T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI ALMIŞ OLAN HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SAHİLE SAFARLI

TRABZON -2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI ALMIŞ OLAN HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SAHİLE SAFARLI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SAMİ FİDAN

TRABZON -2022

TEŞEKKÜR

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Sami Fidan'a,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Gastroenteroloji polikliniğine başladığım günden bugüne kadar tüm desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu iliklerime kadar hissettiren, tezimin hazırlanmasında büyük katkı sağlayan Serdar Durak"a,

Eğitimimize ve hastalarımıza birlikte emek verdiğimiz, pek çok anıyı paylaştığımız sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Bugüne kadar hiçbir şeyi esirgemeyen, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerlilerim annem ve babama,

Sonsuz şükranlarımı sunarım…

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı alan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç yöntem: Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne 2014-2022 yılları arasında AAA tanısı konulan 150 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, atak sıklığı, amiloidoz varlığı, biyolojik tedavi kullanımı, eşlik eden hastalık öyküsü, kolşisin tedavi dozları, ek tedaviler, artrit varlığı, MEFV gen analizi sonuçları ve tanı anındaki laboratuvar değerleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 103'ü (%68,7) kadın, 47'si (%31,3) erkek olup, ortanca yaş 32 (18-79) idi. Aile öyküsü sorgulanan 104 hastanın 54'ünde (%51,9) aile öyküsü pozitifti. Tanı anında hastaların%91,3'ünde (n=137) karın ağrısı, %62,7'sinde (n=94) eklem ağrısı, %46'sında (n=69) ateş, %22,7'sinde (n=34) göğüs ağrısı vardı. Yedi(%4.7) hastada vaskülit ve 7 hastada (%4,7) ise amiloidoz tespit edildi. 8 (%5,3) hastaya apendektomi yapılmıştı. Tanı alan 144 (%96) hastaya kolsişin başlanırken, 2 hastaya IL-1 antagonisti, 1 hastaya anti-TNF başlanmıştı. Yüz yedi (%76) hastaya MEFV gen mutasyon analizi yapıldı ve 2 hastada MEFV gen mutasyonu saptanmazken,40 hastada (%37,3) M694V, 38'inde (%35,5) R202Q, 27'sinde (%25,2) V726A ve 17'inde (%15,8) E148Q genlerinde heterozigot pozitif mutasyon, 10 hastada (%9,3) M694V ve 2 hastada (%1,8) R202Q homozigot pozitif gen mutasyonu saptandı.

Sonuç: Genel olarak çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ülkemizde yapılan birçok çalışma gibi literatürde bulunan çalışmalar ile uyumluydu. Çalışmamızda kendi merkezimizin verileri sunulmuş olup, bunun geriye dönük ulusal bir veri tabanı oluşturmaya katkısı olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV

ABSTRACT

Aim: The study aims at retrospective analysis of socio-demographic and clinical characteristics of Familial Mediterranean Fever (FMF) cases seen in our hospital.

Material And Method: One hundred and fifty patients diagnosed with FMF between 2014 and 2022 were included in this study. Data was evaluated retrospectively for age, gender, family history, frequency of attacks, presence of amyloidosis, dosage of colchicin treatment, additional treatments, presence of arthritis, results of MEFV gene analysis, and laboratory values at the time of diagnosis.

Results: One hundred and three (68.7%) of the patients were female and 47 (31.3%) were male where their median age was 32 (18-79). Out of 104 patients whose family history was studied, 54 (51.9%) had a positive family history. At the time of diagnosis 91.3% (n=137) had abdominal pain, 62.7% (n=94) had joint pain, 46% (n=69) had fever, and 22.7% (n=34) complained of chest pain. Vasculitis was confirmed in seven patients (4.7%) and 7 (4.7%) had amyloidosis. Eight (5.3%) went through appendectomy. Amongthe total patient population diagnosed with FMV, 144 (96%) received colchicine treatment, where as 2 of them were given IL-1 antagonist and 1 was put on anti-TNF treatment. MEFV gene mutation analysis was conducted for 107 (71,3%) patients. Of them 40 (37,3%) had heterozygous positive mutation in M694V gene, 38 (35,5%) in R202Q gene, 27 (25,2%) in V726A gene, and 17 (15.8%) in E148Q gene, while 10 patients (9,3%) had homozygous positive gene mutation in M694V gene and 2 patients (1,8%) in R202Q gene. No gene mutation was found in two patients.

Conclusıon: Similar to many other related research in Turkey, our finding in general support the available literature data regarding this disease. Our study presents the findings of our own medical center and the authors believe these findings may contribute to international retrospective research base.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGE VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
RESİMLER LİSTESİ x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi tanımı 2
2.2. Tarihçe 2
2.3. Etiyoloji 3
2.4. Epidemiyoloji 3
2.5. Patogenez ve genetik 4
2.6. Klinik bulgular 5
2.6.1. Ateş 6
2.6.2. Karın ağrısı 6
2.6.3. Göğüs ağrısı 7
2.6.4. Eklem ağrısı 7
2.6.5. Erizipel benzeri eritem (EBE) 8
2.6.6. Miyalji 9
2.6.7. Perikardit 9

2.6.8. Akut Skrotum 10
2.7. Prognoz 10
2.8. Uzun Süreli Komplikasyonlar 10
2.9. Ayırıcı tanı 11
3. LABORATUVAR BULGULARI 12
3.1.Tanı Kriterleri 12
3.2. Genetik Test 14
3.3. Tedavi 14
3.3.1. Kolşisin 15
3.3.2. IL-1 inhibitorleri 17
3.3.3. Anti-TNF tedavi 18
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER 19
5. BULGULAR 21
6. TARTIŞMA VE SONUÇ 27
7. SONUÇ 33
8. KAYNAKLAR 34

SİMGE VE KISALTMALAR

AAA:	Ailevi Akdeniz Ateşi
AA:	Amiloid A
MEFV:	Mediterranean Fever geni
IL-1:	İnterlökin-1
IL-1β:	İnterlökin-1β
EBE:	Erizipel benzeri eritem
AFR:	Akut faz reaktanları
CRP:	C-reaktif protein
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
CBC:	Tam kan sayımı
TIT:	Tam idrar tahlili
CPK:	Kreatin fosfokinaz
LDH:	Laktat dehidrogenaz
HSP:	Henoch-Schönlein purpurası
IgAV:	İmmünglobulin A vasküliti
CRP3A4:	Sitokrom P3A4
Cr-AAA:	Kolşisin dirençli amiloidoz
Ci-AAA:	Kolsişine intolerans amiloidoz
NSAİİ:	Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar
SAA:	Serum amiloid A
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
UFM:	Uzamış febril myalji
EMG:	Elektromiyogram
EKG:	Elektrokardiogram

PAAG:	Posteroanterior akciğer grafisi
EKO:	Ekokardiogram
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
IFN:	İnterferon
LPS:	Lipopolisakkarit
TRAPS:	TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom
PFAPA:	Periyodik ateş, aftöz stomatit farenjit ve adenopati
MKE:	Mevolonat kinaz eksikliği
JRA:	Juvenil Romatoid Artrit
RF:	Romatid Faktor
RA:	Romatoid artirit
SLE:	Sistemik Lupus Eritromazosis
Anti-CCP:	Anti-siklik sitrüline peptid antikorları
ANA:	Antinucleer antikor
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
DGGE:	Denatüre gradyan jel elektroforezi
RMSA:	Refrakter Mutasyon Sisteminin Amplifikasyonu

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Klinik ilişkilerine göre yaygın olarak bulunan MEFV gen varyantlarının örnekleri 5

Tablo 2. AAA'lı Hastalardaki Temel Klinik Bulguların Farklı Toplumlar Arasındaki Görülme Sıklıkları 6

Tablo 3. Diğer ailesel periyodik ateş sendromları 11

Tablo 4. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için Tel-Hashomer kriterleri 13

Tablo 5. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri..... 21

Tablo 6. MEFV geni heterozigot ve homozigot mutasyon oranları 22

Tablo 7. Hastaların genel ve cinsiyete göre laboratuvar değerleri..... 24

Tablo 8. Semptom/tutulum ve homozigot/heterozigot gen pozitiflik ilişkisi25

Tablo 9. Semptom/tutulum ve cinsiyet ilişkisi..... 25

Tablo 10. Semptom/tutulum ve homozigot/heterozigot gen pozitiflik ilişkisi26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış şeması 20

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. (A) Karın ameliyatından sonra birden fazla skarları olan hasta, (B) Masif perikardiyal efüzyon gösteren akciğer grafisi, (C) Anakinra ile tedavi sonrası aynı hastanın akciğer grafisi 7

Resim 2. (A) Akut diz artiriti olan bir hasta, (B) Her iki dizi tutan kronik deforme artirit, (C) Steril inflamatuar efüzyon gösteren eklem aspiratı..... 8

Resim 3. Ailevi Akdeniz Ateşinin deri bulguları (A) Ayak sırtında eritem benzeri erizepel, (B) Ağrılı purpura..... 9

Resim 4. AAA tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları 15

Resim 5. Anakinra (A) enjeksiyon bölgesinin yan etkileri, (B) Lipotrofi, (C) Toksik epidermal nekroz 18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tanımlanan tüm kalıtsal periyodik ateş sendromları içerisinde en eski ve en sık görülenidir. AAA için en yüksek riski Akdeniz havzasından olan popülasyonlar taşımasına rağmen, dünyada gittikce daha fazla tanınmaktadır. Otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalık olup çoğunlukla pirin adlı bir proteini kodlayan MEFV (Mediterranean Fever) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu proteinin, AAA'nın patogenezinde önemli bir rol oynayan interlökin-1β (IL-1β)'nin aracılık ettiği inflamasyonun düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. AAA klinik bir tanıdır ve kendini sınırlayan ateş ve serozit nöbetleri ile karakterizedir. Ateş ve ağrının başlangıcı (bir veya daha fazla bölgedeki serozite bağlı) genellikle ani olup başladıktan hemen sonra zirve yapar. Bazı hastalarda ataklardan önce stereotipik bir aura vardır. Hastalığın esas uzun vadeli komplikasyonu AA amiloidozudur. Tedavinin temeli, ateşli atakların tekrarlanmasını ve amiloidoz gelişimini önlemek için verilen ömür boyu kolşisin tedavisidir. Kolşisine yetersiz yanıtı olan hastalar, anti IL-1 ajanları ve tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri ile tedavi edilebilir [1–3].

Çalışmamızda KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı almış olan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi tanımı

"Periyodik peritonit", "ailesel paroksismal poliserozit", "periyodik hastalık", "Siegal-Cattan-Mamou hastalığı", "Wolff periyodik hastalığı" veya "Reimann sendromu" olarak da bilinen Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) şiddetli karın ağrısı, tekrarlayan ateş, akciğer ve eklemlerde inflamasyona neden olan otoinflamatuar bir genetik bozukluktur. İlk atak sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkar ve genellikle 20 yaşından önce başlar. Tüm ataklar 2-4 saat arasında ortaya çıkar ve 6 saatten 4 güne kadar devam edebilir. Bazen atak sırasında döküntü veya baş ağrısı görülebilir. Bu kalıtsal hastalık, esas olarak Akdeniz ve Orta Doğu kökenli insanlarda ortaya çıktığı için AAA olarak adlandırılır. Ataklar kendiliğinden düzelme eğiliminde olsa da atakları önleyici tedavi verilmezse hastalık özellikle böbreklerde ciddi sekonder amiloidoz hasarına ve potansiyel böbrek yetmezliği gelişimine neden olabilir [4,5].

