülmektedir.

Turan ve ark. (17) AAA'lı çocuklarda tiroid parankimini gri skala US ile değerlendirmişler ve kontrol grubu ile hasta grup arasında gri skala US bulguları ve tiroid

bez hacmi açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu sonuç bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Urfalı ve ark. tiroid ve böbrek fonksiyon testleri normal olan yetişkin AAA hasta grubunda tiroid parankim stiffness değerini SWE ile incelemişlerdir ve parankim stiffness değerinin hasta grupta arttığını, ancak bu artışın hastalık süresi ile ilişki olmadığını bulmuşlardır (18). Çalışmamızda çocukluk yaş grubunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış olması bu çalışma ile çelişmektedir. Ancak çalışmamızda AAA'lı grupta yaşla tiroid parankim sertliği arasında korelasyon bulunmuştur ve bu durum yetişkin gruptaki anlamlı farklılığının sebebinin yaş faktörü olduğunu destekleyebilir. Kanımıza göre ilerleyen yaş ile stiffness değerleri arasındaki farklılık daha belirgin hale gelebilir.

Yılmaz ve ark. (19) yetişkin yaş grubunda 30 AAA hastasının tiroid bez gri skala US bulguları ve SWE değerlerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 30 hastanın 12'sinde parankimal heterojenite saptamışlardır. Bu durum bizim çalışmamız ve diğer çalışmalarla tezatlık oluşturmaktadır (17). Çalışmalarında hasta grupta tiroid bezi sağ lobda ortalama stiffness değerini $10,13 \pm 5,65$ kPa ve sol lobda $12,24 \pm 6,17$ kPa bulmuşlardır. Bu değerlerin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Tespit edilen stiffness değerleri arasındaki farklılığın sebebi yaş gruplarının farklı olmasının yanı sıra, kullanılan cihaz ve transduser farklılığına bağlı olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında stiffness değerleri arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmaması bu çalışmayla tezatlık göstermekle birlikte önceki paragrafta da belirttiğimiz gibi, ilerleyen yaşlarda sağlıklı gruba göre tiroid parankimal sertliğinin daha yüksek olabileceğini destekleyebilir.

Hashimoto hastalığı gibi kronik diffüz tiroid parankim hastalıklarında tiroidin SWE ile değerlendirildiği bazı çalışmalar literatürde yer almaktadır (109-110). Kamel ve ark. yaşları 7 ile 17 arasında değişen, 32'si otoimmün tiroidit tanısı almış (5 erkek ve 27 kadın) ve 32'si sağlıklı gönüllü (9 erkek ve 23 kadın) olmak üzere 64 pediatrik olguyu US ve SWE ile değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında otoimmün tiroiditi bulunan çocuklarda stiffness değerleri (35.6 kPa) olup kontrol grubuna (9.35 kPa) göre anlamlı derecede daha

yüksektir. Yine bu çalışmada hasta grupta tiroid bezinin elastikiyet değerleri ile otoantikörler ve tiroid fonksiyon testi arasında korelasyon olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada stiffness için kesme değeri 12.317 kPa olup duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %96.9 ve %100 olarak bulmuşlardır. Bu bulgular sonucunda ise SWE'nin otoimmün tiroidit tanısında rutin US'ye ek olarak fibrozisin yaygınlığını sayısal değer olarak tahmin eden oldukça hassas bir görüntüleme yöntemi olduğunu belirtmişlerdir (109).

Kara ve ark. (110) Hashimoto tiroiditi olan, yaş aralığı 8 ile 60 arasında değişen 74 hasta ile yaş aralığı 8 ile 45 arasında değişen 75 sağlıklı kontrol grubunun tiroid stiffness değerlerini SWE kullanılarak incelemişler ve hasta grubun ortalama tiroid stiffness değerlerini asemptomatik gruptan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada stiffness değerleri ile anti-tiroglobulin antikor ile anti-tiroid peroksidaz antikor seviyeleri ve bez hacmi arasında anlamlı pozitif ilişki ve stiffness ile ekojenite arasında anlamlı negatif ilişki ortaya koymuşlardır. Hashimoto hastalarında hassas-spesifik bir stiffness değeri için 29,45 kPa'yı önermişlerdir. Tiroid parankim ekojenitesi ile ortalama stiffness değerleri arasında ters korelasyon bulmuşlardır.

