



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**M694V HOMOZİGOT MUTASYONLU AİLESEL AKDENİZ
ATEŞİ TANILI HASTALARIN SAĞLIK DURUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.AYŞEGÜL ÇAKAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**M694V HOMOZİGOT MUTASYONLU AİLESEL AKDENİZ
ATEŞİ TANILI HASTALARIN SAĞLIK DURUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşegül ÇAKAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Metin Özgen

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında her zaman yardımcı olan, anlayışı ve iyi niyetiyle kendisiyle bu tezi hazırlamaktan mutluluk duyduğum değerli tez hocam Prof. Dr. Metin ÖZGEN'e,

Bizleri İç Hastalıkları bölümünde bir araya getiren ve her türlü sorunumuzda çözüm odaklı yaklaşımı ile bizlere yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Asistanlık süreci boyunca her sorunumuzda bizden desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesi ile yolumuzu aydınlatan, anlayış ve desteğini hep hissettiğim kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Melda DİLEK ve eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma,

Bu süreçte her zaman yanımda olan, her türlü zorlukta desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Ayşe Ferhunde Yanmaz ve Dr. Muhsine BAKIŞ'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistanı tüm arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşegül ÇAKAR

Samsun, 2023

BEYAN

“M694V Homozigot mutasyonlu Ailesel Akdeniz Ateşı tanılı hastaların sağlık durumlarının değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ayşegül ÇAKAR
SAMSUN, 2023

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, M694V homozigot mutasyonlu Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanılı hastalarımızda; yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, kullandıkları tedavilere, ek hastalıklarına, amiloidoz gelişimine bakarak sağlık durumlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, AAA tanısı almış M694V Homozigot mutasyonuna sahip hastalar, 18 yaş ve üzeri olan, verilerine ulaşılabilen kadın ve erkek 183 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta verilerine hasta bilgi sistemi, e-nabız ve telefon aracılığıyla erişim sağlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 183 hastanın 99'u erkek, 84'ü kadındı. İlk şikayet başlangıç yaşı ortalama $13,66 \pm 10,6$ idi. Tanı yaşı ortalama $19,5 \pm 14,05$ idi. Klinik semptomlardan en fazla görülen %78,7 ile karın ağrısı idi. Onu %68,3 ile eklem ağrısı, %39,9 ile artrit izlemekteydi. Proteinüri %22,4 hastada görülürken amiloidoz gelişme yüzdesi %7,1 idi. Hastaların %24'üne romatolojik-inflamatuvar hastalık eşlik etmekteydi. En fazla eşlik eden hastalık %4,9 ile ankilozan spondilit idi. Kolşisin kullanma yüzdesi %94'tü. IL-1 antagonisti (anakinra, kanakinumab) alan hasta sayısı 40 (%21,8) idi. TNF-alfa inhibitörü (golimumab, etanercept, certalizumab) alan hasta sayısı 7 (%3,7) idi. 183 hastamızın 32 tanesinde laparoskopik cerrahi öyküsü saptandı. Hastalarımızdan 8 tanesi vefat etmişti. Bunların 5 tanesinde amiloid gelişmişti. 4 tanesi renal nakilliydi.

Tartışma ve sonuç: M694V homozigot mutasyona sahip hastaların sağlık durumu değerlendirilmesinde; hastaların klinik semptomları, atak sayıları, cerrahi öyküleri, eşlik eden hastalıklar, aldıkları tedaviler ve komplikasyon gelişim durumlarını incelemek önem arz etmektedir. AAA'nde en korkulan komplikasyon amiloidozdur ve bu sebeple kolşisin tedavisi çok önemlidir. Yaptığımız çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar doğrultusunda, AAA klinik olarak bir çok hastalıkla ortak bulgulara sahip olması ve tedavi ile komplikasyon gelişimi önlenemesinden dolayı her zaman akılda bulunulması gereken bir tanıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: Ailesel Akdeniz Ateşi, M694V homozigot mutasyon, kolşisin, proteinüri, amiloidoz

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to evaluate the health status of our patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever (FMF) with M694V homozygous mutation based on age, gender, clinical symptoms, treatments used, comorbidities, and development of amyloidosis.

Materials and methods: In our study, 183 male and female patients with M694V homozygous mutation who were 18 years of age or older and whose data were available and who were admitted to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between January 2014 and December 2022 and diagnosed with FMF were included. The data of the patients were analyzed retrospectively. Patient data were accessed via patient information system, e-pulse and telephone.

Results: Of the 183 patients included in the study, 99 were male and 84 were female. The mean age at the onset of the first complaint was 13.66 ± 10.6 years. The mean age at diagnosis was 19.5 ± 14.05 years. The most common clinical symptom was abdominal pain with 78.7%. This was followed by arthralgia with 68.3% and arthritis with 39.9%. Proteinuria was seen in 22.4% of patients, while the percentage of amyloidosis was 7.1%. Rheumatologic-inflammatory diseases accompanied 24% of the patients. The most common comorbidity was ankylosing spondylitis with 4.9%. The percentage of colchicine use was 94%. The number of patients receiving IL-1 antagonists (anakinra, canakinumab) was 40 (21.8%). The number of patients receiving TNF-alpha inhibitors (golimumab, etanercept, certalizumab) was 7 (3.7%). 32 of our 183 patients had a history of laparoscopic surgery. 8 of our patients were deceased. 5 of them had developed amyloid. 4 of them were renal transplants.

Discussion and Conclusion: In evaluating the health status of patients with M694V homozygous mutation, it is important to examine the clinical symptoms, number of attacks, surgical history, comorbidities, treatments received and complication development. The most feared complication in FMF is amyloidosis and therefore colchicine treatment is very important. In line with our study and other studies in the literature, FMF is a diagnosis that should always be kept in mind because it has common clinical findings with many diseases and the development of complications can be prevented with treatment.

KEY WORDS: Familial Mediterranean Fever, M694V homozygous mutation, colchicine, proteinuria, amyloidosis



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Tanım.....	4
2.2 Tarihçe	4
2.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4 Genetik	5
2.5 Genotip-fenotip ilişkisi.....	6
2.6 Patogenez.....	7
2.7 Klinik bulgular	7
2.7.1 Ateş.....	8
2.7.2 Karın ağrısı.....	8
2.7.3 Göğüs ağrısı:	8
2.7.4 Eklem ağrısı	8
2.7.5 Cilt lezyonu	9
2.7.6 Miyalji.....	9
2.7.7 Akut perikardit	9
2.7.8 Akut skrotum.....	9
2.7.9 Baş ağrısı ve aseptik menenjit	9
2.7.10 Splenomegali ve hepatomegali.....	9
2.8 Eşlik eden hastalıklar.....	10
2.9 Laboratuvar ve görüntüleme.....	10
2.10 Tanı.....	10
2.11 Ayırıcı tanı	12
2.12 Tedavi	13
2.12.1 Diğer tedaviler	13
2.13 Amiloidoz	14
3.MATERYAL VE METOD	16
3.1 Dahil edilme kriterleri	16
3.2 Dışlama kriterleri	16
3.3 İstatiksel Analiz.....	16
4.BULGULAR.....	17
4.1 Klinik bulgular	18
4.2 Atak sıklığı.....	18
4.3 Aile öyküsü	19
4.4 Eşlik eden hastalıklar.....	19
4.5 Tanı ve tedavi.....	20
4.6 Kolşisine ek tedaviler	21
4.7 Ameliyatlar	21
4.8 Ölümmler	21
5.TARTIŞMA.....	24

6.SONUÇLAR.....	31
7.KAYNAKLAR.....	33
8.EKLER.....	38
Ek 1.Etik Kurul Onayı.....	38
Ek 2. Orjinallik Raporu	39



KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ARA	: Akut romatizmal ateş
AS	: Ankilozan spondilit
CRP	: C-reaktif protein
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	: Ailevi Soğuk Otoenflamatuar Sendrom
FDA	: Food and Drug Administration
FMF	: Familial mediterrien fever
HIDS	: Hiperimmunglobulin D Sendromu
HSM	: Hepatosplenomegali
HSP	: Henoch Schönlein purpura
IL	: İnterlökin
IFN	: Interferon
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
MEFV	: Mediterranean fever
MWS	: Muckle Wells sendromu
NOMID/CINCA	: Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuar Hastalığı/ Kronik İnfanıl Nörolojik Kutanöz ve Artiküler sendromu
NSAİ	: Nonsteroidal Anti İnflamatuar
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati sendromu
PSA	: Psöriyatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid faktör
SAA	: Serum amiloid A
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SPA	: Seropozitif artrit
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü
TRAPS	: TNF Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. AAA'nden sorumlu iki ana mutasyonun olası dağılımını gösteren harita (Ben-chetrit ve ark.).....	5
Şekil 2. AAA'nde Klinik Bulgular (Akut Skrotum Dışındaki Bulgular İki Cinsiyet İçin Ortaktır) (Eşkişehir Üniversitesi ders notları)	8
Şekil 3. Ailesel Akdeniz ateşi olan bir hastada erizipiel benzeri eritem (Dergipark)..	9



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Tell-Hashomer Kriterleri.....	11
Tablo 2. Livneh ve ark. nın AAA Tanı kriterleri.....	11
Tablo 3. AAA tanılı hastalarda belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı	12
Tablo 4. AAA ile ayırıcı tanıya giren ateşli herediter hastalıklar	12
Tablo 5. Çalışmaya alınan M694V homozigot AAA tanılı bireylerin demografik özellikleri.....	17
Tablo 6. M694V homozigot mutasyonu olan AAA tanılı hastaların klinik bulguları (n:183).....	18
Tablo 7. M694V homozigot mutasyona sahip AAA tanılı hastaların yıllık atak sayıları.....	19
Tablo 8. M694V homozigot AAA tanılı hastalara eşlik eden hastalıklar	20

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı, ateş ve serozal inflamasyon atakları ile seyreden, belirgin bir akut faz yanıtının eşlik ettiği, aralıklarla tekrarlayan, atakları kendi kendini sınırlayan, genetik, otozomal resesif bir hastalıktır (1, 2). Hastalık ilk olarak 1908 yılında, 16 yaşındaki Yahudi bir kızda tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositoz semptom ve bulgularıyla, Janeway ve Rosenthal tarafından “olağandışı tekrarlayan peritonit” olarak tanımlandı (3, 4). Siegal tarafından 1945’te, 10 Ashkenazi Yahudisi’nde aynı tablonun olmasından dolayı “benign paroxysmal peritonitis” olarak yeniden tanımlandı (5, 6). “Ailesel Akdeniz Ateşi” olarak, Heller ve ark. tarafından 1958’de adlandırıldı (6, 7). AAA özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşamış olan etnik kökenleri (Yahudi, Ermeni, Kuzey Afrika, Arap ve Türk popülasyonları) etkilemiştir (7, 8). Kıtalar arası göç ve seyahat sebebiyle günümüzde dünyanın her yerinde görülebilen bir hastalıktır. İtalya ve Japonya gibi ülkelerde de vakalar tanımlanmıştır (8).

Prevelans; Akdeniz kökenlilerde 1/500 oranında görülmektedir (6, 8). Hastaların %90’ında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar (9). Hastaların semptomları genellikle çocukluk döneminde başlar (6). %5’inde ise otuz yaşından sonra hastalık belirtileri gelişebilir (6). Atakların süresi genelde 12 saat ile 72 saat arasında değişmektedir (10). Ataklar arası dönem, klinik olarak stabil olmakla beraber atak sıklığı, ataklar arası süre değişken ve belirsizdir (10). Klinik olarak şiddetli karın ağrısı, ateş yüksekliği, plöretik göğüs ağrısı, artrit, döküntü, erizipiel benzeri eritem şeklinde serozit bulguları içerebilir. Nadir olarak skrotal tutulum, baldır ağrısı gibi bulgular da görülebilir (9).

Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında

saptanmıştır (4). Ateş, hastalığın en tipik bulgularından olmakla beraber 38-40 derece arasında olabilir. Kolşisin kullananlarda atak ateşsiz seyredebilir (5, 11).

AAA'nde en sık rastlanan atak tiplerinden biri, karın ağrısının eşlik ettiği ataktır. Olguların %95'ine eşlik eder. Tek bir kadranda lokalize olabileceği gibi tüm karına yayılan, peritonit tablosuna kadar değişen geniş bir klinik bulgudur. Akut batın ile karışabilir ve laparotomi ile sonuçlanır. AAA'nde karın ağrısı 24-48 saat içinde kendiliğinden düzelir (12).

Göğüs ağrısı çoğunlukla tek taraflı görülür (6, 13). Plevral atak, AAA tanılı hastalarda %45 oranında görülür. Solunum esnasında ağrı ve o taraf solunum seslerinde azalma olur (10, 12). Retrosternal ağrı ile karakterize perikardit nadir bir durumdur (12).

Eklem atakları üçüncü en sık görülen klinik bulgudur (9). Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülür (9). AAA ile ilişkili artrit, öncelikle büyük eklemlerde meydana gelir; büyük, nötrofilden zengin efüzyonlar eşlik edebilir ve genellikle noneroziv artrit görülür (14).

AAA'nde %20'ye yakın oranda erizipel benzeri eritem oluşabilmektedir (5, 15). Eşlik eden ateş yüksekliği olabilir. Ayak bileğinde artriti olan kişilerde erizipiel benzeri eritem daha sık görülmüştür (5).

Amiloidoz, AAA'nin en korkulan komplikasyonudur. AAA, ağır proteinüri ve son dönem böbrek hastalığına ilerleyen nefropati ile nefrotik sendroma yol açan bir tabloya ilerleyebilir (8, 12)

AAA hastalığına MEFV geninde ortaya çıkan mutasyonlar sebep olmaktadır. MEFV geninde 130'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. AAA'nden sorumlu MEFV geni;

16.Kromozomun 16p13.3 bölümündedir. MEFV geni 10 ekzondan oluşan, pirin (marenostrin) olarak bilinen 781 aminoasitlik bir proteini kodlayan gendir (16).

Biz bu çalışmamızda; AAA hastalığı tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz M694V homozigot mutasyonuna sahip hastaların retrospektif olarak yaş, cinsiyet dağılımı, epidemiyolojik özellikleri, tanı anındaki klinik özelliklerini, atak sıklığını, M694V homozigotluğunun hastalığın fenotipi üzerindeki etkilerini, tedavilerini, amiloid gelişim oranlarını, eşlik eden hastalıkları ve hastaların sağlık durumunu incelemeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA; tekrarlayan poliserozit, periyodik hastalık), öncelikle Akdeniz kökenli populasyonları etkileyen otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş atakları ve peritonit, plörit, artrit veya erizipel benzeri deri hastalığı ile karakterize genetik bir hastalıktır (13, 17). Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefarad Yahudileri gibi Akdeniz kökenli birçok etnik grubu etkileyen bir hastalıktır (17, 18). Başlangıçta AAA 2 fenotip olarak tanımlanmış olup MEFV geninin bulunmasıyla fenotip 3'e çıkmıştır (12).

Fenotip 1: Klinik semptom ve bulgularla kendini gösterir. Ateş, peritonit, sinovit, plörit ve perikardit dahil olmak üzere tekrarlayan kısa inflamasyon ve serozit atakları ile karakterizedir.

Fenotip 2: İlk olarak amiloidoz ile tanı alan asemptomatik fenotipteki bireylerdir.

Fenotip 3: Klinik belirti ve laboratuvar bulgusu olmadan genetik olarak MEFV patojenik varyantı taşıyan kişilerdir (19).

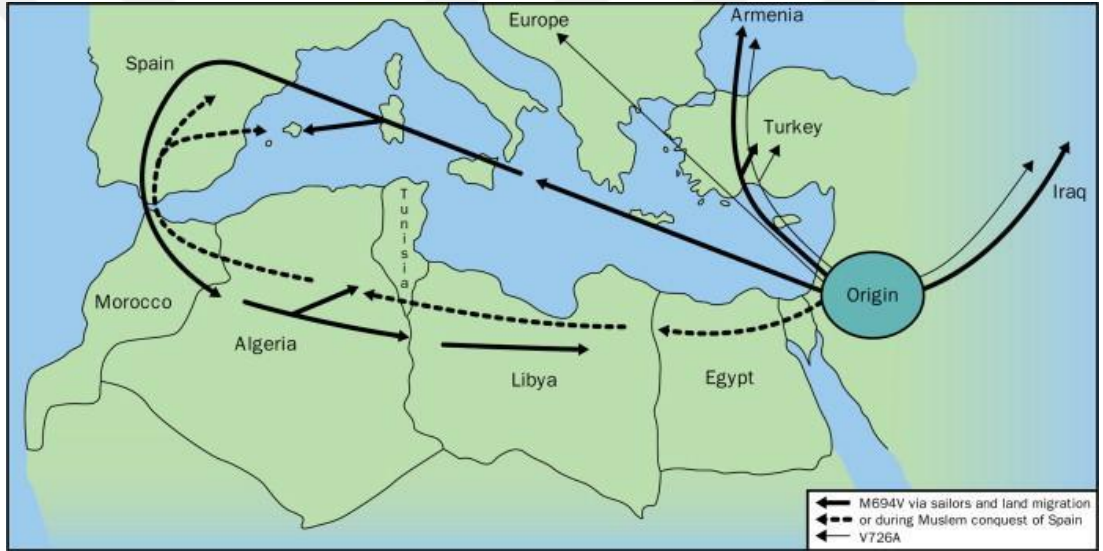
2.2 Tarihçe

AAA hastalığı ilk olarak Janeway ve Rosenthal tarafından, 1908 tarihinde 16 yaşındaki Yahudi bir kız çocuğunda meydana gelen klinik bulgulara dayanarak “olağan dışı tekrarlayan peritonit” olarak tanımlandı (3, 4). 1945 tarihinde Siegal, 10 Ashkenazi Yahudisi'nde benzer şikayetlerden dolayı AAA'ni “benign paroxysmal peritonitis” olarak tanımladı (5). Mamau ve Kattan 1952'de AAA'nin amiloidozla ilgili olduğunu bulmuştur (20). Heller ve ark. tarafından 1958 yılında “Ailesel Akdeniz Ateşi” olarak adlandırıldı (6, 7). Türkiye'de ise AAA hastası ilk olarak Abrevaya Marmaralı tarafından 1946'da “Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu” adlandırması ile bildirilmiştir (21). 1972 tarihinde Goldfinger, kolşisinin AAA ataklarını önlediğini göstermiştir (6, 22). 1997 yılında hastalıktan sorumlu olan MEFV geni tanımlanmıştır (18, 23).

2.3 Epidemiyoloji

AAA'nin kökeninin 2500-3000 yıldan daha uzun bir süre önce Mezopotamya'da olduğu sanılmaktadır (13, 18).

AAA Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi Doğu Akdeniz’de bulunanlar etnik kökenler arasında sık görülür (8, 18, 24, 25). Ülkeler arası seyahat ve göç durumunun artması sebebiyle artık dünya genelinde yaygınlaşmıştır (6, 25). Sefarad Yahudilerde AAA prevalansı 1/250’den 1/500’e kadar değişmektedir. Türk popülasyonunda ise bu rakam 1/1073 kadardır (26). İsrail’deki Yahudilerde; Aşkenazi kökenlilerde sekizde bir, Kuzey Afrika kökenlilerde altıda bir ve Irak kökenlilerde dörtte bir taşıyıcılık vardır (3, 13). Ülkemizde hastalık, Akdeniz kısmından ziyade kökenleri Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu; Sinop, Kastamonu gibi Batı Karadeniz; Bayburt, Giresun, Gümüşhane gibi Doğu Karadeniz; Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolulu olan bireylerde daha yaygındır (4, 5).



Şekil 1. AAA'nden sorumlu iki ana mutasyonun olası dağılımını gösteren harita (Ben-chetrit ve ark.)

2.4 Genetik

AAA otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (27). İlk defa AAA’nde ailesel geçiş durumundan Catton ve Mamou bahsetmiştir (20). Hastalığın aynı etnik kökenden olup farklı bölgelerde yaşayanlarda görülmesi, genetik faktörün etiyojide önemini göstermektedir (28).

1997 yılında hastalıktan sorumlu olan 16. Kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV geni tanımlanmıştır (18, 23, 29). MEFV geni mutasyonunun gösterilmesi tanıda önemli olsada bu mutasyona sahip olmayıp klinik olarak ağır ataklar geçiren AAA hastaları da vardır (30). MEFV geninin 10 eksonu vardır ve en sık görülen

mutasyonlardan V726A, M694V, M694I, M680I ekson 10'da, E148Q ise ekson 2 de yer alır (18, 29, 31, 32). Bu 5 mutasyon Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap kökenli hastaların $\frac{3}{4}$ ünü oluşturmaktadır (5, 12). Diğer popülasyonlarda MEFV geni sıklığı %40-90 arasında iken, Türkiye'de MEFV geninde yaygın mutasyon sıklığını belirleyen 450 kişinin katıldığı bir çalışmada MEFV homozigot mutasyon sıklığı %51,5 bulunmuştur (32).

M694V homozigot mutasyonuna sahip olan AAA hastalarında, hastalığın daha ağır ve amiloidoz görülme oranının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33, 34). Yalçinkaya ve ark. ise Türklerle yaptıkları bir çalışmada M694V homozigot mutasyon ile hastalığın ağırlığı ve komplikasyonu arasında ilişki bulamamışlardır (35).

2.5 Genotip-fenotip ilişkisi

Genetik olarak MEFV mutasyonu, ilk kez 1997 yılında tanımlanmıştır. Ekson 10'da yer alan mutasyonlar M694V, M680I, M694I, V726I'dır. Bu mutasyonlardan M694V ve M680I'ya sahip olan bireylerde, diğer MEFV mutasyonları ile karşılaştırıldığında erken hastalık başlangıcı, artrit, erizipiel benzeri eritem, splenomegali, ateş, sık atak ve amiloid görülme sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu amaçla M694V MEFV homozigot mutasyona sahip 57 hasta, diğer MEFV genotiplerine sahip 56 hasta ile retrospektif olarak demografik ve klinik veriler karşılaştırılmış ve MEFV homozigot mutasyona sahip bireylerde atak sıklığını, atakları ve amiloidozu önlemek için gereken kolşisin dozu daha yüksek bulunmuştur (36, 37). Yine de bazı çalışmalar M694V homozigot mutasyonuna sahip hastalar için şiddetli fenotip göstermekle sonuçlansa da, M694V homozigot genotip taşıyan bireylerin, diğer genotiplere göre daha şiddetli fenotip göstermediğini savunan çalışmalar da vardır (36). Yalçinkaya ve ark. 167 AAA hastasını inceleyerek yaptıkları fenotip-genotip araştırmasında; Türklerde homozigot ya da heterozigot mutasyonun hastalığın şiddetini ya da amiloidoz oluşumunu belirlemediğini bulmuşlardır (35). İngiltere'den Booth ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlardır (38).