2.2. Tarihçe

AAA'ya; Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler'de sık rastlanmaktadır. İlk olarak AAA olguları bu etnik gruplarda görülmüştür. Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal, 16 yaşında Yahudi bir kızda meydana çıkan tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositoz olgusu yayınlamışlardır[6]. Ardından 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal, 'Benign Paroksismal Peritonitis' adlı tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik tablo tanımlamıştır[7]. 1948 yılında Reiman 'Periyodik hastalık' tanısını kullanmıştır[8].1951 yılında ilk kez Catton ve Mamo hastalığın ailesel geçişli olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında aynı yazarlar AAA'lı hastalarda amiloid gelişebileceğini öngörmüşler[9]Heller ve Sohar 1958 yılında ilk kez 'Ailevi Akdeniz Ateşi' teşhisini kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif geçtiğini göstermişlerdir [10]. Türkiye'de ise ilk AAA vakası 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır [11]

AAA'nın yaşam süresindeki ilk dönüm noktası sürekli kolşisin uygulamasının etkinliği ile ilgili iki raporun yayınlandığı 1972 yılıdır[12,13]. Bu yaklaşım hala AAA tedavisinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir ve bir zamanlar ölümcül olan bu hastalığın prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiştir. İkinci dönüm noktası 1997 yılında MEFV geninin tanımlanmasıdır[14,15]. Bunu, MEFV geni tarafından kodlanan protein olan pirin/marenostrin'in tanımlanması izlemiştir. Pirinin, AAA patogenezinde önemli bir rol oynayan IL-1β'nin aracılık ettiği inflamasyonun düzenleyicisidir [1,16–18].

2.3. Etiyoloji

Otozomal resesif bir hastalık olan AAA'dan sorumlu olan gen, 16. kromozomun kısa kolunda (16 p13.3) bulunan MEFV genidir. MEFV geni, 781 amino asitlik pirin proteinini kodlar[4]. MEFV geninin AAA'ya yol açabilecek yaklaşık 300 farklı mutasyonu tanımlanmış olup, mutasyonlar genellikle 2, 3, 5 ve 10. eksonda meydana gelir. Bu mutasyonlardan V726A, M680I, E148Q, M694V ve M694I mutasyonları vakaların yaklaşık %70-80'inden sorumludur[14]. Klinik olarak AAA tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda MEFV geninde mutasyon yoktur ve MEFV geni AAA dışı hastalıklarda da meydana çıkabilir. MEFV geninin taşıyıcılık oranı bazı bölgelerde 1:3 oranında görülebilmektedir[19]. Otozomal resesif ağırlıklı bir hastalık olmasına rağmen, olası otozomal dominant geçiş gösteren bazı raporlar da mevcuttur. M694V delesyonu, AAA'ın en yaygın mutasyonudur. M694V ve M680I mutasyonları, AAA'nin daha fazla komplikasyon gelişen en şiddetli fenotipik alt gruplarıdır[20].

2.4. Epidemiyoloji

AAA, Yahudiler, Ermeniler, Araplar, Kürtler, Yunanlılar, Türkler, İranlılar ve İtalyanlar dahil olmak üzere Akdeniz ve Ortadoğu kökenli insanlarda yaygın olarak görülür. Ermenistan'da AAA'nın taşıyıcılık oranı 5 sağlıklı bireyde 1 civarındadır. Yahudiler için, Aşkenaz kökenli Yahudilere kıyasla Kuzey Afrika veya Irak kökenli Yahudilerde daha yüksek bir taşıyıcılık oranı bulunmuştur. Türkiye'de yapılan saha araştırmalarından biri, AAA prevalansının 1000 çocuktan 1'inde olduğunu göstermiştir [21]. İlk atak genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Nadir

durumlarda AAA yaşamın ilerleyen dönemlerinde de ilk kez gelişebilir. Çalışmaların çoğuna göre, erkeklerde ve kadınlarda AAA insidansında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Türkiye'de ülke çapında yapılan bir araştırma, AAA insidansının neredeyse eşit olduğunu göstermiştir (Erkek/kadın oranı 1,2/1) [22]Amerika Birleşik Devletleri'nde AAA genellikle Aşkenazi Yahudilerinde ve yukarıda belirtilen coğrafi bölgelerden göç eden kişilerde daha fazla görülmektedir [23]

2.5. Patogenez ve genetik

AAA dünyada sık görülen kalıtsal otoinflamatuar hastalıklardan biri olup bağışıklık düzenleyici pirin proteinini kodlayan MEFV geninde fonksiyon gösteren mutasyon oluşmasından kaynaklanır. Son yıllarda AAA'nın patogenezinde, genetik testlerinde, tanısında, komplikasyonlarında ve tedavi yaklaşımlarında birçok yeni gelişmeler olmuştur. Patojenik mekanizmaların bazılarının keşfedilmesi inflamatuar, metabolik, kardiyovasküler ve dejeneratif hastalıkların aydınlatılmasına yol açmıştır. AAA'da yeni nesil dizilemenin kullanımı, fonksiyonel testler ve biyobelirteçler geliştirilerek klinik önemi açıklığa kavuşturulabilen birçok yeni gen varyantını ortaya çıkarmıştır. Klinik olarak, AAA kısa ataklarla karakterize epizodik bir hastalık olarak kabul edilse de yapılan çalışmalarda birkaç kronik inflamatuar hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [24]

Hem sitoplazmada hem de çekirdekte çeşitli izoformlarda bulunan MEFV geni, pirin/marenostrin adlı 781 amino asitlik bir proteini kodlar. Pirin geni çoğunlukla monositler, nötrofiller, eozinofiller ve fibroblastlarda eksprese edilir. Pirin ekspresyonu, interferon (IFN), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL-10) gibi çeşitli sitokinler ve ayrıca lipopolisakkaritler (LPS) tarafından düzenlenebilir. Pirinin işlevi, doğuştan gelen bağışıklık düzenleyicilerinin otofajisi ile inflamasyonu baskılamaktır. AAA hastalarında nötrofil aktivasyonu ve kontrolsüz interlökin-1 (IL-1) salınımı ile pirin proteininin mutasyon ürünü olan pirin varyantları ortaya çıkar ve başta periton, plevra ve eklemler olmak üzere tüm seröz membranlarda kendini sınırlayan ve tekrarlayan inflamasyona neden olur. Klinik vakalardaki farklılıklar ve amiloidoz gelişimi, MEFV mutasyonlarının alt gruplarından etkilenir. Mutasyonu AAA'ya neden olan MEFV geni 16p13.3 kromozomunun kısa kolunda bulunur ve 9 intronla

ayrılmış 10 ekzondan oluşur. MEFV geninin özellikle 2, 3, 5 ve 10. ekzonlarında bazı mutasyonlar bulunmuştur. En sık görülen mutasyonlar ekzon 10'da M694V, M680I, V726A, M694I ve ekson 2'de E148Q, E148V'dir. Tablo 1'de klinik ilişkilerine göre MEFV gen varyantları gösterilmiştir. M694V homozigot mutasyonu diğer mutasyonlara göre daha şiddetli klinik özellik gösterir. Beş ana mutasyon olan, V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q mutasyonları, tipik vakalardan (Ermeniler, Araplar, Yahudiler ve Türkler) alınan AAA genotiplerinin %74'ünü oluşturur [25–28].

Tablo 1. Klinik ilişkilerine göre yaygın olarak bulunan MEFV gen varyantlarının örnekleri [29,30]

İyi huylu	Muhtemelen iyi huylu	Sınıflandırılmamış	Olası patojen	Patojen
D102D	R75Q	E148Q	S208T	M680IG>C
G138G	P115T	P369S	F479L	M680IG>A
R202Q	G304R	H478Y	M680L	M694V
R314R	A317T	G678E	I692DEL	M694I
E474E	A457V	T681I	M694L	V726A
D510D	I591M	I720M	K695R	
P558P	V690L	V722M	K695N	
S675N	I772V	A744S	R761H	

2.6. Klinik bulgular

Klinik bulgular açısından farklı etnik kökenlerde değişiklik görülebildiği gibi, aynı etnik kökenli hastaların farklı coğrafi bölgede yaşayanlarında da değişiklik görülebilmektedir. Tablo 2'de AAA'lı hastalardaki temel klinik bulguların farklı toplumlar arasındaki görülme sıklıkları gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Ermenistan'da yaşayan AAA'lı Ermeni hastalarla, Amerika'da yaşayan AAA'lı Ermeni hastalar kıyaslandığında Ermenistan'da yaşayanlarda amiloidoz sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Türkiye'de yaşayan Türk hastalarda, Almanya'da yaşayanlara göre amiloidoz sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Tüm bu bulgular çevresel ve etnik faktörlerin etyopatogenezde ortak etkisini kanıtlar niteliktedir [31].

Tablo 2. AAA'lı Hastalardaki Temel Klinik Bulguların Farklı Toplumlar Arasındaki Görülme Sıklıkları (%)[31,32]

Klinik Bulgu	Türk	Yahudi	Arap	Ermeni
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plörit	31	40	43	87
EBE	21	46	3	8

*EBE: Erizipel benzeri eritem

AAA, şiddetli göğüs, karın veya eklem ağrısına yol açan tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile kendini gösterir. İlk atak genellikle 20 yaşından önce ortaya çıkar. Genellikle semptomlar 2-4 saat arasında ortaya çıkar ve 12-72 saat kadar sürer. Hastalar ataklar arasında semptomsuz olup atakların şiddeti her seferinde değişebilir. İki atak arasındaki süre bir haftadan birkaç yıla kadar değişebilir. Birçok hasta ataktan önce sinirlilik, anksiyete, mide bulantısı veya miyalji gibi prodromal semptomlarla da başvurabilir. Bazı ataklar şiddetli stres, soğuğa maruz kalma, ağır egzersiz, yakın zamanda geçirilen enfeksiyon, yakın zamanda ameliyat ve menstrüasyon gibi tetikleyicilerin ortaya çıkmasıyla da ilişkilendirilebilir. Zamanla ve hastaların yaşı ilerledikçe atakların sıklığı ve şiddeti genellikle azalır [23] .

2.6.1. Ateş

Ateş, AAA atakları sırasında ortaya çıkan en yaygın ve özellikle çocukluk döneminde bazen tek semptomdur. Ateş, subfebril olabilir veya 38-40 °C derece arasında değişebilir. Hasta tedavi görüyorsa ataklar sırasında ateşi olmayabilir [33,34]

2.6.2. Karın ağrısı

AAA'nın yaygın olduğu Orta Doğu popülasyonlarında hastaların % 95'inde epizodik karın ağrısı mevcuttur. Karın ağrısı, AAA'da en sık görülen semptomlardan biridir. Karın ağrısı başlangıçta lokalize, daha sonra yaygın olabilir. Fizik muayenede periton iltihabı nedeniyle karında şişkinlik, defans, rebound hassasiyet ve barsak seslerinde azalma tespit edilebilir ve genellikle 2-3 gün içinde kendiliğinden düzelir

[33,35][33,35]. Fizik muayenede defans, rebaund ve bağırsak seslerinin kaybı ortaya çıkabilir ve klinik olarak akut karının cerrahi nedenlerinden ayırt edilemeyen bir acil durum senaryosu oluşabilir. Bu nedenle, AAA hastaları arasında açıklanmayan ameliyat öyküsü yaygındır (Resim1A). Şüpheli vakalarda, görüntüleme çalışmaları cerrahi patolojileri dışlamaya yardımcı olabilir. Karın ağrısı ataklarını hafif bir ishal takip edebilir. Kronik asit ve peritoneal adezyonlar nadiren bildirilmiş olsa da genellikle peritonitin bütün semptomları 24-72 saatte herhangi bir sekel kalmadan tamamen düzelir [26].

2.6.3. Göğüs ağrısı

Plevra tutulumu, çoğunlukla tek taraflıdır ve derin inspirasyon veya öksürükle artan göğüs ağrısı gelişmesine yol açar. Bazen plöritik tarzda göğüs ağrısına eşlik eden, retrosternal ağrı ile kendini gösteren perikardit tablosu da mevcuttur. Plörit, Ermenistan, Japonya ve İtalya kökenli hastalarda daha yaygındır. Fizik muayenede plevral ve perikardiyal frotman duyulabilir. Plevral efüzyon gelişse de çoğunlukla hafiftir ve nadiren muayenede azalmış solunum sesleri azalmış olarak duyulabilir [33,34]

Resim 1 (A) Karın ameliyatından sonra birden fazla sklarları olan hasta, (B) Masif perikardiyal efüzyon gösteren akciğer grafisi, (C) Anakinra ile tedavi sonrası aynı hastanın akciğer grafisi (31).