Literatürde, sağlıklı çocuklarda tiroid bezi ortalama stiffness değerlerini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Kanımıza göre çalışmamız sağlıklı çocuklarda, normal tiroid stiffness değerleri ve bu değerlerin yaş, cinsiyet ve tiroid hacmi ile ilişkisi hakkında da literatüre katkı sağlamaktadır. Uysal ve ark. (111) sağlıklı çocuklarda tiroid bezi ortalama stiffness değerlerini 3-17 yaş aralığında 52 erkek ve 55 kız olmak üzere 107 pediatrik vaka üzerinden değerlendirmişlerdir. Sağ lob için $6,38 \pm 1,97$ kPa ve sol lob için $8,81 \pm 3,00$ kPa değerlerini elde etmişlerdir. Çalışmalarında sağ tiroid lobu ortalama stiffness değerleri ile yaş, vücut kitle indeksi ve sağ tiroid lob hacmi arasında bizim çalışmamızdan farklı olarak, pozitif korelasyon bulmuşlar ancak sol lob ile belirtilen indeksler arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı çocuklarda sağ lob ortalama stiffness $13,23 \pm 4,35$, sol lob ortalama stiffness $13,26 \pm 3,98$ bulunmuş olup yapılan çalışmaya göre daha yüksek değerler bulunmuştur. Her iki çalışmada ortalama yaş grupları benzer olduğundan değerler arasında fark olması kullanılan cihazların farklı oluşundan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda kız-erkek grupları arasında

ortalama stiffness değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmaması bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Habibi ve ark. (112) 127 sağlıklı çocukta (66 erkek, 61 kadın; ortalama yaş = $10,3 \pm 3,9$ yıl; aralık = 3-17 yıl) tiroid, submandibular ve parotis bezlerini SWE ile değerlendirdikleri çalışmalarında, tiroid bezi ortalama stiffness değerlerini $14,6 \pm 3,3$ kPa bulmuşlardır. Bu değerler çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada yaş ile tiroid bezi stiffness değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim alışmamızda bu iki çalışmadan farklı olarak sağlıklı çocuklarda yaş, tiroid hacmi ile stiffness değerleri arasında ilişki tespit edemedik. Ancak alışmamızda AAA hastalarında yaş ve tiroid hacmi ile stiffness değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuş olmakla birlikte hastalık faktörü dışlanamadığından kanımıza göre bu ilişki belirgin anlam taşımamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. İlki; alışma tek araştırmacı tarafından gerçekleştirildiğinden araştırmacılar arası uyum değerlendirmesi yapılamamıştır. Ancaklmler uygunlm kriterlerini içeren 3lmn ortalaması şeklinde elde edilmiştir (108). İkincisi; hasta sayısı göreceli olarak azdır ve amiloidozu olduğu ispatlanan veya kolşisine dirençli olan hastalar çalışmamızda yer almamaktadır.ncs; çalışmada AAA hastalarında meydana gelebilecek olası histopatolojik bulgular ile stiffness değerleri arasında ilişki değerlendirilmemiştir. İleride AAA’lı çocuklarda tiroidin SWE ile değerlendirildiği, daha fazla hasta sayısı ile ve birden fazla araştırmacı tarafından elde edilmiş, histopatolojik bulguları da içeren çalışmalar gerçekleştirilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamız AAA'lı çocuklarda tiroid parankiminin SWE ile elde edilen stiffness değerlerinin ve gri skala US bulgularının, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu sonuç, SWE ve gri skala US bulgularının hastalığın tanı ve takibinde ek bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla hasta serilerini içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKÇA

1. Ben-Chetrit, E, and M Levy. "Familial Mediterranean fever." *Lancet* (London, England) vol. 351,9103 (1998): 659-664.
2. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):811-829
3. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102(1):50-71.
4. Shohat M., Halpern G. Familial Mediterranean fever—A review. *Genet Med* 13. 2011; 487–498.
5. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*. 2005;5(3):87-98.
6. Bakan S, Kandemirli SG, Akbas S, et al. Amyloid Goiter: A Diagnosis to Consider in Diffuse Fatty Infiltration of the Thyroid. *J Ultrasound Med*. 2017;36(5):1045-1049.
7. Trifanov DS, Dhyani M, Bledsoe JR, et al. Amyloidosis of the liver on shear wave elastography: case report and review of literature. *Abdom Imaging*. 2015;40(8):3078-3083
8. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447-1453.
9. Villa F, Dionigi G, Tanda ML, et al. Amyloid goiter. *Int J Surg*. 2008;6 Suppl 1:S16-S18.

10. Turhan İyidir Ö, Altay M, Konca Degertekin C, et al. Diffuse amyloid deposition in thyroid gland: a cause for concern in familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 2012;19(3):161-162.
11. Barr RG. Ultrasound of Diffuse Liver Disease Including Elastography. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(3):549-562.
12. Zhao CK, Xu HX. Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status. *Ultrasonography*. 2019;38(2):106-124.
13. Habib LA, Abdrabou AM, Geneidi EA, et al. Role of ultrasound elastography in assessment of indeterminate thyroid nodules. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016;47(1), 141-147.
14. Wang F, Chang C, Chen M, et al. Does Lesion Size Affect the Value of Shear Wave Elastography for Differentiating Between Benign and Malignant Thyroid Nodules?. *J Ultrasound Med*. 2018;37(3):601-609
15. Abdallah AA, Mahmoud MZ, Hassouna MS, et al. The added value of shear wave elastography when combined to conventional ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in detection of malignant thyroid nodule. *Egypt J Otolaryngol* 40, 89 (2024).
16. Bayramoglu Z, Koker O, Kandemirli SG, et al. Shear wave elastography of salivary and thyroid glands in pediatric patients with FMF and amyloidosis. *J Ist Faculty Med* 2020;83(2):92-99.
17. Turan H, Yildiz M, Civan O, et al. Evaluation of the thyroid disorders in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1473-1478.
18. Urfali M, Yilmaz G, Özkul B, Urfali FE. Indirect evaluation of amyloid deposition by ultrasonography and its relationship with MEFV gene mutation in FMF patients. *J Clin Ultrasound*. 2023;51(4):715-722.

19. Yilmaz MÖ, Çelik MM, Keleşç FÖ, Özcan O. Evaluation of the structure, autoimmunity, and functions of the thyroid gland in familial Mediterranean fever patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(1):66-70.
20. Reimann HA. Periodic disease. *Medicine (Baltimore).* 1951;30(3):219-245.
21. Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Med J.* 2015;36(9):1126-1127.
22. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):254-260.
23. Padeh S, Bilginer Y, Ozen S. Familial mediterranean fever. *Textbook of Autoinflammation.* 2019:293-313.
24. Mezher N, Mroweh O, Karam L, Ibrahim JN, Kobeissy PH. Experimental models in Familial Mediterranean Fever (FMF): Insights into pathophysiology and therapeutic strategies. *Exp Mol Pathol.* 2024;135:104883.
25. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood.* 2008;112(5):1794–803.
26. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *European Journal of Immunology* 2018; 48 (2): 230-238.
27. Van Gorp H, Saavedra PH, de Vasconcelos NM, et al. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(50):14384-14389.