2.6 Patogenez

AAA hastalığında plevra, periton sinovyum gibi serozal zarlarda inflamatuvar reaksiyon meydana gelir. Polimorfonükleer lökositler atak esnasında etkilenen dokulara geçerler (13).

AAA'nin patogenezinde birkaç hipotez öne sürülmüştür ancak hiç biri doğrulanamamıştır. Hipotezlerden biri; enflamatuvar mediatörlerinin üretiminde yer alan lipokortin proteinlerinin bazısında eksiklik olmasıdır. Başka bir hipotez; AAA'nin inflamatuvar yanıtının, inhibitör düzenleyicisinin kalıtsal eksikliği olmasıdır. C5a inhibitör eksikliğinin akut ataklara sebep olabileceği düşünülmektedir (13). AAA hastalığı patogenezinde, otoantikorlar gibi otoimmünite de suçlanmış ve araştırılmış; immunsupresiflere cevap vermediği için otoantikorlar da patogenezde yer almamıştır (39, 40).

MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan pirini kodlar. Pirin, nötrofillerde ve makrofajlarda bulunur ve enflamatuvar olay ile apoptozda önemli rolü vardır (25). Pirinde mutasyon meydana geldiğinde, interlökin-1 (IL-1) salgısı kontrol edilemez ve artmış bir inflamatuvar cevap oluşur (25, 40).

2.7 Klinik bulgular

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), ateş ve serozal inflamasyon atakları ile seyreden, belirgin bir akut faz yanıtının eşlik ettiği, aralıklarla tekrarlayan, atakları kendi kendini sınırlayan genetik otozomal resesif bir hastalıktır (2). AAA'nde ilk atak 10 yaşından önce geçirilmektedir. Atakların %90'ı 20 yaş öncesinde gerçekleşir (2, 9, 26, 41). Nadir de olsa 40 yaş sonrasında atak geçirenlerde olabilmektedir (2). Hastalarda klinik belirtiler sıklıkla ateş ve ağrı olarak oluşur ve bu semptomlar ani başlar birkaç saat içinde pik yapıp ortalama 12-72 saatte düzelirler (10, 42). Atak dışı dönemlerde hastalarda klinik semptom gözlenmez (13, 41). Hastalarda atağı başlatan sebep tam olarak belirlenemesede fazla egzersiz yapmak, cerrahi geçirmek ya da enfeksiyon gibi stresli durumlar, kadınlarda mens olmak, soğuklar gibi durumlar atağı proveke edebilir (9).



Şekil 2. AAA’nde Klinik Bulgular (Akut Skrotum Dışındaki Bulgular İki Cinsiyet İçin Ortaktır) (Eskişehir Üniversitesi ders notları)

2.7.1 Ateş: Ateş, en sık görülen ve neredeyse tüm ataklara eşlik eden klinik semptomdur (13, 43). Ateş, kısa sürmekle beraber 3 güne de uzayabilir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda oluşan ataklara ateş eşlik etmeyebilir. Ataklarda ateş 38°C-40 °C’ye varabileceği gibi subfebril de olabilir (9, 13, 43).

2.7.2 Karın ağrısı: AAA olan hastaların %90’ından fazlasına, atakların bir döneminde karın ağrısı eşlik etmiştir (2, 9, 13). Ağrı lokalize bir bölgede olabileceği gibi defans, reboundun eşlik ettiği yayılan bir şekilde de olabilir. Bu durumda akut batın ile karışan hastalarda laparoskopik girişim yapılabilmektedir. Apendektomi ve kolesistektomi gibi akut batın düşünülerek yapılan cerrahi vakaların bazıları aslında AAA atağıdır (41, 43).

2.7.3 Göğüs ağrısı: Plörit çoğunlukla tek taraflı olmakla beraber bazen bilateral görülür (6). Nefes alma esnasında ağrı olur ve fizik muayenede o taraf solunum seslerinde azalma tespit edilebilir (13). 11 serilik bir özette göğüs ağrısı %25-80 oranında tespit edilmiştir (43).

2.7.4 Eklem ağrısı: Eklem ağrıları, bu hastaların %75’ine eşlik eder (34). Çocukluk çağında başlayan ataklarda artrit görülme oranı daha fazladır (5). Çoğunlukla

kendiliğinden meydana gelen, diz, kalça gibi büyük eklemlerde kızarıklık, ağrı şişlik yapan monoartrit şeklinde tutulur (41). Artrit 3 şekilde karşımıza çıkar; Asimetrik yıkıcı olmayan artrit, kronik yıkıcı artrit ve gezici artrit (13).

2.7.5 Cilt lezyonu: Sadece alt ekstremitelerde görülen erizipiel benzeri eritem AAA'ne spesifiktir. Lezyon ciltten kabarık, hassas eritematöz bacak ve ayaklarda görülen bir lezyondur (34). Hastaların %7-40'ında vardır (2, 43). Lezyon 2-3 günde tedavisiz düzelir (13).



Şekil 3. Ailesel Akdeniz ateşi olan bir hastada erizipiel benzeri eritem (Dergipark)

2.7.6 Miyalji: Genellikle uyluk ve baldır bölgesinde ağrı yapan, çocuk ve ergenlerde daha sık görülen bir bulgudur. Kolşisin veya nonsteroid anti inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar tedavide fayda sağlamaz. Prednizolon ile tedavi edilirler (41). Şikayetler 3 haftaya kadar sürebilir (13).

2.7.7 Akut perikardit: Akut perikardit, AAA olan hastaların yaklaşık %0,5'inde görülür. Plöritten ayırt edilemediğinden çoğu zaman tanınmaz (13).

2.7.8 Akut skrotum: Tekrarlayan orşit atakları olan kişilerde akla AAA gelmelidir (43, 44).

2.7.9 Baş ağrısı ve aseptik menenjit: AAA'ne eşlik edebilen nadir nörolojik bulgulardır (13).

2.7.10 Splenomegali ve hepatomegali: Splenomegali, hastaların %30-50 sinde bulunmuştur. Amiloidoz gelişmeden de dalak büyüyebilir (13).

2.8 Eşlik eden hastalıklar:

AAA inflamatuvar bir hastalık olduğundan bu hastalığa vaskulit ve çeşitli inflamatuvar hastalıklar eşlik etmektedir. Vaskulitlerden en sık Henoch Schönlein purpurası (HSP) ve Poliarteritis nodosa (PAN) görülür. HSP %7 oranında, PAN ise %1 oranında AAA'ne eşlik eder. Behçet hastalığının ise eşlik etme oranı daha düşüktür. Türk AAA çalışma grubunun veri sonuçlarına göre HSP sıklığı %2,7 ve PAN sıklığı %0,9'dur (27). İnflamatuvar hastalıklardan romatoid artrit (RA), akut romatizmal ateş (ARA), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi hastalıkların AAA'ne eşlik ettiği çalışmalar mevcuttur (45).

2.9 Laboratuvar ve görüntüleme

AAA hastalığı için kesin tanı koymayı sağlayan laboratuvar testi mevcut değildir (41). Atak döneminde fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), beyaz küre, serum amiloid A (SAA), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi laboratuvar değerleri artar (41, 46, 47). Ek olarak atak zamanında IL-10, IL-6, IL-2 ve TNF-alfa düzeyleri yükselmektedir (48-50).

AAA'nin en ciddi komplikasyonu amiloidozdur (28, 31). Bu açıdan idrar tetkikinde proteinüri bakılır. Amiloidoz gelişmeyen hastalarda idrar tetkiki normaldir. Amiloidoz geliştiğinde idrar tetkikinde proteinüri açık bir şekilde görülür ve nefrotik düzeylere ulaşabilir (5, 7). Atak dönemlerinde de proteinüri görülebilir. AAA vakalarında nadir de olsa izole hematüri de görülebilir (5).

AAA'nde meydana gelen karın ağrısı, akut batın ile benzerliğinden dolayı gereksiz kolesistektomi ve apendektomi operasyonlarına yol açabilmektedir (7, 13)

AAA'ne ait özgül görüntüleme yöntemi yoktur. Komplikasyon olarak amiloidoz geliştirse böbrekler normalden daha büyüktür. AAA atağı sırasında çekilen akciğer grafisinde plevral efüzyon görülebilir. Karın ağrısı için çekilen ayakta direk batın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Yumuşak doku şişliği akut artrit bulgusu olarak görülebilir (5, 26).

2.10 Tanı

AAA genellikle ömür boyu tedavi gerektiren bir hastalıktır. Bu nedenle zamanında ve doğru teşhis koymak çok önemlidir. AAA tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanır ve MEFV geninin moleküler analizi genetik doğrulama sağlar (51, 52).

AAA tanısı, temelde klinik semptomlar üzerinden yapılır ve etnik aile öyküsü ve etnik köken ile desteklenir. AAA için genetik testler, AAA için klinik kriterleri karşılayan hastalarda tanıyı desteklemeye, risk altındaki akrabalara danışmanlık yapmaya ve tedavi yaklaşımı belirlemeyi sağlar (53). AAA için klinik kriterleri karşılayan ancak genetik testin tanısal olmadığı (sadece bir veya patojenik MEFV mutasyonu olmayan) bireylerde, AAA tanısı, atakların ve nükslerin azalmasıyla sonuçlanan altı aylık bir kolşisin tedavisi denemesiyle desteklenir (54).

AAA tanısı klinik bir tanıdır ve fenotip AAA ile uyumlu ise genetik doğrulama olmadığında tanı dışlanmamalıdır (51).

Tablo 1. Tell-Hashomer Kriterleri

MAJOR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1.Serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Kolaylaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3.Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarında FMF varlığı

Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo 2. Livneh ve ark. nın AAA Tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Peritonit	Göğüs ağrısı
Perikardit ya da plevrit	Eklem ağrısı
Monoartrit(Diz,ayak bileği,kalça ağrıları)	Yorgunluk sonrası bacak ağrısı
Ateş	Kolşisine iyi yanıt
Karın ağrısı	
Destekleyici kriterler	
-Ailede AAA varlığı -Etnik köken -20 yaşından önce atakların başlaması -Yatak istirahati gerektirecek kadar ciddi ataklar -Atakların kendiliğinden sonlanması -Ataklar arası semptomsuz geçmesi -Sedim, fibrinojen, serum amiloid A gibi enflamasyon testlerinde yükseklik -Tekrarlayan proteinüri ve hematüri -Gereksiz apendektomi ya da laparotomi öyküsü -Akraba evliliği	
Kesin tanı için; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ve destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesi gerekir.	