2.6.4. Eklem ağrısı

AAA'lı Aşkenazi olmayan Yahudilerin yaklaşık %75'inde, küçük travmalarla veya uzun süreli yürüme ile tetiklenebilen, genellikle büyük eklemleri tutan, monoartiküler tipte (diz, ayak bileği, kalça) ani eklem ağrısı atakları ortaya çıkabilir. Nadir durumlarda, hastalar migratuar poliartrit ile başvurur. Belirtiler 24-48 saat

içinde zirveye ulaştıktan sonra kademeli olarak azalmaktadır. Sinoviyal sıvıdaki nötrofil sayısı 200 ila 100.000/mm^3 arasında değişmesine rağmen mikroskobik analizi tipik olarak sterildir. Sinovit genellikle eklem tahribatına yol açmadan kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, AAA'lı hastaların yaklaşık %5-10'u, daha çok diz ve kalça eklemlerini etkileyen, bir aydan fazla, hatta bazen yıllar süren uzun süreli artrit atakları yaşayabilir. Günlük pratikte kalça tutulumu olan hastaların yaklaşık %30'unda total kalça replasmanı gerektirdiği gösterilmiştir [36].

Resim 2 (A) Akut diz artiriti olan bir hasta, (B) Her iki dizi tutan kronik deforme artirit, (C) Steril inflamatuar efüzyon gösteren eklem aspiratı (31).

2.6.5. Erizipel benzeri eritem (EBE)

AAA hastalarının %12-40'ında erizipel benzeri cilt lezyonları bildirilmiştir. Lezyonlar tipik olarak 10-35 cm^2 arasında, ağrılı, kabarık ve eritemli olup genellikle alt bacak, ayak bileği veya ayak arkasında yer alır. Bazen lezyonlarda ağrı veya hassasiyet olmaksızın geçici olarak sıcaklık artışı olabilir. Erizipel benzeri deri lezyonları, çocuklarda AAA'nın ortaya çıkan tek belirtisi olabilir ve hatalı olarak enfeksiyöz erizipel veya selülit tedavisi uygulanabilir. Ataklar sırasında miyalji ve erizipel benzeri cilt lezyonları olan çocuklar, akut faz reaktanlarının (AFR) yükselmesiyle tanı alsalar da ataksız aralıklarda subklinik inflamasyon için yüksek risk altındadırlar. İyileşme kendiliğinden olur ve antibiyotik gerektirmez [37]

Resim 3. Ailevi Akdeniz Ateşinin deri bulguları (A) Ayak sırtında erizipel benzeri eritem, (B) Ağrılı purpura (19).

2.6.6. Miyalji

Çok nadir de olsa egzersiz miyaljisi veya uzamış ateşli miyalji görülebilir. Egzersize bağlı miyalji, AAA hastalığı olan çocuk ve ergenlerde genellikle uyluk ve baldırları etkiler. Epizodik bir özelliği olmayıp kolşisin tedavisi ile kontrol altına alınamaz. Dinlenme veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) ile düzelir [37].

Febril miyaljiler genellikle alt ekstremiteleri tutar ancak bazı durumlarda hastalar daha yaygın miyalji nöbetleri ile başvurabilirler. Miyalji atakları sekiz hafta kadar süreyle devam edebilir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) artmasına rağmen serum kreatin kinaz seviyesi ve elektromiyogram (EMG) normaldir [38].

2.6.7. Perikardit

Perikardit, hastaların %1-2'sinde gözlenen çok nadir bir durumdur. Retrosternal göğüs ağrısı ve dispne gibi semptomlara kendini gösterir. Çok seyrek olarak kardiyak tamponad ortaya çıkabilir. Elektrokardiyogramda (EKG) ST segment yüksekliği, akciğer grafisinde kardiyak siluetin geçici genişlemesi (Resim 1B ve 1C) ve ekokardiyografide (EKO) perikardiyal sıvı birikimi görülebilir [26].

2.6.8. Akut Skrotum

Akut skrotum çoğunlukla tek taraflı, ağrılı ve şişmiş skrotum ile karakterize olup testis torsiyonundan ayırt edilmelidir ve cerrahi müdahale gerektirmez [38]

2.7. Prognoz

AAA'nın prognozu atakların sıklığına ve komplikasyonların gelişimine bağlıdır. Hastalık komplikasyonlar gelişmeden erken teşhis edilip tedaviye başlanırsa mükemmel bir prognoza sahiptir. Genellikle tedavi alan hastalarda ve yaşla birlikte atak sıklığı azalmaktadır. Ciddi komplikasyonlar hemen her zaman kolşisine uyumsuz ve dirençli olgularda veya geç tanı alan hastalarda gelişmektedir [39]. Özellikle 694V mutasyonu olan hastalarda atak sıklığı daha yüksek olup, bu hastalarda renal amiloidoz ve komplikasyon riski daha yüksektir [40]

2.8. Uzun Süreli Komplikasyonlar

Progresif sekonder amiloidoz (AA), AAA hastalığının önemli bir komplikasyonudur. M694V mutasyonu genellikle amiloidoz ile ilişkilidir. E148Q mutasyonuna sahip AAA'lı hastalarda ise nadiren amiloidoz görülür. Kolşisin amiloidoz oluşumunu büyük oranda engeller. Hiç kolşisin almamış veya hastalık sürecinde geç başvuran hastalarda amiloidoz gelişme riski daha yüksektir. AAA, gastrointestinal sistem, dalak, karaciğer, testisler, kalp veya akciğerleri tutabilmesine rağmen nadiren hastalar AAA'nın ilk ve tek belirtisi olarak renal amiloidoz ile başvurabilirler. Renal amiloidozlu hastalarda son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyen asemptomatik proteinüri veya klinik olarak belirgin nefrotik sendrom görülebilir. Son dönem böbrek hastalığı, genellikle proteinürinin başlamasından 2 ila 13 yıl sonra ortaya çıkar. Ancak kolşisin almasına rağmen inatçı proteinürisi olan hastalar amiloidoz dışı proteinüri yapan nedenler açısından değerlendirilmelidir. Gastrointestinal sistem amiloidozu olan hastalarda diyare ve malabsorpsiyon semptomları görülebilir [40]

AAA hastalarında immünoglobulin A vasküliti (IgAV), Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve Klasik Poliarterit Nodoza gibi sistemik, granülomatöz olmayan vaskülitler daha yüksek insidansa sahiptir. Bu vakaların çoğunda MEFV geninde en

az tek bir M694V mutasyonu mevcuttur. Bazı çalışmalarda AAA hastalarında Behçet hastalığı, ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalıklarının daha yaygın olduğu öne sürülmekle birlikte bu ilişki tartışmalıdır [38]

2.9. Ayırıcı tanı

AAA' nin ayırıcı tanısı diğer periyodik ateş sendromları (örneğin Sistemik Jüvenil İdiyopatik Artrit, Erişkin Başlangıçlı Still hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Romatoid Artrit (RA), çeşitli enfeksiyonlar ve maligniteler ve karın bölgesini tutan sistemik vaskülitler (Poliarteritis Nodosa, İmmünoglobulin A vasküliti, Behçet sendromu)) ile karışabilir [41]. Tanı sırasında ve kolşisine yanıtsız hastalarda bu durum dikkate alınmalıdır.

AAA'deki peritonit atakları, kolaylıkla akut batın ile karıştırılabilir. Kesin tanı konmadan önce hastaların apandisit, kolesistit, perforasyon veya diğer karın içi patolojiler açısından radyolojik ve klinik olarak araştırılması gerekmektedir [42,43]. Artrit ve ateş atakları olan çocuklar juvenil idiyopatik artrit ile karışabilir. Düşük kompleman seviyeleri ve pozitif antinükleer antikor (ANA) testi genellikle SLE'de bulunur. Romatoid faktör (RA) ve anti-siklik sitrüline peptid antikorları (anti-CCP) RA'da bulunur. RA'da artrit simetrik poliartiküler tipte olup el ve ayak eklemlerini tutar[43]. Tablo 3`te diğer ailesel periyodik ateş sendromları gösterilmiştir.

Tablo 3. Diğer ailesel periyodik ateş sendromları [44]

Mevalonat kinaz eksikliği (MKE)	Enflamatuar barsak hastalığı
TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)	Porfiri
Peryodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati (PFAPA)	Medyan arkuat bağ sendromu
Kalıtsal anjioödem	İntestinal adezyon
Fabry hastalığı	Adrenal yetmezlik
Siklik nötropeni	Kronik rekürren enfeksiyonlar
Yao sendromu	Mezotelyoma

3. LABORATUVAR BULGULARI

Nötrofillerin baskın olduğu lökositoz, sedimantasyon, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA) proteini ve fibrinojen gibi pozitif akut faz reaktanlarının yükselmesi görülür. Ataklar arasında başka türlü açıklanamayan proteinüri varlığında renal amiloidoz ekarte edilmelidir [45]

3.1.Tanı Kriterleri

AAA tanısı, klinik belirtiler, ataklar sırasında ve ataklar arasındaki inflamatuar yanıtın değerlendirilmesi, kolşisine cevap ve genetik analize dayanır. Çoğunlukta tanı, kapsamlı bir aile öyküsü dahil olmak üzere ayrıntılı bir anamnez almaya dayanır [46]. Farklı tanı kriterleri olmasına rağmen İsrail'in Tel-Hashomer kriterleri (Tablo 4) AAA teşhisi için en yaygın kullanılanıdır. Bu kriterlerin tanı koymada duyarlılığı %95'ten, özgüllüğü %97'den fazladır [47].

Kriterler: Ateş (rektal >38°C), inflamasyona bağlı ağrı ve atakların 12-72 saat veya daha uzun arayla tekrarlamasını içerir [40]. Tipik atakları olan ve aşağıdaki kriterlerin kombinasyonu olan hastalarda AAA tanısı:

≥1 ana kriter

≥2 küçük kriter

1 küçük+5 destekleyici kriter

1 minör kriter + ilk 5 destekleyici kriterden ≥4'ü şeklinde konulur.

Tablo 4. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı için Tel-Hashomer kriterleri [48,49]

Major kriterler
Tipik ataklar
1. Peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Tek ateş
Minor kriterler
1-3. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içeren inkomplet ataklar
1. Karın
2. Göğüs
3. Eklem
4.Egzersize bağlı bacak ağrısı
5. Kolşisine olumlu yanıt
Destekleyici kriterler
1. Ailede FMF öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalık başlangıcında yaş <20
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak
5. Spontan remisyon
6.Ataklar arası semptomsuz interval
7. Beyaz kan hücresi sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibronojen için bir veya daha fazla anormal test sonucuyla birlikte geçici inflamatuar yanıt
8. Epizodik proteinüri/hematüri
9. Tanısal laparotomi öyküsü veya normal apendiksin çıkarılması
10. Akraba evliliği

Önerilen birkaç başka tanı kriteri olmasına rağmen tablo 4'teki kriterler en yaygın kullanılan kriterler olmaya devam etmektedir [50,51]. Daha sonra AAA için daha yeni tanı kriterleri de önerilmiştir [52]. Bu kriterler MEFV genotipinin doğrulanmasını ve dört klinik özellikten en az birinin olmasını (atak süresi 1-3 gün, artrit, göğüs ağrısı veya karın ağrısı) gerektirir. Alternatif olarak MEFV genotipi

olmayan durumlarda hasta yukarıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olmalıdır [53].