28. Wang C, Yang T, Xiao J, et al. NLRP3 inflammasome activation triggers gasdermin D-independent inflammation. *Sci Immunol*. 2021;6(64):eabj3859
29. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-641.
30. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):207-212
31. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis--phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*. 2003;16(3):431-434.
32. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):146-149.
33. Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1049.
34. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):40.
35. Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N, et al. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(2):69-73.
36. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65:318–324

37. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*. 2005;5:87–98.
38. Atoyan S, Hayrapetyan H, Sarkisian T, Ben-Chetrit E. MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6 Suppl 102):72-76.
39. Rigante D, La Torraca I, Ansuini V, et al. The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10(4):163-171.
40. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26(3):612-627.
41. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-253.
42. Hernández-Rodríguez J, Ruíz-Ortiz E, Tomé A, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):9-15.
43. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):893-897.
44. Kumei S, Nozu T, Ohira M, Miyagishi S, Okumura T. Cold Exposure Related Fever with an Mediterranean Fever (MEFV) Gene Mutation. *Intern Med*. 2017;56(16):2233-2236

45. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1089-1092.
46. Babaoglu H, Atas N, Varan O, et al. Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(2):154-158.
47. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, et al. Chronic inflammation in adult familial Mediterranean fever patients: underlying causes and association with amyloidosis. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(4):315-319.
48. Yilmaz H, Inan O, Darcin T, et al. Serum galectin-3 levels were associated with proteinuria in patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(3):436-442.
49. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):18-22.
50. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584.
51. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(1):21-33. doi:10.5152/eurjrheum.2014.006
52. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2594-2604.
53. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;22(3):139-150.

54. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1416-1419.
55. Yenigun S, Ayla AY, Baspinar SN, et al. ‘‘Pos1378 arthritis in patients with family mediterranean fever.’’ *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:1028-1029
56. Kunt SŞ, Aydın F, Çakar N, Özdel S, Yalçınkaya F, Özçakar ZB. The effect of genotype on musculoskeletal complaints in patients with familial Mediterranean fever. *Postgrad Med.* 2020;132(2):220-224.
57. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5(5):326-331.
58. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med.* 2002;23(2):505-511.
59. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM.* 1997;90(10):643-647.
60. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(3):477-498.
61. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(5 Pt 1):791-795.
62. Gezgin Yildirim D, Seven MB, Gönen S, Söylemezoğlu O. Erysipelas-like erythema in children with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):101-104.

63. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*. 2000;16(1-2):72-74.
64. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):105-112.
65. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):127-132.
66. Yıldırım DG, Bakkaloglu SA, Buyan N. Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):147-152.
67. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol*. 2019;10:763.
68. Hodak E, Atzmony L, Pavlovsky L, Comaneshter D, Cohen AD. Hidradenitis Suppurativa Is Associated with Familial Mediterranean Fever-A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):2019-2021.
69. Balcı-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1372-1380.
70. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *J Nephrol*. 2018;31(3):343-350.
71. Kukuy OL, Beckerman P, Dinour D, et al. Amyloid storm: acute kidney injury and massive proteinuria, rapidly progressing to end-stage kidney disease in AA

amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3235-3242.

72. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2083-2087.

73. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):741-745.

74. Lachmann, H.J. Long-Term Complications of Familial Mediterranean Fever. In: Gattorno, M. (eds) Familial Mediterranean Fever. Rare Diseases of the Immune System, vol 3. 2015; Springer, Cham.

75. Twig G, Livneh A, Vivante A, et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):704-709

76. Vampertzi O, Papadopoulou-Legbelou K, Triantafyllou A, et al. Assessment of vascular damage in children and young adults with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*. 2022;42(1):59-69.

77. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2016;36(4):483-487.

78. Yackov B, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity reviews* 13.4-5. 2014; 388-390.

79. Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, et al. The Value of Serum Amyloid A Levels in Familial Mediterranean Fever to Identify Occult Inflammation During Asymptomatic Periods. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(1):1-4.
80. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):677-682.
81. Aydın F, Kurt T, Sezer M, et al. Performance of the new Eurofever/PRINTO classification criteria in Familial Mediterranean fever patients with a single exon 10 mutation in childhood. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):95-101.
82. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med*. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76
83. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-2):1591-1610.
84. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-1885.
85. Öner N, Çelikel E, Güngörer V, et al. The Effect of Clinical and Genetic Variables of Familial Mediterranean Fever Patients: Real Life Data. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(7):326-331.
86. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, et al. Familial mediterranean fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57.3:97-104.
87. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):115-120.