2.11 Ayırıcı tanı

AAA hastalığı klinik bulgulara ve laboratuvar sonuçlarına baktığımız zaman birçok hastalık ile benzerlik gösterdiğinden pek çok hastalıkla ayırıcı tanıya girer. Tekrarlayan ateş ve inflamatuvar ataklarla karakterize otoinflamatuvar hastalıklardan periyodik ateş sendromları ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

Tablo 3. AAA tanılı hastalarda belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı

Atak Tipi	Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar
Ateşli Ataklar	Malignite, Sıtma, Lyme Hastalığı, Herediter Tekrarlayan Ateş Sendromları (Hids, Traps, Nomid/Cinca...)
Abdominal Ataklar	Renal Kolik, Kolelitiazis, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Pelvik İnflamatuvar Hastalık, Porfiri, Pankreatit, Abdominal Anjina, Peptik Ülser, İnflamatuvar Barsak Hastalığı
Göğüs Ağrısı Atakları	Pnömoni, Pulmoner Emboli, Plörezi, Perikardit
Eklem Atakları	Behçet Hastalığı, Reiter Sendromu, Spondiloartropatiler, Akut Romatizmal Ateş (ARA), Gut, Sarkoidoz, Palindromik Romatizma, Septik Artrit, Meniskopati

Tablo 4. AAA ile ayırıcı tanıya giren ateşli herediter hastalıklar

HASTALIK	KLİNİK BULGULAR	TEDAVİ
AAA	1-3 gün süren febril ataklar, sinovit, erizipel benzeri eritem Kronik: Amiloidoz, anemi, splenomegali, efor ile bacak ağrısı	Kolşisin IL-1B Blokeri
HIDS (Hiperimmünglobulin D Sendromu)	3-7 gün süren febril ataklar, makülopapüler deri döküntüleri, servikal lenf nodlarında büyüme, artralji, simetrik poliartrit, karın ağrısı (peritonit, ishal)	Steroidler IL-1B Blokeri
TRAPS(TNF Reseptörü ilişkili Periyodik Sendrom)	1 hafta veya daha uzun süren febril ataklar, gezici erizipel benzeri eritem, kol ağrısı, karın ağrısı (peritonit), plöritik göğüs ağrısı, artrit (büyük eklemler), konjonktivit, periorbital ödem Kronik: Anemi, splenomegali, amiloidoz	Steroidler, TNF blokerleri, IL-1B Blokeri
MWS (Muckle-Wells sendromu)	3-7 gün süren febril ataklar, ürtiker benzeri deri lezyonları, konjonktivit, karın ağrısı, artralji Kronik: Sensörinöral işitme kaybı, amiloidoz, afebril deri döküntüleri	IL-1B Blokeri
FCAS (Ailevi Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu)	Soğukta ekstremitelerde hasarlanma, nadiren ateş ve MWS’de görülen belirtiler	IL-1B Blokeri
NOMID/CINCA(Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuvar Hastalığı/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendromu)	Kısa süreli febril ataklar, deri döküntüleri Kronik: Ürtiker benzeri deri döküntüleri, menenjit, mental retardasyon, papilödem, üveit, işitme kaybı, konjonktivit, büyük eklemlerin artrit, kontraktürler	IL-1B Blokeri
PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati sendromu)	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati	
Schnitzler sendromu	1-2 gün süren epizodik ateş, ürtiker benzeri döküntüler, artralji, artrit Kronik: lenfadenopati, splenomegali, kemik ağrısı, monoklonal IgM gamapatisi	IL-1B Blokeri
Majeed sendromu	1-3 gün süren epizodik ateş Kronik: Kemik ağrısı ve kolda şişmeye yol açan multifokal steril osteomyelit, diseritropoetik anemi	IL-1B Blokeri

2.12 Tedavi

Kolşisin, AAA'nin temel tedavisidir. Klinik remisyon sağlama, atakları azaltma ve amiloidozu engellemekte tedavinin temel taşıdır (47, 55-57). Yetişkinler için günlük doz 1,5-2 mg'dır. Amiloidoz gelişen vakalarda 2 mg/gün dozunda verilmelidir (13, 47, 57).

Uzun yıllar gut tedavisi ve eklem ağrıları için kullanılan kolşisin, 1972'de ilk olarak Goldfinger tarafından AAA ataklarını önlediği gösterildi (6, 13, 22, 58). Türkiye'de de bu durum Özkan tarafından gösterildi (6).

AAA tanısı olan hastaların bir bölümünün kolşisin tedavisine toleransı yoktur ya da tedaviye yanıt vermeyebilir (25). Bu hastalarımızda, anti-interlökin-1 ilaçları akla gelmektedir (25).

Kolşisin tedavisine dirençli atakları olanlarda da kolşisin kullanımına devam edilmelidir. Çünkü kolşisin, amiloidoza bağlı proteinüriyi ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlatmaktadır (13, 59, 60).

13 kolşisin dirençli AAA hastası ile yapılan çalışmada, oral kolşisin tedavisine ek, haftalık intravenöz kolşisin verildiğinde eklem atakları dışında atak sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir. Burada amaç, azalmış biyoyararlanım nedeni ile düşük seviyelerde olan serum kolşisin seviyesini artırmak ve ilacın mononükleer hücrelerdeki konsantrasyonunu yükseltmektir. Bu çalışmada parenteral kolşisin uygulaması güvenli bulunmuştur. Ancak yinede parenteral kolşisin tedavisinin oral tedaviden daha toksik olduğu bilinmektedir (47)

Kolşisin güvenli bir ilaçtır. En belirgin yan etkisi geçici karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishaldir (43). Doz azaltılınca bu şikayetler geriler. Kronik tedavide nadir olarak kemik iliği supresyonu, periferik nöropati, miyopati, alopesi, oligospermi, azospermi, anjionörotik ödem görülebilir. Kolşisin entoksikasyonunda gastrointestinal kanama, hepatik ve renal yetmezlik, metabolik asidoz, konvülziyon, hipokalsemi ve koma gelişir (47, 55, 61).

2.12.1 Diğer tedaviler

IL-1β inhibitörleri (anakinra, canakinumab) veya IL-1 trap (rilonacept); kolşisin tedavisine rağmen böbrek komplikasyonu gelişen hastalar, kolşisin kullanmayan ve

beraberinde vaskülit olan hastalar ve tedaviye dirençli hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler (62).

Anakinra; rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 β 'nin IL-1RAcP'ye bağlanmasını bloke etmektedir. Yarılanma ömrü 4-6 saat olup günlük subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Erişkinde 100 mg/gün, çocukta 1-2 mg/kg/gün şeklinde ayarlanır. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon en sık yan etkisidir (62, 63).

Canakinumab (Anti-IL-1 β monoklonal antikor); IL-1 β 'nin reseptöre bağlanmasını bloke ederek etkisini nötralize eder. Yarı ömrü 21-28 gündür. Yetişkinlerde 150 mg 4-8 haftada bir subkutan uygulanır. Yan etki olarak hafif enfeksiyon artışı bildirilmiştir (64). AAA tedavisinde FDA onayı vardır.

Rilonacept; dimerik füzyon ile elde edilmiş bir moleküldür, IgG molekülüne eklenmiştir. Yarılanma süresi 6.2 ile 8.3 gündür. Haftada bir subkutan (s.c) önerilmektedir. Yetişkinlerde yükleme 320 mg, idame 160 mg şeklindedir. Enjeksiyon yerinde ağrı ve enfeksiyon riskinde artış bildirilmektedir (62, 65).

2.13 Amiloidoz

Akut faz reaktanı parçalanma ürünü olan Serum amiloid A (SAA); karaciğerde üretilen proteindir ve malignite, enfeksiyon, doku hasarı, inflamatuvar durumlar, AAA atağı gibi durumlarda artar (1, 2, 23). Amiloidoz, prognoz belirlemede önemli bir komplikasyondur (28, 31, 59). Mamou ve Kattan, nefropatiden bahsedip amiloidozu ilk kez tanımlamışlardır (7, 20, 28). 1952'de nefrotik sendrom nedeni olarak amiloidoz gösterildi ve bu durum bir hastanın otopsi raporu ile doğrulandı (20).

Ermeniler ile Askendik Yahudileri'ne baktığımız zaman Sefardik Yahudileri ve Türklerde amiloidoz gelişimi daha fazladır (5, 7, 41). SAA; karaciğer, böbrek, adrenal bez, akciğer, testis gibi organlarda birikerek amiloidoza sebep olur. Böbrek amiloidozundan idrar tetkikinde protein saptayınca şüpheleniriz. AAA tanılı hastalarda proteinüri saptarsak akla ilk amiloidoz gelir (15). Amiloidoz tedavisiz kalırsa 2-13 yıl içinde nefrotik sendrom gelişir (20).

Kolşisin ile tedavi yapılmadan önce, 40 yaş üzerindeki hastalarda amiloid görülme oranı %60'dan fazla idi (13, 15, 20, 43). Türkiye'de 1978-1990 yılları arasında yapılan renal biopsilerde amiloidoz oranı %12,1 iken; 2000-2009 arasında bu oran klinik takip ve tedavi uyumuyla %2'ye gerilemiştir (66). Kolşisin kullanımı ile birlikte en önemli komplikasyon olan amiloidoz sıklığında azalma olmuştur (2, 13,

67). Amiloidoz gelişen AAA olan hastalarda amiloidozun M694V mutasyonu ile olan ilişkisi için yapılan literatür taramaları incelendi (68, 69). Homozigot M694V'nin Türk popülasyonunda ve Ermenistan, İsrail ve Arap ülkelerine benzer şekilde amiloidoz ile ilişkili olduğu gösterildi (69). M694V homozigot mutasyonuna sahip kişilerde amiloidoz sıklığı artmıştır (29, 31).



3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bölümünde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine tanı ve/veya takip aşamasında başvuran, AAA tanısı almış M694V homozigot mutasyonuna sahip olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hasta verilerine Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hasta Bilgi Sistemi olan “MİA” programı, e-nabız programı ve telefon aracılığıyla erişim sağlanmıştır. 18 yaş ve üzeri 183 hasta çalışmaya alınmış olup; hastalara ait servis ve poliklinik anamnez ve epikriz bilgileri, laboratuvar değerleri ve ilaç raporları incelenmiştir.

Klinik ve demografik özellikler belirlenirken 183 kişilik tüm çalışma grubu göz önünde bulunduruldu. Hastaların yaş, şikayet başlangıç yaşı, tanı yaşı, cinsiyet, genotip tayini, başlangıç atak sıklığı, ailede AAA, AAA nedeniyle proteinüri ve amiloidoz gelişim durumu, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit, erizipiel benzeri ertiem varlığı, baldır ağrısı, AAA ile ilişkili hastalıkların varlığı, kolşisin tedavisi, biyolojik ajan tedavisi, ek hastalıkları gibi sağlık durumlarını gösteren veriler retrospektif olarak incelendi.

3.1 Dahil edilme kriterleri

18 yaş ve üzeri olmak

M694V homozigot mutasyona sahip olmak

3.2 Dışlama kriterleri

M694V homozigot mutasyonuna sahip olmamak

18 yaş altı olmak

3.3 İstatiksel Analiz

Statistical Package for the Social Sciences sistemi kullanılmıştır. Deskriptif (tanımlayıcı) bir çalışmadır. Karşılaştırma yapılmamıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında tanı, tedavi ve takip sırasında başvurmuş olan 18 yaş ve üstü erkek ve kadın AAA tanılı M694V homozigot mutasyonuna sahip hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 183 hasta dahil edilme kriterlerine uygun bulunmuş ve çalışmaya alınmıştır.