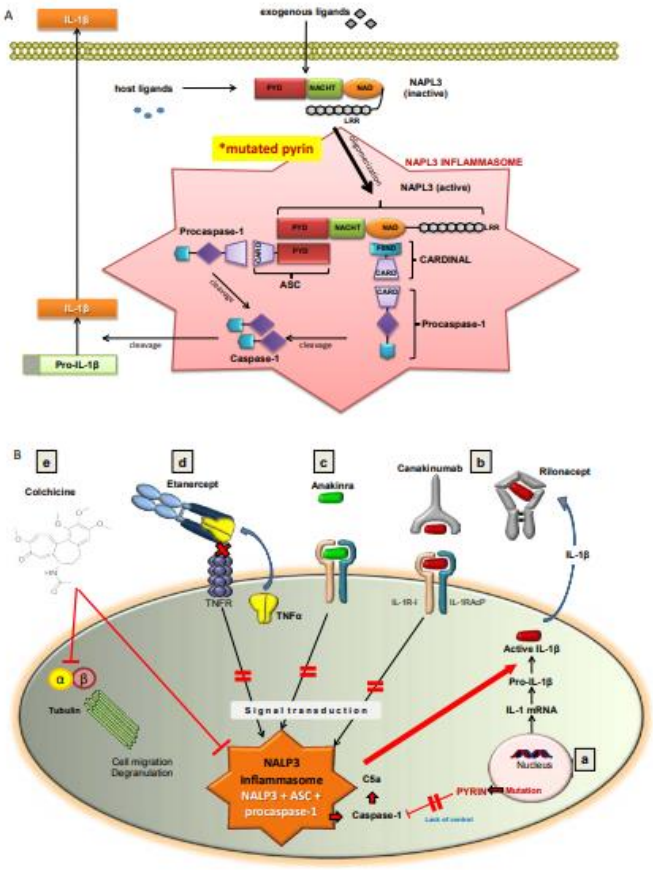
3.2. Genetik Test

Genetik testler, AAA tanısını desteklemek ve klinik olarak AAA'yı taklit eden diğer otoinflamatuar hastalıkları dışlamak için kullanılır. Bir bireyde MEFV geninde iki patojenik mutasyonun saptanması tanı koydurucudur. Ayrıca, klinik tanı kriterlerini karşılayan hastaların %10-20'sinde AAA için bilinen herhangi bir mutasyon bulunmadığı göz önüne alınmalıdır [54,55].

DNA analizleri Fransa, İngiltere, İsrail, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genetik kurumlarda ve Türkiye'de birçok merkezde yapılmaktadır. Standart prosedürlerle DNA periferik kan lenfositlerinden izole edilerek polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak diziye özgü primerlerle amplifiye edilmektedir. MEFV gen mutasyonlarını taramak için denatüre gradyan jel elektroforezi (DGGE), PCR/RFLP, refrakter mutasyon sisteminin amplifikasyonu (RMSA) ve DNA dizileme yöntemleri kullanılmaktadır[56].

3.3. Tedavi

AAA'da tedavinin hedefleri, yaşam kalitesini arttırmak, atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, kronik/subklinik inflamasyonu ve başta AA amiloidozu olmak üzere uzun vadeli hasarı önlemektir. Atakların türü ve şiddeti açısından hastalar arasında büyük bir heterojenite mevcuttur. Bu nedenle ataklar, inflamatuar belirteçler ve proteinüri takip edilerek tedavi bireyselleştirilmelidir [57]. AAA tedavisi için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. AAA tedavisinde kullanılan ilaçlar ve bu ilaçların etki mekanizmaları şekilde gösterilmiştir (Resim 4) [58].



Resim 4. AAA tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları [58]

3.3.1. Kolşisin

Kolşisin profilaksinin AAA ataklarını ve ardından AA amiloidoz riskini azalttığına dair gözlemlerden önce, AAA'li hastaların %50'sinden fazlası amiloidozdan ölmekteydi [59,60]. Kolşisin, gut tedavisinde yüzyıllardır kullanılan eski bir ajan olup kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, mikrotübül polimerizasyonu, adezyon molekülleri, nötrofil kemotaksisi ve NLRP3 inflamasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu düşünülmektedir [61]. P glikoprotein akış pompasından yoksun oldukları için, bu hücrelerde seçili birikim nedeniyle etkilerini öncelikle nötrofiller üzerinde gösterdiği düşünülmektedir [62]. Kolşisinin en önemli yan etkileri diyare, lökopeni, transaminazlarda yükselme, nöromüsküler toksisitedir ve bu etkiler düzenli olarak takip edilmelidir. Kolşisinin toksisite riski, tübülin, sitokrom P3A4 (CYP3A4) ve P-glikoproteinlerin substratı olan ilaçlar veya gıdalar ile kombine edilmesi durumunda artar. Klaritromisin, siklosporin, statinler ve

greyfurt ile kolsişinin kombine kullanımına bağlı birçok ölüm bildirilmiştir. Bununla birlikte, kolşisin tedavisi genellikle güvenlidir [63].

Kolşisinin biyoyararlanımı %24-%88 arasında olup eliminasyon yarı ömrü 20-40 saat arasındadır ve karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda bu süre daha da uzundur [64]. Kolşisinin kandaki konsantrasyonu <7 ng/mL olduğunda klinik olarak etkili olabilir ancak konsantrasyonu >10 ng/mL olduğunda ciddi toksisitelere, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Günde 1-1,5 mg dozunda kolşisin kullanımı, çoğu hastada atakların ve AA amiloidozun önlenmesi için yeterlidir [65,66]. Yanıt yetersiz olursa doz maksimum 2,5-3 mg/gün'e yükseltilebilir. Kolşisine hamilelik sırasında ve emzirme döneminde devam edilmesi güvenlidir ve yanıt yetersizse doz maksimum 2,5-3 mg/gün'e kadar yükseltilebilir [65,67–69]. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal, AA amiloidozu olan veya yüksek risk altındaki hastalarda dozu ≥1,5 mg/gün tutmak güvenlidir [70]. Çok sayıda pediyatrik ve yetişkin hastayla yapılan uzun süreli çalışmalarda, dozun semptomlara göre titre edilmesi, proteinüri riskini %1'e kadar azaltmıştır [71].

Kolşisin başlandıktan sonra, AAA hastaları, atak sıklığı ve şiddeti üzerindeki terapötik etkisini gözlemlemek için 3-6 ay boyunca yakından izlenmelidir. Kolşisin toksisitesi için laboratuvar testleri, lökopeni için değerlendirmek için tam kan sayımını (CBC), hastalık yanıtını izlemek için sedimantasyon (ESR), CRP ve varsa serum amiloid A bakılmalı ve böbrek amiloidozunun ilk belirtisi olarak tam idrar tahlilinde (TİT) proteinüri takibi yapılmalıdır. Kolşisin doz ayarı için karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yıllık olarak kontrol edilmelidir. Rutin takipte kas enzimleri bakılması önerilmez ancak kolşisine bağlı miyopati, böbrek yetmezliği (yüksek kreatinin) ve kolşisinin sitokrom P4503A4 ve/veya glikoprotein-1 pompasını inhibe eden diğer ilaçlarla birlikte kullanımında kas enzimlerinde yükselme ortaya çıkabilir. Bu seçilmiş vakalarda kolşisin dozu azaltılmalı ve kas enzim (kreatin fosfokinaz [CPK], laktat dehidrojenaz [LDH]) takibi yapılmalıdır[72].

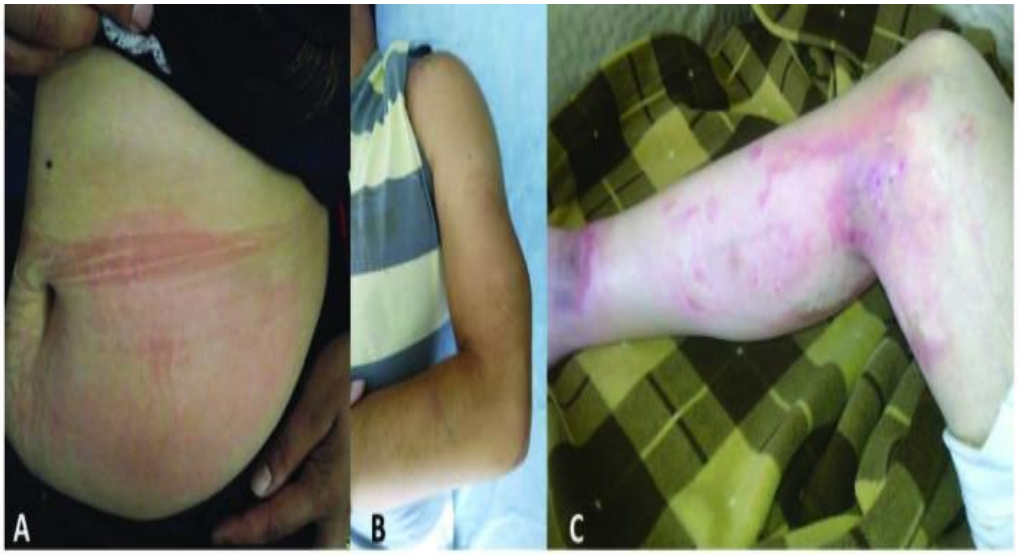
Biyolojik ajan kullanımına ilişkin kılavuzlar eksik olmasına rağmen kolşisine dirençli (cr AAA) veya kolşisin intoleransı (ci AAA) olan hastalar biyolojik tedaviler için aday sayılmaktadır. Bu nedenle biyolojik ürünlere başlamadan önce hastaların yaşam kalitesi, iş üretkenliği ve yatkınlığı, kronik inflamasyonun varlığı ve

ilaç maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca atak sayısı, komorbid durumlar, tetikleyici faktörler, malabsorpsiyon ve en önemlisi tedavi uyumu dahil olmak üzere bütün tedaviye yanıtsızlık nedenleri dikkatle gözden geçirilmelidir [73,74]

3.3.2. IL-1 inhibitorleri

IL-1 inhibisyonu, bu hastalar için tercih edilen ikinci basamak tedavi seçeneği olup, olgu sunumları IL-1 inhibisyonunun amiloidoz üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu öne sürmektedir. Fakat bu gözlemi doğrulamak için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle kolşisine dirençli hastalarda amiloidozu önlemek için IL-1 inhibitörleri ile birlikte tolere edilebilir dozda (veya günde yaklaşık 1.5 ila 2 mg) kolşisin de verilmektedir [75]. Cr AAA tedavisinde üç IL-1 antagonisti incelenmiştir: Anakinra, Canakinumab ve Rilonacept. IL-1 antagonistleri, iyi güvenlik profilleri ile atak sayısını önemli ölçüde azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirirler [76,77]. IL-1 inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalarda TNF inhibitörleri (örneğin adalimumab) veya tocilizumab tedavisine geçilebilmektedir [75]

Bir rekombinant IL-1 reseptör antagonisti (rHIL-1Ra) olan Anakinra, hem IL-1a hem de IL-1β'nin IL-1 reseptörüne bağlanmasını inhibe eden AAA tedavisinde en yaygın kullanılan, şu an için mevcut en ucuz biyolojik ajandır [78]. Önerilen günlük doz 1-2 mg/kg, maksimum günlük doz 8 mg/kg'dır. Olağan tedavi dozu 100 mg/gün'dür ve hastanın yanıtına göre doz artırılabilir ancak ağrılı enjeksiyonlar nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmemektedir. Anakinra'nın ortalama plazma klirensi, son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olan hastalarda %70-75 oranında azalmakta olup, doz ayarlaması gerektirir. Diğer önemli yan etkiler cilt reaksiyonları, lökopeni, enfeksiyonlar ve kilo alımıdır (Resim 5) [79].



Resim 5. Anakinra (A) Enjeksiyon bölgesinin yan etkileri, (B) Lipotrofi, (C) Toksik epidermal nekroz [80]

Canakinumab, IL-1β'yi spesifik olarak bloke etmesi bakımından anakinradan farklıdır. Aylık veya iki ayda bir uygulamaya izin veren ortalama plazma yarı ömrü 26 gündür. Canakinumab, crAAA tedavisi için Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tek lisanslı ilaçtır [81].

Rilonacept, IL-1β'ye ve daha az ölçüde IL-1α'ya bağlanır. AAA tedavisinde en az çalışılan ve en az kullanılan IL-1 antagonistidir [78]

3.3.3. Anti-TNF tedavi

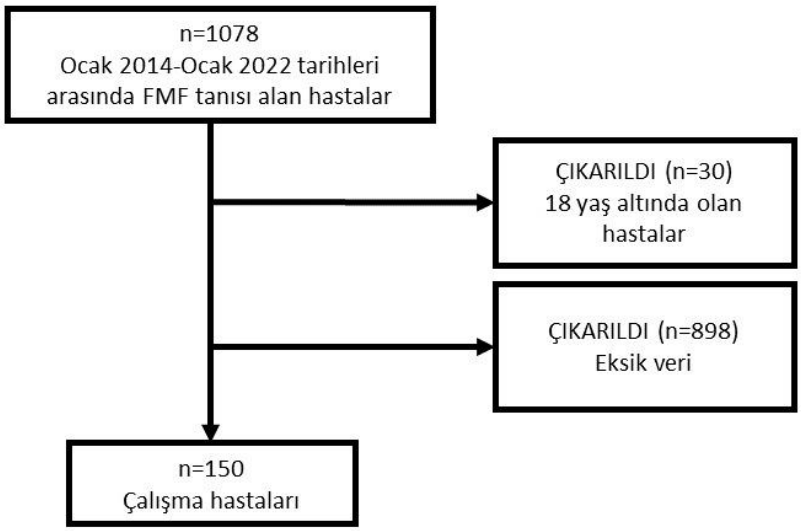
Birkaç crAAA hastasında talidomid , etanercept , adalimumab , infliximab'a yanıt alınmasına rağmen, olgu sunumlarının azlığı ve kontrollü çalışmaların olmaması bu ajanlarla tedavinin gerçek etkinliğini ve güvenliğini azaltmaktadır [82–85].