88. Gül A. Treatment of familial Mediterranean fever: colchicine and beyond. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(5):281-284.
89. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3799-3808.
90. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):265-271.
91. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, et al. Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2327-2332.
92. Kilic B, Guler Y, Azman FN, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-1 treatment in familial Mediterranean fever patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(4):925-935.
93. Philip J. Hashkes, Steven J. Spalding, Edward H. Giannini, et al. Rilonacept for Colchicine-Resistant or -Intolerant Familial Mediterranean Fever: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012;157:533-541.
94. Shehadeh K, Levinsky Y, Kagan S, et al. An "On Demand" canakinumab regimen for treating children with Colchicine-Resistant familial Mediterranean fever - A multicentre study. *Int Immunopharmacol.* 2024;132:111967. doi:10.1016/j.intimp.2024.111967
95. Colak S, Tekgoz E, Cinar M, Yilmaz S. The assessment of tocilizumab therapy on recurrent attacks of patients with familial Mediterranean fever: A retrospective study of 15 patients. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):223-225.

96. Mertz P, Hentgen V, Georgin-Lavialle S. Could tocilizumab be used in familial Mediterranean fever? A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(1):12-21.
97. Dewall RJ. Ultrasound elastography: principles, techniques, and clinical applications. *Crit Rev Biomed Eng*. 2013;41(1):1-19.
98. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-1329.
99. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487-495
100. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):773-785. doi:10.1007/s00261-018-1475-6
101. Cui XW, Li KN, Yi AJ, et al. Ultrasound elastography. *Endosc Ultrasound*. 2022;11(4):252-274.
102. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):680-697.
103. Dietrich CF, Barr RG, Farrokh A, et al. Strain Elastography - How To Do It?. *Ultrasound Int Open*. 2017;3(4):E137-E149. doi:10.1055/s-0043-119412
104. Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review. *Insights Imaging*. 2016;7(5):735-746.
105. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, et al. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *Radiographics*. 2017;37(3):855-870. doi:10.1148/rg.2017160116

106. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):169-184. doi:10.1055/s-0033-1335205
107. Cè M, D'Amico NC, Danesini et al. Ultrasound Elastography: Basic Principles and Examples of Clinical Applications with Artificial Intelligence—A Review. *BioMedInformatics.* 2023; 3(1):17-43
108. Grgurevic I, Puljiz Z, Brnic D, et al. Liver and spleen stiffness and their ratio assessed by real-time two dimensional-shear wave elastography in patients with liver fibrosis and cirrhosis due to chronic viral hepatitis. *Eur Radiol.* 2015;25(11):3214-3221.
109. Kamel S.M, Elkhatab KM, Bhagat S, et al. Shear wave elastography as a quantitative method for thyroid gland elasticity assessment in pediatric patients with autoimmune-related thyroid disease, diagnostic utility and laboratory correlation. *Egypt J Radiol Nucl Med* 53, 189. 2022.
110. Kara T, Ateş F, Durmaz MS, et al. Assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in Hashimoto's thyroiditis patients. *J Ultrasound.* 2020;23(4):543-551. doi:10.1007/s40477-020-00437-y
111. Uysal E, Öztürk M. Quantitative Assessment of Thyroid Glands in Healthy Children With Shear Wave Elastography. *Ultrasound Q.* 2019;35(3):297-300.
112. Arioğlu Habibi H, Memiş Durmaz ES, Qarayeva V, et al. Quantitative Assessment of Thyroid, Submandibular, and Parotid Glands Elasticity With Shear-Wave Elastography in Children. *Ultrasound Q.* 2018;34(2):58-61.