Hastaların özellikleri incelendiğinde; 99'u (%54,1) erkek, 84'ü (%45,9) kadındı. Hastaların çalışma anındaki yaş ortalamaları $33,6\pm12,9$ yılı. Şikayet başlangıç yaşları incelendiğinde, verisine ulaşılabilen 138 hasta mevcuttu. Hastaların en küçük ilk semptom yaşı 1, en büyük ilk semptom yaşı 49 ve ortalama $13,66\pm10,6$ yıl idi. Tanı yaşları incelendiğinde 159 hastanın verisine ulaşıldı. Hastalarda en küçük tanı yaşı 2, en büyük tanı yaşı 70 ve ortalama tanı yaşı $19,5\pm14,05$ yıl idi. Hastaların ilk semptomu tarifledikleri zamandan tanıya kadar geçen süre 2 ay-29 yıl arasında değişmekteydi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan M694V homozigot AAA tanılı bireylerin demografik özellikleri

	Olgu sayısı n=183
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n/%)	84/99 (%45,4/54,6)
Hastanın yaşı (yıl)	$33,6\pm12,9$
Şikayet başlangıç yaşı	$13,66\pm10,6$
Tanı yaşı (yıl)	$19,5\pm14,05$

Hastalarımızda şikayet başlangıç yaşlarına, yaş grupları olarak baktığımızda 138 (%75,4) kişi başlangıç yaşı belirtti. 0-10 yaş grubunda şikayetleri başlayan 68 (%49,3) kişi mevcuttu. 11-20 yaş grubunda 38 (%27,5) kişi mevcuttu. 21-30 yaş grubunda 23 (%16,7) kişi vardı. 31-49 yaş grubunda 9 (%6,5) kişi vardı. 45 hasta şikayet başlangıç yaşı olarak net bir yaş belirtmedi. Çoğu hasta şikayetlerinin çocuklukta başladığını belirtti. Bu 45 (%24,6) kişinin de şikayetlerinin ilk 20 yaş grubu içinde başladığı düşünülmektedir.

Hastalarımızda tanı koyulma yaşına, yaş gruplarına göre baktığımızda 159 (%86,9) hastanın verilerine ulaşıldı. 24 (%13,1) hastanın net tanı yaşına ulaşamadı. 2-10 yaş grubunda 48 (%30,2) hasta, 11-20 yaş grubunda 50 (%31,4) hasta, 21-30 yaş grubunda 32 (%20,2) hasta, 31-49 yaş grubunda 22 (%13,8) hasta, 51-70 yaş grubunda 7 (%4,4) hasta vardı.

4.1 Klinik bulgular

Hastaların hastalığa ait semptom ve bulgularına bakıldığında en sık görülen semptom karın ağrısı ve onu takip eden eklem ağrısı idi. Karın ağrısı olarak 165 (%90,2) hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastaların 144'ünde (%78,7) bir dönem karın ağrısı şikayeti mevcuttu. Göğüs ağrısı olarak 156 (%85,2) hastanın verilerine ulaşıldı. Verilerine ulaşılan 61 (%33,3) hastada bir dönem göğüs ağrısı var idi. 125 (%86,9) hastanın eklem ağrısı verilerine ulaşıldı. Verilerine ulaşılan 125 (%68,3) hastanın bir dönem eklem ağrısı var idi. 155 (%84,7) hastanın artrit verilerine ulaşıldı. 73 (%39,9) hastada bir dönem artrit mevcuttu. 156 (%85,2) hastanın erizipiel benzeri lezyon açısından verilerine ulaşıldı. 49'unda (%26,8) bir dönem erizipiel benzeri lezyon mevcut idi. 155 (%84,7) hastanın baldır ağrısı verilerine ulaşıldı. 43'ünde (%23,5) bir dönem baldır ağrısı var idi. Amiloidoz ve proteinüri ile ilgili 168 (%91,8) hastanın verisine ulaşıldı. 41 (%22,4) hastada proteinüri saptandı. 13 (%7,1) hastada amiloidoz var idi. Hastaların klinik bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. M694V homozigot mutasyonu olan AAA tanılı hastaların klinik bulguları (n:183)

	Var	Yok	Toplam	Eksik veri
Karın ağrısı	144 (%78,7)	21 (%11,5)	165 (%90,2)	18(%9,8)
Göğüs ağrısı	61 (%33,3)	95 (%51,9)	156 (%85,2)	27(%14,8)
Eklem ağrısı	125 (%68,3)	34 (%18,6)	159 (%86,9)	24(%13,1)
Artrit	73 (%39,9)	82 (%44,8)	155 (%84,7)	28(%15,3)
Erizipel benzeri eritem	49 (%26,8)	107 (%58,5)	156 (%85,2)	27(14,8)
Baldır ağrısı	43 (%23,5)	112 (%61,2)	155 (%84,7)	28(%15,3)
Amiloidoz	13 (%7,1)	155 (%84,7)	168 (%91,8)	15(%8,2)
Proteinüri	41 (%22,4)	128 (%69,9)	168 (%91,8)	15(%8,2)

M694V homozigot mutasyonlu 183 hastamızın 168'inde (%91,8) amiloidoz ve proteinüri verilerine ulaşıldı. Verilerine ulaşılan 168 hasta arasında bakıldığında amiloid oranı %7,7'ye, proteinüri oranı %24,4'e yükselmektedir.

4.2 Atak sıklığı

Hastalarımızın atak başvuru şikayetleri değişken olup, yıllık atak sayısı ile başvuru şikayet sayıları değişkendir. 154 hastamız yıllık atak sayısı ile ilgili bilgi verebilirken, 29 hastamız atak sayısı hakkında net bilgi veremedi. 154 hastanın 81'i yani %44,3'ü atak tariflediler. En fazla atak geçiren 24 atak/yıl ile 2 hasta idi. Hastalarımızın yıllık atak sayıları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. M694V homozigot mutasyona sahip AAA tanılı hastaların yıllık atak sayıları

Atak sıklığı (/yıl)	Hasta sayısı (n=154)	Yüzdelik oran (%) (n=154)
0	81	44,3
1	17	9,3
2	11	6
3	7	3,8
4	9	4,9
5	1	0,5
6	4	2,2
7	1	0,5
8	3	1,6
9	1	0,5
10	1	0,5
12	13	7,1
14	2	1,1
16	1	0,5
24	2	1,1

4.3 Aile öyküsü

183 hastanın anamnez verileri, aile öyküsü açısından incelendi. Bu hastalarımızın 84'ünde (%45,9) aile öyküsü ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Hastalarımızın 73'ünde (%41,5) aile hikayesi vardı. Hastalarımızın 23'ünde (%12,6) aile hikayesi yoktu. Aile hikayesi ile ilgili bilgiye 96 hastada ulaşıldı. Verilerine ulaşılan 96 hasta arasında oranladığımız zaman 73 (%74) hastada aile hikayesi mevcuttur. 23 yani %26 hastada aile hikayesi yoktur.

4.4 Eşlik eden hastalıklar

183 hastamızdan 45 hastaya romatolojik-inflamatuvar hastalık eşlik etmekteydi. Bu da hastalarımızın %24'ünü oluşturmakta idi.

Hastalarımızın 9 tanesinde ankilozan spondilit, 3 tanesinde sistemik lupus eritematozis tanısı mevcuttur. Bu hastalarımızdan birinde ankilozan spondilit+sistemik lupus eritematozis beraberdir. 3 hastada sadece splenomegali, 1 hastada sadece hepatomegali, 6 hastada hepatosplenomegali mevcuttur. 1 hastamızda da sistemik lupus eritematozis ile beraber hepatosplenomegali mevcuttur. 2 hastamızda Behçet hastalığı vardı. Behçet hastalarından birine akut romatizmal ateş, birine inflamatuvar barsak hastalığı eşlik etmekte idi. Bir hastamızda bağ doku hastalığı, 1 hastamızda çölyak, 2 hastamızda inflamatuvar barsak hastalığı, 1 hastada psöriyatik artrit mevcut idi. 3 hastada seropozitif artrit, 7 hastada romatoid artrit, 1 hastada psöriyatik artrit, 3 hastada juvenil romatoid artrit tanısı mevcut idi. Tablo 8' de AAA'ne eşlik eden hastalıklar gösterilmiştir.

Tablo 8. M694V homozigot AAA tanılı hastalara eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden hastalık	N(=45)	%
AAA+AS	8	4,4
AAA+SLE	1	0,5
AAA+SLE+AS	1	0,5
AAA+SLE+HSM	1	0,5
AAA+ARA	3	1,6
AAA+BEHÇET+ARA	1	0,5
AAA+BEHÇET+İBH	1	0,5
AAA+ÇÖLYAK	1	0,5
AAA+BAĞ DOKU HAST	1	0,5
AAA+SPA	3	1,6
AAA+HSM	6	3,3
AAA+RA	6	3,3
AAA+PSA	1	0,5
AAA+İBH	2	1,1
AAA+JRA	1	0,5
AAA+JRA+ARA	2	1,1
AAA+RA+ARA	1	0,5
AAA+SPLENOMEGALİ	3	1,6
AAA+HEPATOMEGALİ	1	0,5
AAA+OTOİMMUN HEPATİT	1	0,5
İBH: inflamatuvar barsak hastalığı, SPA: seropozitif artrit, HSM: hepatosplenomegali, RA: romatoid artrit, PSA: psöriatik artrit, JRA: juvenil romatoid artrit, ARA: akut romatizmal ateş, AS:ankilozan spondilit, SLE:sistemik lupus eritematozis		

4.5 Tanı ve tedavi

Hastalarımızın çoğunun tanısı klinik semptom üzerine konulmuş ve genetik test istenmiştir. 1 kadın hastamız perikardial efüzyon sebebi ile tetkik edilirken genetik test sonucu ile tanı konulmuştur. Bu hastamız kolşisine ek canakinumab tedavisi almaktadır.

1 hastamız testiküler ağrı sebepli tetkik edilirken tanı almıştır.

Hastalarımızdan 7 tanesi akut romatizmal ateş açısından penisilin profilaksisi almıştır. Penisilin profilaksisi alan hastalarımızdan birinde Behçet tanısı, 2'sinde juvenil romatoid artrit tanısı, birinde romatoid artrit tanısı mevcuttur. Bu hastalarımızda kolşisine ek olarak ARA+RA tanısı olan anakinra, JRA+ARA olan anakinra, Behçet+ARA olan canakinumab tedavisi almaktadır. ARA profilaksisi alan hastalardan birinde amiloid gelişmiş olup diyalize girmektedir.

183 hastamızdan 177 hastanın kolşisin kullanımı ile ilgili verilerine ulaşıldı. 173 (%94,5) hasta kolşisin kullanmakta idi. 4 (%2,62) hasta kolşisin kullanmıyordu. 6 hastada yeterli anamneze ulaşılamadı. E-rapor sorgulamada kolşisin ile ilgili rapora ulaşılamadı.

Kolşisin kullanmayan 4 hasta ile ilgili veriler incelendi. Bir hasta KC-S ve hepatosplenomegali ile takipli olması ve karaciğer enzim yüksekliği bulunması sebebiyle kolşisin kullanamamış ve karaciğer sirozu nedeniyle ölmüştür.

Bir hasta karın ağrısı nedeniyle tetkik edilirken M694V homozigot mutasyonu saptanmıştır. Aynı zamanda batin görüntülemeye malignite? nedeniyle biyopsi yapılmış olup Klatskin tümör tanısı almıştır. Hasta Klatskin tümöründen ölmüş olup bu sebeple tedavi alamamıştır.

Bir hastamızda kolşisin tedavisi alırken bel ağrısı olmuştur. Bu sebeple kolşisin içmeyi bırakmıştır. IL-1 antagonisti canakinumab tedavisine geçilmiştir.

Bir hastamızda başlangıçta kolşisin tedavisi almakta iken takiplerde ilacı tolere edemediği için kolşisin kullanmayı bırakmıştır.

4.6 Kolşisine ek tedaviler

Kolşisine ek tedavi ile ilgili anamnez verilerine 168 (%91,8) hastada ulaşıldı. 15 (%8,2) hastada biyolojik ajanla ilgili veriye ulaşamadı. Interlökin-1 antagonisti (anakinra, canakinumab) alan hasta sayısı 40 (%21,8) idi. Tümör Nekrozis Faktör-alfa inhibitörü (golimumab, etanercept, certalizumab) alan hasta sayısı 7 (%3,7) idi. TNF-alfa inhibitörlerini AAA'ne eşlik eden ankiozan spondilit, juvenil romatoid artrit, romatoid artrit, psöriyatik artrit gibi ek hastalığı olanlar kullanmaktaydı.