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Dizaynı

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan, 15.09.2021 tarih ve 24237859-673 nolu karar ile onaylanmıştır

Çalışmamızda hastanemizde AAA tanısı almış olan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirdik. Araştırmaya 18 yaş ve üzerinde olan, 2014-2022 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran ve AAA tanısı için ICD kodu atılan hastalar dahil edilmiştir. On sekiz yaş altında tanı alan ve AAA dışı diğer periyodik ateş sendromları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. AAA tanısı Tel Hashomer kriterlerine göre konuldu. Etik kurul onayı ve hastane başhekimlik izin yazısı alındıktan sonra hastane bilgi işlem merkezinden hastaların dosya numaraları alındı ve daha sonra hasta dosyalarından ve hastane elektronik veri tabanından hastaların ilk tanı konulduğu zamandaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü), tanı tarihi, eşlik eden hastalıklar, klinik bulguları, laboratuvar (CBC (tam kan sayımı), ESR (eritrosit sediment hızı), CRP (C-reaktif protein), amilaz, serum kreatinin, bilirubinler, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), tam idrar tahlili) ve MEFV gen analizi sonuçları (Hastanemizde Real time PCR yöntemiyle MEFV gen mutasyonu bakılmakta), aldığı tedaviler, takip süresi, gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların verileri daha önce hazırlanan AAA çalışma formuna işlendi. Çalışmaya AAA tanısı için ICD kodu atılan toplam 1078 hasta alındı. Bu hastalardan 30'u tanı anında 18 yaşının altında olması, 868 hasta ise eksik veri ve/veya Tel Hashomer tanısal kriterleri içermediği için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış şeması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış şeması

İstatistiksel analiz

İstatistiksel sınamalarda SPSS Windows version 22 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından histogram, Q-Q grafiği ve değişken sayısı göre Shaphiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler tüm araştırma boyunca ortalama ± standart deviasyon olarak sunulmuş, iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız-değişkenler t testi kullanılmıştır. Diğer sürekli değişkenler ise ortanca (minimum – maksimum) değerler ile sunulmuş, grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunulmuş, grupların karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya Fischer'in kesin olasılık testi kullanılmıştır. Yüzde 95 güven aralığında p değerinin 0.05 ve altında olduğu sınamalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 150 hasta dahil edildi. Hastaların 103'ü (%68,7) kadın, 47'si(%31,3) erkekidi. Hastaların ortanca yaşı 32 (18-79) idi. Cinsiyetler arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,284). Yirmi bir (%14) hastanın polikliniğe ilk başvurusu hariç başka başvurusu bulunmamakta idi. Takipli olan 129 hastanın ortanca takip süresi 26,4 ay idi (0,8-134,7). Cinsiyetler arasında takip süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,505). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

Değişken	**Tüm hastalar**	**Erkek**	**Kadın**	**P***
Cinsiyet ve yaş				
Erkek/Kadın, n (%)	150	47(31,3)	103(68,7)	
Yaş, median(min-max)	32(18-79)	34(18-79)	31(18-70)	
Yaş grup, n (%)	150 (100)	47(31,3)	103(68,7)	0,284
18-40 yaş	116(77,3)	36(31)	80(69)	1
>40 yaş	34 (22,7)	11(32,4)	23(67,6)	
Başvuru şikâyeti, n (%)				
Karın ağrısı	137(91,3)	41 (29,9)	96(70,1)	0,229
Eklem bulgusu	94(62,7)	25 (26,5)	69(73,5)	0,145
Ateş	69(46)	16 (23,1)	53(76,9)	0,054
Göğüs ağrısı	34(22,7)	14 (41,1)	20(58,9)	0,207
Komplikasyonlar, n (%)				
Amiloidoz	7(4,7)	3(42,8)	4(57,2)	0,678
Vaskülit	7(4,7)	3(42,8)	4(57,2)	0,678
Böbrek tutulumu	6(4)	2(33,3)	4(66,7)	1
Cilt tutulumu	6(4)	4(66,6)	2(33,4)	0,077
Perikardiyal efüzyon	3(2)	1(33,3)	2(66,7)	1

*İstatistiksel analiz erkek ve kadın cinsiyetler arasında yapılmıştır.

Aile öyküsü sorgulanan 104 hastanın 54'ünde (%51,9) aile öyküsü pozitif idi. Hastaların çalışmaya alınana kadar tüm şikayetlerini değerlendirdiğimizde 137 hasta (%91,3) en sık olarak karın ağrısı şikâyeti ile başvurmuştu. Diğer izlenen şikâyetler ise 94 hastada (%62,7) eklem bulgusu,69 hastada (%46) ateş, 34 hastada (%22,7) göğüs ağrısı idi(Tablo 5).

Eşlik eden komplikasyonlar açısından bakıldığında hastaların 7'sinde (%4,7) vaskülit saptanmış ve yedi hastada (%4,7) amiloidoz gelişmişti (Tablo 5).

Semptom/tutulum ve cinsiyet ilişkisine bakıldığında karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, perikardiyal tutulum, eklem bulgusu, cilt tutulumu, böbrek tutulumu, amiloidoz ve vaskülit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 6. Semptom başlangıç yaşı ve klinik bulgu ilişkisi

Bulgu	**Var/yok**	**18-40**	**>40 yaş**	**P***
Karın ağrısı	Var	105 (90,5)	32 (94,1)	0,733
	Yok	11 (9,5)	2 (5,9)	
Eklem bulgusu	Var	75 (64,7)	19 (55,8)	0,421
	Yok	41 (35,3)	15 (44,1)	
Ateş	Var	52 (44,8)	17 (50)	0,696
	Yok	64 (55,2)	17 (50)	
Göğüs ağrısı	Var	27 (23,3)	7 (20,6)	0,82
	Yok	69 (76,7)	27 (79,4)	
Amliloidoz	Var	4 (3,4)	3 (8,8)	0,193
	Yok	112(96,6)	31 (91,2)	
Vaskulit	Var	6 (5,2)	1 (2,8)	1
	Yok	110 (94,8)	33 (97,1)	
Böbrek tutulumu	Var	3 (2,6)	3 (8,8)	0,130
	Yok	113 (97,4)	31 (91,2)	
Cild tutulumu	Var	6 (5,2)	0	0,338
	Yok	110 (94,8)	34 (100)	
Perikardiyal efüzyon	Var	1 (0,9)	2 (5,9)	0,129
	Yok	115 (99,1)	32 (94,1)	

*İstatistiksel analiz yaş grupları (18-40 yaş, >40 yaş) ve bulgular arasında yapılmıştır.

Hastalar ilk atak geçirme yaş gruplarına göre 18-40 yaş arası ve 40 yaş üstü olarak sınıflandırıldığında, hastaların 116'sı (%77,3) 18-40 yaş arası iken, 34'ü

(%22,7) 40 yaş üstünde idi. Semptom başlangıç yaşı ve klinik bulgular arasında ilişki tablo 6'da gösterilmiştir.

Semptom/tutulum ile erken ve geç başlangıçlı hastalar ilişkisine bakıldığında gruplar arasında karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, perikardiyal tutulum, eklem bulgusu, cilt tutulumu, böbrek tutulumu amiloidoz ve vaskülit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Çalışmamızda 12 hastada (%8,1) proteinüri, 4 hastada (%2,7) hematüri saptandı.

Hastaların 144'ü (%96) kolsişin tedavisi alırken, 2 hastaya IL-1 antagonisti, 1 hastaya anti-TNF başlanmıştı. 8 (%5,3) hastaya apendoktomi yapılmıştı.

Türkiye'de en sık görülen MEFV gen mutasyonları olan M694V, R202Q, V726A ve E148Q'ya ait gen analizleri yapılmıştı. Çalışmaya katılan 107 hastada (%71) MEFV gen mutasyonunun pozitif olduğu görüldü. Hastaların 40'ında (%37,3) M694V, 38'inde (%35,5) R202Q, 27'sinde (%25,2) V726A ve 17'inde (%15,8) E148Q genlerinde mutasyon heterozigot pozitif saptanmıştı. Homozigot mutasyon pozitifliği açısından bakıldığında ise en sık olarak 10 hastada (%9,3) M694V ve 2 hastada (%1,8) R202Q gen mutasyonu pozitif saptanmıştı.İki hastada MEFV gen mutasyonu saptanmadı. Aşağıdakı tabloda hastanemize başvuran hastalarda MEFV mutasyonu genotip dağılımı gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. MEFV mutasyonu saptanan hastaların genotip dağılımı

Mutasyon	**Toplam n (%)**
Homozigot	**9(8,4)**
M694V homozigot	4(3,7)
M680I homozigot	2(1,8)
R202Q homozigot	1(0,9)
M694I homozigot	1(0,9)
V726A homozigot	1(0,9)
Birleşik Heterozigot	**19(17,7)**
M694V heterozigot/R202Q heterozigot	4(3,7)
M694V heterozigot /V726A heterozigot	4(3,7)
V726A heterozigot/M680I heterozigot	6(5,6)
E148Q heterozigot/M694V heterozigot	2(1,8)
M694V heterozigot/M680I heterozigot	1(0,9)
R408Q heterozigot/P369S heterozigot	1(0,9)
V726A heterozigot/R202Q heterozigot	1(0,9)
Karışık alleller	**24(22,4)**
M694V homozigot/R202Q hetrozigot	6(5,6)
M694Vheterozigot/R202Q heterozigot/E148Q heterozigot	6(5,6)
M680I heterozigot/M694V heterozigot/R202Q heterozigot	4(3,7)
V726Aheterozigot/M694V heterozigot/R202Q heterozigot	4(3,7)
M694V hetrozigot/R202Q homozigot	1(0,9)
R202Q hetrozigot/C605G hetrozigot	1(0,9)
F479L hetrozigot/E167D homozigot	1(0,9)
V726A heterozigot/G138G heterozigot/A165A heterozigot/R202Q heterozigot	1(0,9)
Heterozigot	**55(51,4)**
M694V heterozigot	14(13,0)
E148Q heterozigot	11(10,2)
V726A heterozigot	11(10,2)
R202Q heterozigot	7(6,5)
M680I heterozigot	7(6,5)
A744S heterozigot	1(0,9)
G304R heterozigot	1(0,9)
M694I heterozigot	1(0,9)
P369S heterozigot	1(0,9)
T267I heterozigot	1(0,9)

Türk toplumunda özellikle erken başlangıçlı hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu düşünülen ve en çok görülen mutasyon M694V mutasyonu ve klinik belirtiler ilişkisi açısından bakıldığında çalışmamızda toplam 50 hastada M694V mutasyonu saptandı.Karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, perikardiyal tutulum, eklem bulgusu, cilt bulgusu, böbrek tutulumu, amiloidoz ve vaskülit varlığı açısından M694V gen pozitif ve negatif hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. M694V gen pozitifliği ve klinik özellikler

	M694V (-)	**M694V (+)**	**p***
Karın ağrısı	53 (88,3)	47 (92,2)	0,544
Ateş	26 (43,3)	22 (43,1)	1
Göğüs ağrısı	14 (23,3)	10 (19,6)	0,653
Perikardiyaltutulum	3 (5)	0	0,248
Eklem bulgusu	40 (66,7)	28 (54,9)	0,243
Cilt bulgusu	2 (3,3)	4 (7,8)	0,411
Böbrek tutulumu	1 (1,7)	3 (7,8)	0,178
Amiloidoz	2 (3,3)	4 (7,8)	0,411
Vaskülit	4 (6,7)	3 (5,9)	1

*İstatistiksel analiz M694V gen pozitif ve negatiflikleri ile klinik özellikler arasında yapılmıştır.