4.7 Ameliyatlar

183 hastamızda ulaşılabilen veriler incelendiğinde 32 hastada operasyon öyküsü mevcuttur. 27 (%14,7) hastamızda apendektomi, 3 (%1,6) hastamızda kolesistektomi yapılmıştır. Bu hastalardan 1 tanesinde hem apendektomi hem kolesistektomi yapılmıştır. 3 (%1,6) hastamızda da splenektomi öyküsü mevcuttur.

4.8 Ölümler

183 hastamızın 8 (%4,4) tanesinin takiplerde öldüğü saptanmıştır. Ölen hastaların 5 tanesinde amiloid mevcuttur. Amiloid gelişen hastaların 4 tanesi renal nakillidir.

1 kadın hasta, karın ağrısı ile tetkik edilirken genetik test sonucu M694V homozigot bulunmuş ve diğer tetkiklerde klatskin tümör tanısı almıştır. Klatskin tümör nedeniyle enzim yüksekliği de olan hastada kolşisin tedavisi başlanamamış ve hasta klatskin tümöründen ölmüştür.

5 erkek hastada amiloid gelişmiş olup 4 tanesi renal nakillidir. Amiloid gelişmiş olup renal nakil olmayan hasta tanı konulduktan kısa bir süre sonra ölmüştür. Amiloid gelişen ve renal nakilli olan 2 hastada biyolojik ajan kullanım öyküsü vardır. Renal nakilli olan 3 hastada apendektomi öyküsü vardır.

Ölen 1 erkek hastamızda karın ağrısı sebebiyle genetik test yapılmıştır. M694V homozigot mutasyon saptanmıştır. Hastamızın ek olarak Behçet ve inflamatuvar barsak hastalığı tanısı da mevcuttur. 2010 yılında amiloide bağlı böbrek yetmezliği nedeniyle hastamıza canlıdan renal nakil yapılmıştır. Tedavi olarak kolşisin ve canakinumab kullanılmıştır. Halsizlik, pnömoni, troponin yüksekliği ile 2020 yılında hastaneye yatırılmıştır. Hastanede 56 yaşında ölmüştür.

Ölen diğer bir hastamız 2007 ve 2017 de iki kez renal nakil olmuştur. AAA ya bağlı amiloid ve buna bağlı kronik böbrek yetmezliği mevcuttur. Tedavi olarak anakinra ve kolşisin kullanmıştır. İshal ve pnömöniye bağlı prerenal akut böbrek yetmezliği ile hospitalize edilmiştir. Hasta yoğun bakım takibi esnasında 49 yaşında ölmüştür.

Ölen diğer hastamız romatoid artrit ile takip edilmekteyken ayak bileklerinde ödem olması sebebiyle istenen tetkiklerde proteinüri saptanması üzerine yapılan rektal biyopsi de amiloid görülmesi ve eşlik eden klinik bulgular doğrultusunda hastaya AAA tanısı konulmuştur. Amiloide bağlı kronik renal yetmezlik gelişen hastaya canlıdan renal nakil yapılmıştır. İshal şikayeti ile hastaneye yatırılan hastanın covid testi de pozitif gelmiştir. Hasta covid'ten 45 yaşında ölmüştür.

Diğer bir hastaya, ayaklarda ve göz çevresinde ödem olması sebebiyle yapılan tetkiklerde proteinüri saptanınca nefrotik sendrom ön tanısı ile renal biyopsi yapılmıştır. Biyopsi sonucu AA tipi amiloid nefropatisi gelince kolşisin başlanmıştır. Hastaya tanı konulduktan ve kolşisin tedavisi başlandıktan 1 ay sonra ödem+halsizlik ile yatırılmış olup takiplerde hasta ölmüştür.

Bir hasta da 20 yaşından beri AAA tanısı ile kolşisin tedavisi almaktaydı. 39 yaşında amiloidoza bağlı renal yetmezlik nedeniyle canlıdan renal nakil yapıldı. Nakil sonrası ishal şikayetleri sürekli tekrarlayınca kolşisin tedavisi kesildi. Anakinra planlandı. 43 yaşında ateş etyolojisi ile hastaneye yatırılan hasta takiplerde ölmüştür.

1 erkek hastada anamnez verileri yetersiz olduğundan amiloid varlığı bilinmemekte olup hastada hepatosplenomegali ve karaciğer sirozu tanısı mevcuttu. Bu hastada ölmüştür.

1 kadın hastada 19 yaşında vefat etmiştir. Ölüm nedenine ulaşamadı.



5.TARTIŞMA

AAA, Doğu Akdeniz havzasında yaşayanlarda sık görülen, ataklar halinde gelen, seroz zarların inflamatuvar, otozomal resesif bir hastalığıdır. Klinik olarak karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, artrit, döküntü, erizipiel benzeri lezyon gibi semptomlarla karşımıza çıkar. Ataklar genelde 12-72 saat sürüp kendiliğinden sonlanmaktadır. Laboratuvar olarak bu hastalığa sedimantasyon, CRP, SAA yüksekliği eşlik etmektedir. Atak olmadığı dönemde bu değerler gerilemekle beraber, yüksekliği bir miktar devam da edebilir. Bu sebeptendir ki AAA'nde sürekli bir subklinik inflamasyon durumu mevcuttur. Bu subklinik inflamasyonun, AAA'ne diğer inflamatuvar hastalıkların eşlik etmesinde ve amiloid gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonu önlemek, AAA'nin mortalite ve morbiditeye sebep olan komplikasyonu amiloid gelişimini önlemektedir. Bu nedenle AAA tanılı hastalarda kolşisin kullanımı önem arz etmektedir (13, 43).

AAA tanısı klinik olarak konulmaktadır. Hastalıktan esas sorumlu gen MEFV genidir. Tüm AAA tanılı hastalarda bu gen saptanmamaktadır. En sık rastlanılan mutasyonlar M694V, M680I, M694I, V726A'dır. Farklı etnik gruplarda bu mutasyonlar farklı sıklıkla görülür. Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q'dır (4, 44).

Literatürde AAA hastalığı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle hastalığın fenotip-genotip korelasyonu, mortalite ve morbidite de önemli yeri olan amiloidoz komplikasyonunun genetik mutasyon ile ilişkisi, kolşisin ile AAA tedavisi ve komplikasyonların önlemesi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (31, 37, 70). AAA'ne eşlik eden ek hastalıklarla ilgili de çalışmalar mevcuttur (71-73). Ancak hastaların tamamının M694V homozigot mutasyonuna sahip olduğu hastalarla yapılan çalışmalar çok nadirdir. M694V homozigot mutasyona sahip AAA tanılı hastaların sağlık durumlarının değerlendirilmesi, özellikle birçok romatolojik hastalıkların, AAA ile ortak bulgulara sahip olduğu bilinerek, diğer romatolojik hastalıkların varlığında AAA'nin araştırılması akılda bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda, hastaların 99'u (%54,1) erkek, 84'ü (%45,9) kadın olmak üzere toplam 183 hasta incelenmiştir. Hastaların ortalama tanı yaşı $19,5 \pm 14,05$ yıl idi. Hastalarda en küçük tanı yaşı 2, en büyük tanı yaşı 70 idi. Hastaların en küçük ilk semptom yaşı 1, en büyük ilk semptom yaşı 49 ve ortalama $13,66 \pm 10,6$ yıl idi. Türk

AAA çalışma ekibinin 2838 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada hastaların yaş aralığı 2 ile 87 arasındaydı. Bu çalışmada hastalığın ortalama ilk semptom başlangıç yaşı 9,5, ortalama tanı koyulma yaşı 16,5 idi. Tanıda gecikme 7 yıl civarındaydı. Yine bu çalışmada E;K oranı 1.2/1 olarak bulunmuştur (4). Özdemir ve ark. MEFV mutasyon analizi için 3340 hasta ile yaptıkları çalışmada E/K:1.2/1 olarak bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda da benzer olarak E:K oranı 1.2:1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ilk semptom yaşı ve ortalama tanı yaşı AAA grubunun çalışmasına göre 3-4 yıl daha geç olarak saptandı. Bunun sebebi sadece 18 yaş ve üzeri M694V homozigot mutasyonlu hastaları çalışmaya dahil etmemiz olabilir. E:K oranı olarak hasta grubumuzun oranı Türk AAA grubu çalışması ile benzer bulunmuştur.

Hastalarımızdan verilerine ulaşılanların şikayet başlama yaşı, 0-10 yaş grubunda olanlar 68 (%49,3) kişiydi. 11-20 yaş grubunda 38 (%27,5) kişiydi. 21 yaştan büyük olanlar 32 (%23,2) idi. 45 (%24,6) kişinin de şikayetlerinin ilk 20 yaş grubu içinde başladığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ilk 10 yaşta tanı alanlar %30,2, ilk 20 yıl içinde tanı alanlar %61,6 olarak bulundu. Verilerine ulaşılamayanlarla bu oran %80 üzerinde beklenmektedir. Langevitz'in çalışmalarına göre AAA semptomları %50'ye yakın hastada hayatın ilk on yılında görülürken, %90 hastada 20 yaş öncesinde ortaya çıkar. 30 yaşından sonra ortaya çıkması %5'ler civarındadır (33). Literatürde sadece M694V homozigot mutasyonlu hastalarla yapılan çalışmalara çok az rastlanmaktadır. Bu sebeple doğrudan karşılaştırma yapmak doğru değildir. Hastaların klinik başlangıç yaşlarını tam hatırlamaması ve bazı verilere ulaşılamaması sebebiyle bizde bu oran %61 civarında kalmıştır.

Hastalarımızda klinik verilere baktığımız zaman en sık görülen semptom karın ağrısı idi. Bunu eklem ağrısı takip etmekte idi. Hastalarımızın 144 ünde (%78,7) karın ağrısı mevcut idi. Eklem ağrısı 125 (%68,3) ile ikinci sırada idi. Artrit 73 (%39,9), göğüs ağrısı 33 (%33,3), erizipiel benzeri eritem 49 (%26,8), baldır ağrısı 43 (%23,5), proteinüri 40 (%21,9), amiloidoz 13 (%7,1) hastada mevcut idi. Türk AAA çalışma ekibinin 2838 hasta ile yaptıkları çalışmada M694V homozigot mutasyonu %51,4 bulundu. Klinik olarak karın ağrısı (peritonit) %93,7, artrit %47,4, plörit %31,2, miyalji %39,6 ve erizipiel benzeri eritem %20,9 idi (15). Özkan Solmaz ve ark. AAA tanısı almış 131 çocuk hastada retrospektif çalışma yapmış olup hastaların %50,4'ü M694V mutasyonuna sahipti. En sık görülen semptom karın ağrısı (%94,7) idi. Ateş (%91,6), artralji (%65,6) ve göğüs ağrısı (%27,5) onu takip etmekte idi (75).