Hastaların başvuru ortalama/ortanca laboratuvar değerleri cinsiyetler arasında kıyaslı olarak tablo 9'ta verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların genel ve cinsiyete göre laboratuvar değerleri

Değişken	**Hasta sayı**	**Genel**	**Erkek**	**Kadın**	**p***
Beyaz küre, median (iqr)	149	7760 (3830)	8100 (3105)	7300 (3920)	0,101
Hgb, ortalama ± SD	150	13,42 (1,96)	15,26 (1,51)	12,58 (1,52)	**<0,001**
Platelet, median (iqr)	150	265000 (96500)	258000 (98000)	265000 (98000)	0,624
Ürik asit, median (iqr)	91	4,3 (2,1)	5,6 (1,5)	3,7 (1,5)	**<0,001**
Cre, median (iqr)	149	0,65 (0,22)	0,85 (0,18)	0,6 (0,13)	**<0,001**
ALT, median (iqr)	150	14 (13)	22 (18)	12 (10)	**<0,001**
AST, median (iqr)	137	20 (8)	23 (11)	19 (8)	**<0,001**
Total bilirubin, median (iqr)	37	0,6 (0,6)	0,6 (0,61)	0,57 (0,45)	0,445
Direkt bilirubin, median (iqr)	36	0,1 (0,13)	0,1 (0,13)	0,11 (0,12)	0,568
Amilaz, median (iqr)	25	73 (48)	71 (52)	80 (105)	0,603
Sedimantasyon, median (iqr)	149	10 (22)	6 (15)	14 (21)	**0,002**
CRP, median (iqr)	150	0,88 (3,13)	1 (2,91)	0,8 (3,46)	0,377
RF, median (iqr)	56	11,6 (0,3)	11,6 (0)	11,6 (0,3)	0,423
Anti-CCP, median (iqr)	48	7 (6,5)	7 (6,63)	7 (6,5)	0,61
Fibrinojen, median (iqr)	38	377,62 (212,77)	347 (243,34)	385,69 (241,41)	0,181
Ferritin, median (iqr),	47	41 (96,9)	106,4 (71,1)	23,3 (59,8)	**0,002**

Hgb: Hemoglobin, Cre: Kreatinin, ALT: alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, RF: Romatoid faktör, anti-CCP: antİ-cycliccitrullinatedpeptide
*İstatistiksel analiz laboratuvar değerlerinin ortalama/ortancası ile cinsiyetler arasında yapılmıştır.

Homozigot, heterozigot ve homozigot-heterozigot gen pozitifliklerinin başvuru şikâyetleri ile ilişkisi irdelendiğinde karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, perikardiyal tutulum, cilt tutulum, böbrek tutulumu, amiloidoz açısından istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 10).

Tablo 10. Semptom/tutulum ve homozigot/heterozigot gen pozitiflik ilişkisi

Değişken, n (%)	Homozigot + n=9	Heterozigot + n=55	Diğer + n=43	**p**
Karın ağrısı	8 (88,9)	48 (87,3)	40 (93)	0,646
Apendektomi	0	0	3 (7)	0,101
Ateş	5 (55,6)	22 (40)	5 (11,6)	0,086
Göğüs ağrısı	3 (33,3)	16 (29,1)	0	0,548
Perikardiyal tutulum	0	3 (5,5)	0	0,232
Eklem bulgusu	7 (77,8)	34 (61,8)	24 (55,8)	0,458
Cilt tutulumu	0	2 (3,6)	3 (7)	0,581
Böbrek tutulumu	0	1 (1,8)	4 (9,3)	0,172
Amiloidoz	0	1 (1,8)	4 (9,3)	0,172
Vaskülit	0	4 (7,3)	3 (7)	0,708

*İstatistiksel analiz homozigot, heterozigot, birleşik hetrozigot ve karışık allel gen pozitifliği olan hastalar arasında semptom/tutulum varlığı ile yapılmıştır.

Homozigot, heterozigot ve homozigot-heterozigot gen pozitifliklerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,838).

Erken ve geç başlangıçlı hastaların homozigot, heterozigot ve homozigot-heterozigot gen pozitiflikleri açısından bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,167).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) periton,plevra ya da sinovyal membranları tutan, tekrarlayan ataklar halinde seyreden ve 6 saatten 4 güne kadar devam edebilen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır [4,86].Özellikle Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Ortadoğu Arapları arasında daha çokyaygın olup prevalansı 1/2000- 1/1000 arasında değişmektedir[86].Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için spesifik bir laboratuvar testi olmayıp klinik belirtiler ataklar sırasında ve ataklar arasındakı inflamatuar yanıtın değerlendirilmesi, kolşisine cevap ve genetik analize dayanır[46]. Günümüzde en çok kullanılan tanı kriterleri Tel Hashomer kriterleridir (Tablo 4). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara Tel Hashomer kriterlerine göre tanı konulmuştur.

AAA'nın her iki cinsiyeti de eşit oranda etkilediği düşünülmekte beraber bazı çalışmalarda erkek veya kadın hasta sayısının daha fazla olduğunu içeren çalışmalar da bulunmaktadır.Sohar ve arkadaşlarının İsrail'de 470 hasta ile yapılan çalışmasında erkek/kadın oranı 3/2 iken[87], Barakat ve arkadaşlarının AAA'lı Arap kökenli hastalar üzerinde olan çalışmasında erkek/kadın oranı 1,7/1 olarak saptanmıştır[88] Türkiye'de ülke çapında yapılan çok merkezli bir AAA çalışmasında AAA'nın cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından erkek/kadın oranı 1,2/1 [89], Yıldırım ve arkadaşlarının 2005-2017 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde AAA ile takip edilen hastalarda yapılan çalışmasında ise erkek/kadın oranı 1.3/1 olarak erkeklerde daha sık olarak bulunmuştur[90]. Üreten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erkek/kadın oranı 1:1.85 olarak kadınlarda daha sık bulunmuştur [91]. Çalışmamızdaki 150 hastanın %68,7'si (n=103) kadın iken, erkek/kadın hasta oranı 1:2.2olarak kadın hastalarda daha fazla idi.

AAA hastalığının en önemli özelliklerinden biri erken başlangıçlı olmasıdır. Ailesel Akdeniz Ateşi semptomları genellikle çocukluk çağında başlar. Türkiye'de ülke çapında 2838 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 23.0 ± 13.33 yıl iken[56],Üreten ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların ortalama yaşı 30,44 ± 10,29 yıl bulunmuştur[91]. Çalışmamızda hastaların ortalama

yaşı 34,42 ± 12,86 yıl idi ve cinsiyetler arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p=0,284). Hastaların yaş ortalamasının literatüre göre yüksek saptanmasının nedeni çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı olarak pediatrik hastaları içermemesi, sadece erişkin hastaları içermesi olabilir.

İlk atak yaşına göre sınıflandırıldığında 18 yaş sonrasında ilk atak izlenen hastalar geç başlangıçlı, ilk atağı 40 yaşından sonra geçiren hastalar ise "lateonset AAA" olarak sınıflandırılmaktadır.[92].Hastaların çoğunda belirtiler daha çok ilk iki dekatta görülürken, 40 yaşından sonra hastalığın ortaya çıkması nadirdir. Üreten ve arkadaşlarının Ankara ilinde yaptıkları çalışmada 77 (%30) hastada geç başlangıçlı AAA saptandı.''Lateonset AAA'' hiçbir hastada izlenmezken[91]Kişida ve arkadaşlarının Japonya'da AAA'lı 292 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada, 44 hastanın (%15,1) ilk atağını 40 yaş üzerinde iken geçirdiği görüldü[93].Bizim çalışmamızda 137 hastada (%91,3) geç başlangıçlı AAA izlenirken, 137 hastanın 34'ünde (%24,8)lateonset AAA saptandı.Bu nedenle yaşı ne olursa olsun açıklanamayan AAA ile uyumlu klinik bulguları olan hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalı, ayrıcı tanıda AAA de düşünülmelidir[93]

AAA'lı hastaların çoğunda ailede AAA hastalığı öyküsü mevcuttur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda AAA taşıyıcılık oranının 1/5 olduğu[94], taşıyıcılığın Akdeniz Bölgesi'nden daha çok İç Anadolu, Batı Karadeniz, Doğu Karadeniz iç kesimleri, Doğu ve Güney doğu Anadolu'da görüldüğü bildirilmiştir[95,96].Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %66'sında ailede AAA hastalık öyküsü bulunmaktaydı[90]. Bizim çalışmamızda ise aile öyküsü sorgulanan 104 hastanın 54'ünde (%51,9) aile öyküsü pozitif idi. Sonuç olarak bizim çalışmamızda ve Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda ailesinde AAA tanısı bulunan hasta oranının bu kadar yüksek olması, ülkemizde akraba evliliği oranının sık olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

AAA tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize,12-72 saat içinde kendi kendini sınırlayarak düzelen hastalıktır. Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir ve bu özellik AAA tanısı için önemlidir [12].Amsterdam'da yapılan tek merkezli retrospektif çalışmada,çoğu hastada akut ataklar sırasında birden fazla (iki veya üç) klinik prezentasyon olduğu görülmesine rağmen ataklar sırasında peritonit

benzeri karın ağrısı (%91), ateş (%81), daha az sıklıkta kalça, diz veya ayak bileğini tutan artrit (%34), plörit benzeri göğüs ağrısı (%34) veya erizipel benzeri deri lezyonları (%2) saptandı [97].Türk AAA grubu tarafından ülke çapında yapılan çok merkezli bir çalışmada ise peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır[98].Bizim çalışmamızda hastalar başvuru şikâyetleri açısından incelendiğinde en sık olarak 137 (%91,3) hastanın karın ağrısı şikâyeti ile başvurduğu görüldü. Hastaların 94'ü (%62,7) eklem bulgusu, 69'u (%46) ateş, 34'ü (%22,7) göğüs ağrısı şikâyeti ile başvurmuştu.

Karın ağrısı, AAA'da en sık rastlanan bulgudur. Ciddi karın ağrısı olan hastalar yanlışlıkla peritonit tanısı alabilmekte ve abdominal operasyon yapılabilmektedir. AAA tanısı ile takipli hastalar kolşisin alırken bile karın ağrısı şikâyeti ile acil servislere başvurabilirler. Bu yüzden karın ağrısı klinik semptomlara göre dikkatle irdelenmelidir [99]. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının 254 hasta üzerinde yaptığı çalışmada AAA'lı hasta grubunda abdominal cerrahi uygulanan hasta sayısı 74 (%29.1) iken [99], Tunca ve arkadaşların yaptığı çalışmada pozitif apendektomi öyküsünün %19 olduğu görülmüştür. Bu da bu hastaların çoğunun gereksiz yere ameliyat edilmiş olduğunu düşündürmektedir [56]. 2005 yılında İsrail'de yapılan bir çalışmada AAA hastalarında apendektomi oranı %9 olarak rapor edilmiştir [100]. Bizim çalışmamızda 8 hastaya (%5,3) apendektomi yapılmıştı.

AAA hastalarının hiçbir klinik belirti olmadan yalnızca eklem bulgularıyla da başvurabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Türkiye'de Koşan tarafından yapılan çalışmada AAA hastalarında artrit tablosunun, ateş ve karın ağrısı olmadan da ortaya çıkabileceği, klasik olarak artritin; gezici olmayan, eklemde tahribat yapmayan, sekel bırakmayan, mono veya oligoartiküler tarzda olduğu, daha çok alt ekstremite eklemlerini, büyük eklemleri tuttuğu ve eklem ataklarının birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolduğu belirtilmiştir[101].Bizim çalışmamızda sadece 5 hastada (%3,3) eklem bulgusu mevcuttu.

MEFV geninin AAA'ya yol açabilecek yaklaşık 300 farklı mutasyonu tanımlanmış olup, mutasyonlar genellikle ekson 2, 3, 5 ve 10'da ortaya çıkar.Tanımlanan mutasyonlardan V726A, M680I, E148Q, M694V ve M694I

mutasyonları vakaların yaklaşık %70-%80'inden sorumludur[102].Türkiye'de ülke çapında 1090 hasta ile yapılan çokmerkezli bir çalışmanın genetik analizi, M694V'nin en sık görülen mutasyon (%51,4) olduğunu, bunu M680I (%14,4) ve V726A'nın (%8,6) izlediğini ortaya koyarken[56],Jarjour ve arkadaşlarının 2010'da Suriye'de 153 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada en sık görülen gen mutasyonu M694V (%36,5) olup bunu V726A (%15,2), E148Q (%14,5), M680I (G/C) (%13,2) ve M694I (%10,2) gen mutasyonlarının izlediği görülmüştür [103]. Çalışmamızda 107 hastada (%71) MEFV gen mutasyonunun pozitif olduğu görüldü. Hastaların 40'ında (%37,3) M694V, 38'inde (%35,5) R202Q, 27'sinde (%25,2) V726A ve 17'inde (%15,8) E148Q genlerinde heterozigot pozitif gen mutasyonu saptanmıştı. Homozigot mutasyon pozitifliği açısından bakıldığında ise en sık olarak 10 hastada (%9,3) M694V mutasyonu mevcuttu ,2 (%1,8) hastada da R202Q gen mutasyonu pozitif saptanmıştı.

Klinik olarak tipik AAA ile kendini gösteren ancak MEFV mutasyonları tanımlanmayan hastalar da bulunmaktadır. AAA için Japonya'da yapılmış olan iki çalışmada MEFV mutasyonu olmayan bir çok vaka bulunmaktaydı (%13,5 ve%19,2) [93]. Önceki raporlarda da MEFV mutasyonu olmayan hastaların sıklığı büyük ölçüde değişmekte ve bazı çalışmalar AAA'lı hastalarda gen mutasyonun yüksek oranda (%30'un üzerinde) olmadığını da göstermektedir [104,105] Bizim çalışmamızda AAA tanısı alan 107 hastaya MEFV gen mutasyonu bakıldı ve bunlardan sadece 2'sinde(%1,8) MEFV gen mutasyonu saptanmadı. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle gen mutasyonu bakılmayan hastaların büyük bir kısmının çalışmaya alınamadığını düşünmekteyiz.

Akdeniz bölgesinde M694V mutasyonunun daha ciddi bir hastalık fenotipinden sorumlu olduğu düşünülmektedir[106] ve önceki çalışmalar erken başlangıçlı hastalarda M694V mutasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir [107,108].Bununla birlikte Kishida ve arkadaşları, Japon AAA hastalarında MEFV genotiplerinin Akdeniz hastalarından farklı olduğunu ortaya çıkarmıştır [109,110]. Japonya'da yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu bildirilmemiştir ve Japon hastalar arasında M694I mutasyonu ciddi bir klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan da en sık görülen mutasyon basit bir polimorfizm

olarak kabul edilen E148Q idi [111].Bizim çalışmamızda da en çok rastlanan mutasyon M694V mutasyonu idi.

M694V mutasyonu,sistemik amiloidoz insidansının en yüksek olduğu popülasyonlarda, daha çok Kuzey Afrika Yahudileri'nde, V726A ise amiloidin daha az yaygın olduğu popülasyonlarda, Irak ve Aşkenaz Yahudileri ve Ermenilerde görülür [102].Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada homozigot M694V mutasyonunun amiloidoz gelişimini artırdığı saptanmıştır[112].Jarjour ve arkadaşlarının 2010'da Suriye'de yaptıkları çalışmadaM694V mutasyonuna sahip olgularda hastalığın daha erken başladığını ve ciddi seyrettiğini belirtmişlerdir. Ancak olgularda amiloidoz gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. M694V mutasyonu ile ilişkili, kolşisin tedavisini bırakan tek hastada proteinüri olduğu saptanmıştır [103]. Aydın ilinde yapılan 383 hastalık olgu serisinde M694V genotipinin daha erken başlangıç yaşına ve daha yüksek artrit-artralji sıklığına sahip olduğu görülse de ancak ateş, karın ağrısı veya amiloidoz ile hiçbir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [113].İran'da Bonyadi ve arkadaşları tarafından 415 AzerbaycanTürk'ü üzerinde yapılan çalışmada en sık görülen mutasyon M694V idi ve ortak mutasyonlara sahip tüm genotiplerde peritonit ve ateş mevcuttu. Renal amiloidoz sadece M680I/M680I genotipli hastalarda değil, M680I/ ve M694I/ genotiplerine sahip hastalarda da gözlendi. Ayrıca heterozigot M694I ve M680I ile amiloidoz arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ancak homozigot genotiplerde renal amiloidoz sıklığının daha fazla olduğu gösterilmişti [114]. Bizim çalışmamızda M694V pozitifliği 18-40 yaş arasında daha fazla izlenirken, 40 yaş üstünde V726A pozitifliği daha fazla izlendi ve M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda homozigot, heterozigot ve homozigot-heterozigot gen pozitifliklerinin başvuru şikâyetleri ile ilişkisi irdelendiğinde karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, perikardiyal tutulum, cilt tutulum, böbrek tutulumu, amiloidoz, vaskülit açısından istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0,05$) ve homozigot mutasyonlar arasında en sık görülen mutasyon M694V gen mutasyonu idi. Bonyadi ve arkadaşlarının İran Azerbaycanlı hastaları ile olan çalışmasında homozigot mutasyonlar arasında en sık görülen mutasyonlar M694V, V726A ve M694I

mutasyonları idi ve bu mutasyonların ateş ve peritonit ile anlamlı ilişkili olduğu görülmüştü[114].Brik ve arkadaşlarının Kuzey Afrika Yahudisi ve Arap kökenli 70 pediatrik hasta ile yapılan çalışmasında en sık olarak homozigot M694V mutasyonu saptanmıştır ve homozigot M694V mutasyonu saptanan hastalarda hastalığın daha erken başlangıçlı olduğu, daha ciddi seyrettiği, daha fazla eklem tutulumu olduğu gösterilmiştir[115].Shinar ve arkadaşlarının çalışmasında da homozigot M694V mutasyonu daha fazla görülmüştü ve homozigot mutasyon saptanan hastalarda daha fazla erizipel benzeri eritem ve eklem tutulumu olduğu bulunmuştur[116].

Amiloid A'ya (AA tipi) bağlı sekonder amiloidoz, hastaların %8.6'sında ortaya çıkan ve son dönem böbrek hastalığına kadar hızlıca ilerleyebilen AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. Türkiye'de Kaşifoğlu ve arkadaşları tarafından 246 AAA tanılı hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, amiloidoz oranı 193 hastada (%8.6) pozitif saptanmıştır [112]. Mikroalbüminüri AAA'da böbrek yetmezliğinin ilk sinyalidir.Amiloidoz durumunda erken dönemde idrarda proteinüri geliştiği için, hastaların tam idrar tetkiki ile düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Proteinüri saptanan hastalarda renal biyopsi ile mutlaka amiloidoz araştırılmalıdır. Çalışmamızda 12 hastada (%8,1) proteinüri izlendi, 7 hastada amiloidoz (%4,7) saptandı.

Kolşisin tedavisi hem atak sıklığını azaltır hem de amiloidoz gelişimini önler. Bu tedavi, şüpheli vakalarda genetik mutasyon sonucu çıkana kadar veya hastalarda kolşisin tedavi yanıtına bakılarak tanı konulmasına katkıda bulunmaktadır[118] Çalışmamızda 144 hastaya (%96) kolsişin başlanırken, 2 hastaya IL-1 antagonisti, 1 hastaya anti-TNF tedavisi başlanmıştı.

Çalışmanın kısıtlılıkları: En önemli kısıtlılık çalışmanın retrospektif olmasıydı. Bununla birlikte çalışmamızın kohortu 1000'i aşkın hasta içermesine rağmen hastaların bireysel takiplerindeki eksiklikler genel istatistiksel sonuca yansımamıştır. Bir diğer kısıtlılık ise hastalarımızın şikayetlerinin tam sorgulanmamış olmasıydı.

7. SONUÇ

AAA, tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır ve tanı konduktan sonra AAA tanısını desteklemek ve klinik olarak AAA'yı taklit eden diğer otoinflamatuar hastalıkları dışlamak için genetik testler gönderilir. Ayrıca klinik tanı kriterlerini karşılayan hastalarda herhangi bir mutasyon bulunmayabilir. Çalışmamızda 107 hastada (%71) MEFV gen mutasyonunun pozitif olduğu görüldü. Hastaların 40'ında (%37,3) M694V, 38'inde (%35,5) R202Q, 27'sinde (%25,2) V726A ve 17'inde (%15,8) E148Q genlerinde heterozigot pozitif gen mutasyonu saptanmıştı. Homozigot mutasyon pozitifliği açısından bakıldığında ise en sık olarak 10 hastada (%9,3) M694V mutasyonu mevcuttu ,2 (%1,8) hastada da R202Q gen mutasyonu pozitif saptanmıştı.2 hastada MEFV gen mutasyonu saptanamadı. Eşlik eden komplikasyonlar açısından bakıldığında 7 hastada (%4,7) vaskülit ve 7 hastada (%4,7) amiloidoz eşlik ediyordu.Tedavi açısından bakıldığında 144 hastaya(%96) kolsişin başlanırken, 2 hastaya IL-1 antagonisti, 1 hastaya anti-TNF tedavisi başlanmıştı.Elde edilen veriler doğrultusunda çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldığı dikkate alındığında, bunun geriye dönük ulusal bir veri tabanı oluşturmaya katkısı olabileceği düşüncesindeyiz.

.

8. KAYNAKLAR

[1] Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med 2019;48:e61–76. https://doi.org/10.1016/J.LPM.2018.08.014.

[2] Ailesel Akdeniz ateşinin klinik belirtileri ve teşhisi - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=familial%20mediterranean%20fever%20complication&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 25, 2022).

[3] Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=Ailesel%20Akdeniz%20ate%C5%9Finin%20klinik%20belirtileri%20ve%20te%C5%9Fhisi%20-%20UpToDate%20n.d.%20https:%2F%2Fwww.uptodate.com%2Fcontents%2Fclinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever%3Fsearch%3Dfamilial%2520mediterranean%2520fever%2520complication%26source%3Dsearch_result%26selectedTitle%3D1~60%26usage_type%3Ddefault%26display_rank%3D1%20(accessed%20August%2025,%202022).&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (accessed September 7, 2022).

[4] Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls 2022.

[5] Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med 2019;48:e61–76. https://doi.org/10.1016/J.LPM.2018.08.014.

[6] Recurrent hereditary polyserositis. - PDF Download Free n.d. https://docksci.com/recurrent-hereditary-polyserositis_5f4754c5097c47ae1f8b456f.html (accessed November 12, 2022).

[7] BENIGN PAROXYSMAL PERITONITIS. Ann Intern Med 1945;23:1. https://doi.org/10.7326/0003-4819-23-1-1.

[8] Reimann HA. PERIODIC DISEASE: A Probable Syndrome Including Periodic Fever, Benign Paroxysmal Peritonitis, Cyclic Neutropenia and Intermittent Arthralgia. J Am Med Assoc 1948;136:239–44. https://doi.org/10.1001/JAMA.1948.02890210023004.

[9] Mamou H. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française.Paris,1956. n.d.

[10] Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. AMA Arch Intern Med 1958;102:50–71. https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.1958.00260190052007.

[11] Abrevaya Marmaralı. Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk TipCemMecNo:12, 1946. n.d.

[12] Nagehan E, Önder A, Ertan P. Ailesel Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever n.d.;2020:413–7. https://doi.org/10.34087/cbusbed.696594.

[13] SE G. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972;287:1302–1302. https://doi.org/10.1056/NEJM197212212872514.

[14] Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow J, Wood G, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell 1997;90:797–807. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5.

[15] Bernot A, Clepet C, Dasilva C, Devaud C, Petit JL, Caloustian C, et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997;17:25–31. https://doi.org/10.1038/NG0997-25.