Japonların 80 AAA hastasında yaptıkları çalışmada %98,8 yüksek ateş, %61,2'sinde göğüs ağrısı, %55'inde karın ağrısı, %27,52'sinde artrit saptanmış olup bu hastaların hiç birinde M694V mutasyonu yoktu. Japonlarda en sık M694I ve E148Q mutasyonu saptanmıştı (70). Öztürk Özdemir ve ark. tarafından 3340 AAA tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada bu hastaların %46,4'ünde hiçbir mutasyon saptanmadı. Mutasyona sahip olanların %43,12'si M694V mutasyonuna sahipti. M694V homozigot mutasyonu %7,08 idi. Bu hastalarda peritonit %90,2, karın ağrısı, (%84,2), artrit (%33), erizipiel benzeri eritem (%17,6), plörit (%14,2) saptanmıştı (74). Elif ve ark. Ege Bölgesinde 308 AAA tanılı çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %64,6'sında MEFV mutasyonu saptandı. Bunun %25 i M694V homozigot mutasyon idi. Klinik semptomlardan karın ağrısı (%83,1), artrit (%17,1), plörit (%10), erizipiel benzeri eritem (%7,7) idi (76). C.Cazeneuve ve ark. farklı ülke ve kökenlerden 303 hasta ile çalışma yapmışlardır. Bu hastaların % 8'i Türktür. Hastaların 225'inde (%74,0) karın bulguları, 73'ünde (%24) göğüs bulguları, 153'ünde (%50,3) eklem bulguları, 25'inde (%8,2) erizipel benzeri eritem, 26'sında (%8,5) splenomegali, 12'sinde (%4) amiloidoz saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızla, yapılan diğer çalışmaları karşılaştırdığımızda en sık semptom olarak karın ağrısı görülmesi diğer çalışmalarla uyumlu idi. Bizim çalışmamız Türk AAA çalışmasının klinik semptom sıralamasıyla uyumlu idi. Ancak sıklık açısından farklılıklar var idi. Özdemir ve ark. çalışmasında erizipiel benzeri eritem sıklığı plöritten fazla iken, bizim çalışmamızda ise göğüs ağrısı daha sık gözükmekteydi. Farklı bir etnik köken olan Japonlarla demografik verileri karşılaştırdığımızda, onlarda göğüs ağrısının karın ağrısından daha sık olduğu görülmektedir (70). Cezaneu ve ark. göre tüm semptomlar Türklerde daha fazla görülmekte ve amiloid oranı bir çok farklı ülkelerdeki kişilerle yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur (77). Amiloid meydana gelme oranı Türklerde 2 kata yakın bulunmuştur. Farklı bölgelerde ve Türkiye genelinde yapılan çalışmalara bakılınca bu farklılıkların sebebi bölgesel farklılık, aile öyküsü oranı farklılığı, bölgesel genetik oran farklılıkları düşünülebilir.

AAA'nin en çok korkulan, morbitite ve mortalite oranı yüksek komplikasyonu amiloidoz gelişmesidir. Amiloidoz gelişmesini engellemek ve azaltmak kolşisin tedavisinin düzenli kullanımı ile mümkündür (20). Bizim çalışmamızda 183 hastanın 40'ında (%21,9) proteinüri gelişmiş ve proteinüri gelişenlerin 13'ünde (%7,1)

amiloidoz mevcut idi. Shoat ve ark. tarafından farklı etnik kökenlerden oluşan 83 AAA ailesinde fenotip-genotip korelasyonunun amiloidoz ilişkisini araştıran çalışma yapılmış olup, bu hastaların 87 tanesi M694V homozigot mutasyonu göstermektedir ve M694V homozigot mutasyonlu 18 (%20,7) tanesinde amiloidoz saptanmıştır (31). Karadeniz bölgesinde 890 kişiden oluşan 625 tanesi AAA tanılı hastada mutasyon ve amiloidoz ilişkisi incelenmiş, M694V homozigot genotip tespit edilenlerin %37 sinde amiloidoz saptanmıştır (68). Özalkaya ve ark. 3505 Türk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 400 hastada amiloid saptanmıştır. 3505 hastanın 880'inde M694V homozigot mutasyonu tespit edilmiş. Bu 888 hastanın 189'unda (%21) amiloidoz mevcuttu. 400 amiloidotik hastanın 189'unda (%47) homozigot M694V saptandı (69). Çalışmamız ile diğer çalışmalardaki amiloid komplikasyon gelişme durumunu karşılaştırdığımızda çalışmamızda amiloid gelişme oranını daha düşük saptadık. Bu farklılığın sebebi genetikten ziyade dahil edilen grupların yaş aralığı ve çevresel faktörler, tedaviye uyum olabilir. Amiloid gelişimi ile M694V mutasyonu arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar vardır. Ancak Türkiye'de Türk AAA grubu ve Yalçinkaya ve ark. yaptıkları büyük çaplı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (4, 35).

AAA hastalarına eşlik eden romatolojik- inflamatuvar hastalıklar bulunmaktadır. Literatürde N.Ataş ve ark. yaptığı geniş çaplı bir araştırmada AAA'ne eşlik eden inflamatuvar hastalık oranı %21,1 bulunmuştur. Bu hastalarda M694V homozigot mutasyon oranı %28 idi (78). Çalışmamızda bizim bulduğumuz oran %24,5 ile literatürdeki en yüksek orandı. Bunun sebebi hastalarımızın tamamının genetik M694V homozigot mutasyona sahip olması olduğu düşünülmektedir.

Literatürde AAA'ne eşlik eden hastalıkların MEFV mutasyonunu araştıran çalışmalar yapılmıştır. MEFV mutasyonunun enflamatuvar durumları etkileyebileceği araştırılmıştır. Behçet, JRA, RA, AS gibi AAA'ne eşlik eden hastalıklarda MEFV geninin oransal olarak daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (71). AAA ya en çok eşlik eden vaskulitler PAN ve HSP'dır. Bizim çalışmamızda AAA ile birlikteliği en sık olan hastalık ankilozan spondilit olarak tespit edildi. Literatürde bu iki hastalığın birlikte bulunduğu çalışmalar mevcuttur (79, 80). F.Coşan ve ark. 193 ankilozan spondilitli ve 100 sağlıklı kontrol hastasında yaptıkları çalışmada M694V ve diğer MEFV mutasyonlarının AS ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (81).

AAA ve RA birlikteliği nadir görülmektedir. Bu konuda literatürde vaka örnekleri mevcuttur. 75 yaşında göğüs ağrısı ve ateş şikayeti ile başvuran bir hasta, 22 yıl önce klinik ve laboratuvar sonuçları ile SLE tanısı almış, 20 yıl önce de eklem ağrısı, tutukluğu, RF+ romatoid artrit tanısı eklenmiştir. Ateş, göğüs ağrısı şikayetleri atak halinde tekrar etmeye başlaması ve perikardial efüzyon saptanması, hastanın atak dönemlerinde sedimantasyon, CRP yüksekliği tabloya eklenmesiyle yapılan genetik mutasyon sonucu E148Q gelmesiyle AAA tanısı konulup kolşisin başlanmış ve tedavi ile efüzyon ve klinik bulgular gerilemiştir (82). Çalışmamızda hastaların 7'sine (%3,8) RA eşlik etmektedir. Her AAA sıklıkla diz, ayak, kalça eklemine tutan monoartrit bir tutulum göstermekle beraber, RA başlıca el ve ayak bileği eklemlerini etkiler. Eklem ağrısında, yerinde değişiklik olduğunda bu hastalıkların birlikte olabileceği akla gelmeli ve ona göre tedavi düzenlenmelidir.

Çalışma grubumuzda akut romatizmal ateş sıklığı 6 (%3,2) saptanmıştır. AAA çalışma grubu 2848 hastada bu oranı %4,9 olarak bulunmuştur. Akut romatizmal ateş multifaktoriyel ve poligenetik bir hastalık olmasına rağmen MEFV mutasyonu ile sıklığının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ekson 2'de yer alan E148Q mutasyonuna sahip bireylerde ARA daha şiddetli ve sık görülmektedir (83). ARA tanısında ateş, eklem ağrısı gibi semptomlar olduğundan aslında AAA olanlar başlangıçta ARA ile takip edilip AAA da tanı gecikmesine sebep olabilmektedir.

Türk AAA grubunun 2716 hasta ile yaptığı çalışmada 377 kişide eşlik eden hastalık tespit etmiştir. En sık eşlik eden durumlar akut romatizmal ateş 139 (%5), Henöschönlein purpurası 75 (%2,7), seronegatif spondiloartrit 64 (%2,3) idi(4).

Kısaarslan ve ark. 586 AAA tanılı hastadan, eşlik eden hastalığı bulunan 107 hastayı çalışmaya almış. Bu 107 hastanın 96'sında (%89,7) ekson 10 mutasyonu saptanmış olup; Behçet hastalığı, JIA, İBH, ARA, PFAPA, PAN gibi hastalıklara rastlamıştır (84). Bu hastaların mutasyonları ekson 10 da bulunmakla beraber M694V ve diğerleri diye ayrılmamıştır. Bu çalışmada SLE, RA gibi romatolojik hastalıklara rastlanmamıştır. Bizim hastalarımızda buna benzer artrit, Behçet, çölyak hastalıkları olmakla beraber SLE, RA gibi diğer romatolojik hastalıklara da rastlanmıştır. Bu farklılık çalışmaya alınan hastaların yaş grubu ve mutasyon türü ve bölgesel farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

AAA tanısı, klinik semptomlara göre konulmaktadır. Genetik mutasyonlar tanıyı destekleyici bulgulardır. AAA hastalığında en sık başvuru şekillerinden biri karın ağrısıdır. Bu sebeple hastalık akut batın ile karışabilmekte ve tanı öncesi ya da takipli hastalarımızda sıklıkla apendektomi ve nadiren splenektomi cerrahisi yapılabilmektedir. Türk AAA grubunun 2383 hasta ile yaptığı çalışmasında hastaların %19'u akut batın ile apendektomi yapılmıştır (4). Bizim de çalışmamızda hastalarımızın %14,6'sında apendektomi öyküsü vardır. %1,6'sında splenektomi öyküsü mevcuttur. Biz de Türkiye çalışmasına yakın oranlarda apendektomi öyküsü saptadık. AAA'de farkındalığın artmasıyla beraber apendektomi sıklığı azalsa bile devam etmektedir.

AAA tedavisinde ve amiloid komplikasyonunu önlemede en etkin tedavi kolşisin kullanımıdır. Literatürde kolşisin tedavisinin AAA ataklarını ve amiloid gelişimini azaltma konusunda kanıtlı çalışmalar mevcuttur. Kolşisine bağlı en sık yan etki ishal, bulantı, kusma görülebilmektedir. İshal, kemik iliği baskılanması, rabdomiyoliz, nöropati gibi yan etkiler sebebiyle ilacı tolere edemeyenlerde ve kolşisin tedavisi altında atakları artan devam eden hastalarda anti-interlökin-1 (IL-1) ilaçları alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Tahminen %5-10 hastada ilaca yanıtızsızlık ve diğer %5-10 hastada ilaca direnç mevcuttur (57). Literatürde anti-interlokine ile ilgili vaka çalışmaları mevcuttur. Ortak kanı bu alternatif tedavilerin atakları azalttığı, inflamasyonu baskıladığı, amiloid gelişimini engellemede de etkili olduğu yönünde idi. Çalışmamızda verisine ulaşılabilen hastaların %94,5'u kolşisin kullanmakta idi. Bunun da %21,8'i IL-1 antagonisti kullanmaktaydı.

Çalışmamız 183 hasta üzerinden yapılmış olup retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda retrospektif çalışmanın kısıtlılıkları neticesinde veri kayıpları ve ulaşılabilen veriler de vardır. Bununla beraber incelediğimiz M694V homozigot bireyler bize önemli veriler sağlamıştır. Türk AAA tanılı hastaların arasında en sık görülen mutasyonun M694V olması, bizim de M694V homozigot bireylerin demografik ve klinik bulgularını içeren sağlık durumunu değerlendirmemiz Türkiye AAA hastalarının durumu ile korelasyon göstermektedir. M694V mutasyonuna sahip hastalarda karın ağrısından sonra en sık görülen semptomların eklem ağrısı ve artrit olması ve bu hastalarda ek romatolojik hastalıkların da eşlik etmesi, M694V geninin AAA'de önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Türkiye'deki AAA hastalarında

bu genin sıklığı ve eşlik eden komplikasyon ve hastalıkların her zaman dikkatimizde olması önemlidir.



6.SONUÇLAR

1. Hastalarımızın 99'u (%54,1) erkek, 84'ü (%45,9) kadındı. E/K oranı 1.2/1 idi.
2. Hastalarımızın ortalama yaşı: $33,6 \pm 12,9$, şikayet başlangıç yaşı: $13,66 \pm 10,6$, tanı yaşı: $19,5 \pm 14,05$ ve ortalama tanı gecikmesi 2 ay-29 yıl arasında olduğu bulundu.
3. Hastalarımızın %49,3'ünde şikayetlerin ilk 10 yaşta, %76,8'inde ilk 20 yaşta başladığı saptandı. %24,6 kişi şikayetlerinin başlangıç yaşını hatırlayamadı.
4. Hastalarımızın %30,2'sine ilk 10 yaşta, %61,6'sına ilk 20 yaşta tanı konulmuştur. 21-50 yaş arası %34 hastaya tanı konulmuştur. 50 yaş üzeri tanı konulma oranı %4,4 saptanmıştır.
5. Hastalarımızın 73'ünde (%45,9) aile hikayesi vardı. 23'ünde (%12,6) aile öyküsü saptanmadı. 84 (%45,9) hastamızda aile öyküsü ile ilgili bilgiye ulaşamadı.
6. Hastalarımızda en sık görülen klinik semptomlar, %78,7 ile karın ağrısı, %68,3 ile eklem ağrısı, %39,9 ile artrit idi. Bunu %33,3 ile göğüs ağrısı, %26,8 ile erizipiel benzeri eritem, %23,5 ile baldır ağrısının izlediği saptandı.
7. Hastalarımızın %22,4'ünde proteiüri, bunun da %7,1'inde amiloid saptandı.
8. Hastalarımızın 27'sinde (%14,7) apendektomi, 3'ünde (%1,6) kolesistektomi, 3'ünde (%1,6) splenektomi operasyonu yapıldığı saptandı.
9. Hastalarımızın %24'ünde ek hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık 9 (%4,9) hasta ile ankilozan spondilit idi. En az eşlik eden hastalık ise 1'er hasta ile çölyak ve otoimmün hepatit idi.
10. Hastalarımızın 6'sı renal nakil olmuştur. Renal nakilli bu hastaların hepsinde amiloid gelişmiştir. Bu hastaların 4 tanesi vefat etmiştir. Yaşayan 2 renal nakilli hastamızın kolşisine ek canakinumab tedavisi de almakta olduğu saptandı.
11. Hastalarımızdan 6 tanesi ARA nedenli penisilin profilaksisi almıştır. Bu hastaların hiçbirinde amiloidoza rastlanmamıştır. Sadece 1 tanesinde proteinüri vardır. Bu hastalardan 3 tanesi kolşisine ek anakinra, 2 tanesi kolşisine ek canakinumab, 1 tanesi de etanercept kullanmaktadır (RA eşlik etmekte).
12. Hastalarımızdan 3 tanesinde SLE olduğu saptandı. Bu hastalarda amiloid saptanmadı. 2 SLE hastasında proteinüri vardı. Proteinüri eşlik eden SLE'li hastaların kolşisine ek canakinumab tedavisi de aldığı saptandı.

13. Hepatosplenomegalisi olan hastaların hiçbirinde amiloid saptanmadı.



7.KAYNAKLAR

1. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18:853-9.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
3. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*. 1974;53(6):453-62.
4. Group TFS. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
5. Çobankara V, BALKARLI A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Medical Journal*. 2011;4(2):86.
6. Padeh S, Bilginer Y, Ozen S. Familial mediterranean fever. *Textbook of Autoinflammation*. 2019:293-313.
7. HELLER H, SOHAR E, SHERF L. Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958;102(1):50-71.
8. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*. 1995;55(3):311-4.
9. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal of Academic research in medicine*. 2015;5(3).
10. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *The Lancet*. 2006;367(9515):1016-24.
11. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *American journal of medical genetics*. 1995;57(3):455-7.
12. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—a review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(6):487-98.
13. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
14. Amanda K, DL O. Kastner Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic. *Nelson Textbook of Pediatrics USA: Elsevier*. 2016.
15. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
16. Chae JJ, Cho Y-H, Lee G-S, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*. 2011;34(5):755-68.
17. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattani D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of human genetics*. 1998;6(1).
18. Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *European journal of pediatrics*. 2003;162:449-54.
19. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al., editors. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2013: Elsevier.
20. HELLER H, SOHAR E, GAFNI J, HELLER J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever: an independent genetically determined character. *Archives of internal medicine*. 1961;107(4):539-50.
21. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*. 1946(12).
22. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302.
23. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.

24. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(12):2445-9.
25. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Frontiers in immunology*. 2017;8:253.
26. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial mediterranean fever. *La Presse Médicale*. 2019;48(1):e61-e76.
27. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial mediterranean fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104.
28. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med*. 1986;60(233):837-47.
29. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype—genetic and therapeutic implications. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;65(1):88-97.
30. Touitou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(6):349-59.
31. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype–genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European Journal of Human Genetics*. 1999;7(3):287-92.
32. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics*. 2001;9(7):553-5.
33. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(10):1879-85.
34. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):473-83.
35. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Qjm*. 2000;93(10):681-4.
36. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *European journal of medical genetics*. 2019;62(6):103532.
37. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentjevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(7):1703-7.
38. Booth D, Gillmore J, Booth S, Pepys M, Hawkins P. Pyrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(9):603-6.
39. Ben-Chetrit E, Levy M. Autoantibodies in familial Mediterranean fever (recurrent polyserositis). *Rheumatology*. 1990;29(6):459-61.
40. Swissa M, Schul V, Korish S, Livneh A, Pras M, Shoenfeld Y. Determination of autoantibodies in patients with familial Mediterranean fever and their first degree relatives. *The Journal of Rheumatology*. 1991;18(4):606-8.
41. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al., editors. *The changing face of familial Mediterranean fever*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1996: Elsevier.
42. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(7):912-5.

43. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1447-53.
44. Kasapçopur Ö, ARISOY N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41(1):9-17.
45. Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, Avcı E, Akkaya-Ulum ZY, Karadağ Ö, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology*. 2020;59(6):1372-80.
46. Arica S, Özer C, Arica V, Karakuş A, Celik T, Güneşçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2012;32:3559-63.
47. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26:489-96.
48. Haznedaroglu S, Ozturk M, Sancak B, Goker B, Onat A, Bukan N, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(4):S.
49. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz M, Taslipinar A, Akinci S, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients. *Clinical rheumatology*. 2003;22:99-101.
50. Frensdorff A, Shibolet S, Lamprecht S, Sohar E. Plasma proteins in familial Mediterranean fever. *Clinica Chimica Acta*. 1964;10(2):106-13.
51. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016:13-20.
52. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(1):31-7.
53. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene—cloned at last. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(21):1548-9.
54. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(6):1851-61.
55. 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. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(16):1001-5.
56. GOLDSTEIN RC, SCHWABE AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study. *Annals of Internal Medicine*. 1974;81(6):792-4.
57. Lidar M, Scherrmann J-M, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al., editors. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2004: Elsevier.
58. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(18):932-4.
59. Şimşek B, İşlek I, Şimşek T, Küçüköyük Ş, Cengiz K. Regression of nephrotic syndrome due to amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever following colchicine treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(2):281-2.
60. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Annals of internal medicine*. 1992;116(5):426-.
61. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Joint bone spine*. 2006;73(6):672-8.
62. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçınkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clinical rheumatology*. 2016;35:441-6.
63. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):504-5.

64. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(5):393-404.
65. 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. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):533-41.
66. Akse-Önal V, Sağ E, Ozen S, Bakkaloglu A, Cakar N, Besbas N, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *European journal of pediatrics*. 2010;169:971-4.
67. Peleg H, Ben-Chetrit E. The kidney in familial Mediterranean fever. *The Journal of Rheumatology*; 2013. p. 1948-50.
68. Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(1):106-13.
69. Akpolat T, Özkaya O, Özen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene*. 2012;492(1):285-9.
70. 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. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(8):1671-6.
71. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A, editors. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2000: Elsevier.
72. Lidar M, Zandman-Goddard G, Shinar Y, Zaks N, Livneh A, Langevitz P. Systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever: a possible negative association between the two disease entities—report of four cases and review of the literature. *Lupus*. 2008;17(7):663-9.
73. Yildiz G, Kayatas M, Uygun Y, Timuçin M, Candan F. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever. *Internal Medicine*. 2010;49(8):767-9.
74. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sumer H, et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Molecular biology reports*. 2011;38:3195-200.
75. Solmaz Ö. Clinical, Laboratory And Epidemiological Characteristics Of Familial Mediterranean Fever In Childhood And The Relationship Between these Features With Genetic Mutations. *Selçuk Medical Journal*. 2015;32(1):1-7.
76. Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype–phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. *Rheumatology international*. 2011;31:779-84.
77. Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattani D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *American journal of medical genetics*. 2000;92(4):241-6.
78. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheumatology international*. 2020;40(1):41-8.
79. Özdolap Ş, Sarıkaya S, Aktunç E. Familial Mediterranean fever associated with ankylosing spondylitis: a case report. *Archives of Rheumatology*. 2006;21(1):031-3.
80. Özalp D, Yılmaz Ö, Söğüt A, Yüksel H. Ailevi Akdeniz Ateşi ile birliktelik gösteren Juvenil Ankilozan Spondilitli bir olgu. *Dicle Tıp Dergisi*. 2010;37(4):397-400.
81. Cosan F, Üstek D, Oku B, Duymaz-Tozkar J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(11):3232-6.
82. Matsuoka N, Iwanaga J, Ichinose Y, Fujiyama K, Tsuboi M, Kawakami A, et al. Two elderly cases of familial Mediterranean fever with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(10):1873-7.
83. TAN M. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ KLİNİĞİNİN MEFV GENİ 2. VE 10. EKZON MUTASYONLARI İLE İLİŞKİSİ. 2015.

84. KISAARSLAN AP, ÇİÇEK SÖ, ŞAHİN N, TAŞKIN SN, POYRAZOĞLU H, GÜNDÜZ Z, et al. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ Diseases Accompanying Familial Mediterranean Fever: A Single-centre Experience. Bozok Tıp Dergisi.10(2):105-10.



8.EKLER

Ek 1.Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 330-366

28.08.2023

Sayın Prof Dr Metin ÖZGEN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz M694V homozigot mutasyonlu Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların sağlık durumlarının değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2023/207 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 12.07.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramiz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2. Orjinallik Raporu

tez

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **12**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **4**

2

istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

3

acikerisim.omu.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

www.openaccess.ogu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

5

www.turkhipertansiyon.org

İnternet Kaynağı

% **1**

6

pdffox.com

İnternet Kaynağı

% **1**

7

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

8

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

9

doczz.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**