[16] Janeway TC MH. Janeway TC, Mosenthal HC. An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. n.d.

[17] 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;43:227–53. https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2.

[18] S. Siegal. Benign paroxysmal peritonitis Ann Intern Med (1945 n.d.

[19] Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001;9:473–83. https://doi.org/10.1038/SJ.EJHG.5200658.

[20] Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration. Rheumatology (Oxford) 2017;56:209–13. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEW058.

[21] S Özen 1 YKOÖUSBEKST. Türkiye'de juvenil kronik artrit ve ailesel Akdeniz ateşi prevalansı: bir saha çalışması n.d.

[22] Türkiye'de ailesel Akdeniz ateşi (AAA): ülke çapında çok merkezli bir çalışmanın sonuçları n.d.

[23] Shohat M. Familial Mediterranean Fever. GeneReviews® 1993.

[24] Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci 2020;50:1591. https://doi.org/10.3906/SAG-2008-11.

[25] Arpacı A, Doğan S, Erdoğan HF, El Ç, Cura SE. Presentation of a new mutation in FMF and evaluating the frequency of distribution of the MEFV gene mutation in our region with clinical findings. Mol Biol Rep 2021;48:2025. https://doi.org/10.1007/S11033-020-06040-Y.

[26] Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci 2020;50:1591. https://doi.org/10.3906/SAG-2008-11.

[27] Infevers: otoinflamatuar mutasyonlar için çevrimiçi bir veri tabanı. Telif hakkı. https://infevers.umai-montpellier.fr/ . 5 Mayıs 2019'da erişildi. n.d.

[28] Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci 2020;50:1591–610. https://doi.org/10.3906/SAG-2008-11.

[29] Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics 2001 9:7 2001;9:473–83. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200658.

[30] Yaşar Bilge NŞ, Sari İ, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kiliç L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. Turk J Med Sci 2019;49:472–7. https://doi.org/10.3906/sag-1809-100.

[31] Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. Pediatrics 2000;105. https://doi.org/10.1542/PEDS.105.5.E70.

[32] Dr. Eray Onur MART. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA DEMOGRAFİK BULGULAR VE BİYOLOJİK TEDAVİ SIKLIĞININ BELİRLENMESİ n.d.

[33] Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls 2022.

[34] Eldad Ben Chetrit 1 IT. Dünyada ailevi akdeniz ateşi n.d.

[35] 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;43:227–53. https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2.

[36] Güncel n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=FMF&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 22, 2022).

[37] Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=FMF&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 23, 2022).

[38] Güncel n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=FMF&usage_type=default&source=search_result&selectedTitle=1~26&display_rank=1 (accessed August 23, 2022).

[39] Tufan A, Lachmann HJ. Familial mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: A contemporary review. Turk J Med Sci 2020;50:1591–610. https://doi.org/10.3906/sag-2008-11.

[40] Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls 2022.

[41] Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=FMF&usage_type=default&source=search_result&selectedTitle=1~32&display_rank=1#H505255655 (accessed October 6, 2022).

[42] Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls 2022.

[43] Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls 2022.

[44] Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci 2020;50:1591. https://doi.org/10.3906/SAG-2008-11.

[45] Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever?search=Ailesel%20Akdeniz%20ate%C5%9Finin%20klinik%20belirtileri%20ve%20te%C5%9Fhisi%20-%20UpToDate%20n.d.%20https:%2F%2Fwww.uptodate.com%2Fcontents%2Fclinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever%3Fsearch%3Dfamilial%2520mediterranean%2520fever%2520complication%26source%3Dsearch_result%26selectedTitle%3D1~60%26usage_type%3Ddefault%26display_rank%3D1%20(accessed%20August%2024,%202022).&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (accessed September 7, 2022).

[46] Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. The Lancet 1998;351:659–64. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09408-7.

[47] Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls 2022.

[48] Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40:1879–85. https://doi.org/10.1002/ART.1780401023.

[49] AVI LIVNEH PLDZNZSKTLAMIGDALSP and MP. CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER n.d.

[50] Medline ® Abstract for Reference 41 of "Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/abstract/41 (accessed September 8, 2022).

[51] Medline ® Abstract for Reference 42 of "Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/abstract/42 (accessed September 8, 2022).

[52] Medline ® Abstract for Reference 44 of "Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/abstract/44 (accessed September 8, 2022).

[53] Medline ® Abstract for Reference 45 of "Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/abstract/45 (accessed September 8, 2022).

[54] Medline ® Abstract for Reference 38 of "Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/abstract/38 (accessed September 7, 2022).

[55] Medline ® Abstract for Reference 46 of "Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/abstract/46 (accessed September 7, 2022).

[56] Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005;84:1–11. https://doi.org/10.1097/01.MD.0000152370.84628.0C.

[57] Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. Rheumatology (Oxford) 2017;56:1597–606. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEX222.

[58] Wang DQ, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment 2014. https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000248.

[59] 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;43:227–53. https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2.

[60] Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1986;314:1001–5. https://doi.org/10.1056/NEJM198604173141601.

[61] Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. Am J Med 2015;128:461–70. https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2014.12.010.

[62] Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? Med Hypotheses 1998;51:377–80. https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90031-7.

[63] Satiş H, Armağan B, Bodakçi E, Ataş N, Sari A, Yaşar Bilge NŞ, et al. Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing. Turk J Med Sci 2020;50:1337–43. https://doi.org/10.3906/SAG-2001-261.

[64] Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. Am J Med 2015;128:461–70. https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2014.12.010.

[65] Mehmet Akif Ozturk 1 MKBKAMOGGDEFEB-C. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update n.d.

[66] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum 2009;61:1447–53. https://doi.org/10.1002/ART.24458.

[67] Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. Pediatrics 2007;119. https://doi.org/10.1542/PEDS.2006-1434.

[68] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016;75:644–51. https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2015-208690.

[69] Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. Semin Arthritis Rheum 2017;47:115–20. https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRIT.2017.03.006.

[70] Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. Arthritis Rheum 1994;37:1804–11. https://doi.org/10.1002/ART.1780371215.

[71] Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. Pediatrics 2007;119. https://doi.org/10.1542/PEDS.2006-1434.

[72] Management of familial Mediterranean fever - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever?search=FMF&source=search_result&selectedTitle=2~32&usage_type=default&display_rank=2 (accessed September 7, 2022).

[73] Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. Semin Arthritis Rheum 2017;47:115–20. https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRIT.2017.03.006.

[74] Corsia A, Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Hachulla E, Grateau G, Faye A, et al. A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever. Orphanet J Rare Dis 2017;12. https://doi.org/10.1186/S13023-017-0609-1.

[75] Management of familial Mediterranean fever - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever?search=FMF&source=search_result&selectedTitle=2~32&usage_type=default&display_rank=2 (accessed September 7, 2022).

[76] Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. Front Immunol 2020;11. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00971.

[77] Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Salman RB, Satis H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. Clin Rheumatol 2019;38:1125–30. https://doi.org/10.1007/S10067-018-4384-8.

[78] Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;157:533–41. https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.

[79] Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study. J Clin Rheumatol 2020;26:7–13. https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000873.

[80] Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci 2020;50:1591. https://doi.org/10.3906/SAG-2008-11.

[81] de Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med 2018;378:1908–19. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1706314.

[82] Medline ® Abstract for Reference 48 of "Management of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever/abstract/48 (accessed September 7, 2022).

[83] Medline ® Abstract for Reference 49 of "Management of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever/abstract/49 (accessed September 7, 2022).

[84] Medline ® Abstract for Reference 50 of "Management of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever/abstract/50 (accessed September 7, 2022).

[85] Medline ® Abstract for Reference 54 of "Management of familial Mediterranean fever" - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever/abstract/54 (accessed September 7, 2022).

[86] Bouomrani S, Masmoudi I, ben Teber S. Familial Mediterranean fever: What associations to screen for? Reumatologia 2020;58:150. https://doi.org/10.5114/REUM.2020.96688.

[87] 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;43:227–53. https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2.

[88] M H Barakat AMKHWMNI el-SFFF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature n.d.

[89] Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study n.d.

[90] Yildirim ME, Kurtulgan HK, Ozdemir O, Kilicgun H, Aydemir DS, Baser B, et al. Prevalence of MEFV gene mutations in a large cohort of patients with suspected familial Mediterranean fever in Central Anatolia. Ann Saudi Med 2019;39:382. https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.382.

[91] Üreten K, Gönülalan G, Akbal E, Güneş F, Akyürek Ö, Özbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. Rheumatol Int 2010;30:911–5. https://doi.org/10.1007/S00296-009-1073-6.

[92] Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. Eur J Hum Genet 2007;15:911–6. https://doi.org/10.1038/SJ.EJHG.5201869.

[93] Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, Tsuchiya-Suzuki A, Shimojima Y, Sekijima Y. Late-onset familial Mediterranean fever in Japan. Mod Rheumatol 2020;30:564–7. https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1621440.

[94] Nagehan E, Önder A, Ertan P. Ailesel Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever n.d.;2020:413–7. https://doi.org/10.34087/cbusbed.696594.

[95] Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005;84:1–11. https://doi.org/10.1097/01.MD.0000152370.84628.0C.

[96] Baskın ESÜ. Familial Mediterranean Fever, Current Rheumatology Reviews, 2006, 2, 101-108. n.d.

[97] Hageman IMG, Visser H, Veenstra J, Baas F, Siegert CEH. Familial Mediterranean Fever (FMF): a single centre retrospective study in Amsterdam n.d.

[98] Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005;84:1–11. https://doi.org/10.1097/01.MD.0000152370.84628.0C.

[99] Kaşifoğlu T, Cansu D, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. Intern Med 2009;48:523–6. https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.48.1602.

[100] Padeh S. Periodic Fever Syndromes. Pediatr Clin North Am 2005;52:577–609. https://doi.org/10.1016/J.PCL.2005.01.005.

[101] AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ' NE TANISAL YAKLAŞIM n.d.

[102] Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow J, Wood G, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 1997;90:797–807. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5.

[103] Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. Mol Biol Rep 2010;37:1–5. https://doi.org/10.1007/S11033-009-9475-9.

[104] Coşkun S, Ustyol L, Bayram Y, Selçuk Bektaş M, Gulsen S, Çim A, et al. The spectrum of MEFV gene mutations and genotypes in Van province, the eastern region of Turkey, and report of a novel mutation (R361T). Gene 2015;562:128–31. https://doi.org/10.1016/J.GENE.2015.02.059.

[105] Gunesacar R, Celik MM, Arica V, Elmacioglu S, Ozturk OH. Frequency of MEFV gene mutations in Hatay province, Mediterranean region of Turkey and report of a novel missense mutation (I247V). Gene 2014;546:195–9. https://doi.org/10.1016/J.GENE.2014.06.019.

[106] Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? Semin Immunopathol 2015;37:363–9. https://doi.org/10.1007/S00281-015-0484-6.

[107] Özdel S, Özçakar ZB, Kunt SŞ, Elhan AH, Yalçınkaya F. Late-onset disease is associated with a mild phenotype in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol 2016;35:1837–40. https://doi.org/10.1007/S10067-016-3196-Y.

[108] Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. Int J Rheum Dis 2018;21:880–4. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13259.

[109] Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. J Rheumatol 2009;36:1671–6. https://doi.org/10.3899/JRHEUM.081278.

[110] Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda SI. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. Arthritis Res Ther 2014;16. https://doi.org/10.1186/S13075-014-0439-7.

[111] Tchernitchko D, Legendre M, Cazeneuve C, Delahaye A, Niel F, Amselem S. The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever. Hum Mutat 2003;22:339–40. https://doi.org/10.1002/HUMU.9182.

[112] Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. Rheumatology 2014;53:741–5. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KET400.

[113] Salih Coşkun 1 SKEKFSGB. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population n.d.

[114] Jabbarpour Bonyadi M, Somi MH, Pourmousavi Khoshknab MM, Eslami F, Montazam M, Mir Najd Gerami S. FMF Genotype-phenotype correlation in Iranian Azeri Turks: Association between M694V/R761H mutation and amyloidosis. Iran J Basic Med Sci 2015;18:659.

[115] Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. Medicina (Kaunas) 2021;57. https://doi.org/10.3390/MEDICINA57101049.

[116] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016;75:644–51. https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2015-208690.