

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**TEK MERKEZDE YAPILAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ GENETİK
ANALİZ SONUÇLARININ TANIYA KATKISI VE BU
HASTALARDA GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet AKAR

Tez Danışmanı
Doktor Öğretim Üyesi Özgül SOYSAL GÜNDÜZ

Manisa, 2022

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**TEK MERKEZDE YAPILAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ GENETİK
ANALİZ SONUÇLARININ TANIYA KATKISI VE BU
HASTALARDA GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet AKAR

Tez Danışmanı
Doktor Öğretim Üyesi Özgül SOYSAL GÜNDÜZ

Manisa, 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca tezimin yazımında ve değerlendirmesinde bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan danışman hocam Doktor Öğretim Üyesi Özgül Soysal Gündüz'e, genetik verilerinin temininde yardımcı olan Doktor Öğretim Üyesi Dilek Gün Bilgiç'e, istatistiki verilerin analizindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a, tezimin yazım sürecindeki desteklerinden ötürü Uzm. Dr. Emre Ali Acar'a,

İç hastalıkları ihtisası eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Sadi Furkan Engürülü ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, daima beni destekleyen, her zaman yanımda olduklarını bildiğim anneme, babama ve kardeşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hikmet Akar

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	i
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)	4
2.1.1. Tanımı.....	4
2.1.2. Tarihçesi	4
2.1.3. Epidemiyolojisi	5
2.1.4. Patogenezi.....	7
2.1.5. Genetik	9
2.1.6. Klinik Özellikler	193
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	28
2.1.8. Tanı.....	29
2.1.9. Ayırıcı Tanı	34
2.1.10. Tedavi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ	61
ÖZET	63
ABSTRACT	65
KAYNAKLAR	67

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. MEFV Mutasyon Dağılımları (Farklı Toplumlara Ait)	9
Tablo 2. Farklı Etnik Gruplara Göre Tespit Edilmiş Mutasyonlar (106).....	11
Tablo 3. Atak Gruplarına Göre Aile Öyküsü ve M694V Homozigot Mutasyon Varlığı Karşılaştırılması	12
Tablo 4. Atak Esnasında Görülmekte Olan Semptomlar.	155
Tablo 5. Cinsiyet ile Bazı Nitel Değişkenler Arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi İçin Yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları	166
Tablo 6. Mann-Whitney U Testi Sonuçları- Ateş ve Yaş Arasındaki İlişki..	177
Tablo 7. Mann-Whitney U Testi Sonuçları- Artrit ve Yaş Arasındaki İlişki .	200
Tablo 8. Mann-Whitney U Testi Sonuçları- Artralji ve Yaş Arasındaki İlişki.	200
Tablo 9. Tel Hashomer Tanı Kriterleri	300
Tablo 10. Livneh Kriterleri (79)	322
Tablo 11. Tipik – İnkomplet Atak Ayrımı.....	32
Tablo 12. Yalçinkaya ve Arkadaşlarının Önerdiği AAA Tanı Kriterleri	333
Tablo 13. Ailesel Periyodik Ateş Sendromları (117)	355
Tablo 14. AAA Ayırıcı Tanısındaki Hastalıklar	366
Tablo 15. AAA Hastalarında Semptomlara Göre Ayırıcı Tanı (7)	39
Tablo 16. Çalışmaya Katılan Kişilerin Gen Varyantlarının Dağılımı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 17. Kişilerin Gen Varyantı ve Tel-Hashomer Kriterlerini Karşılama Arasındaki İlişki.....	48
Tablo 18. Kişilerin Semptomları ve Tel-Hashomer Kriterlerini Karşılama Arasındaki İlişki.....	49
Tablo 19. Kişilerin Kolşisin Kullanımı ve Tel-Hashomer Kriterlerini Karşılama Arasındaki İlişki	50
Tablo 20. Kişilerin Kolşisin Kullanımı ve Gen Varyantları Arasındaki İlişki ...	50

Tablo 21. Hastaların İlk Atak Yaşı ve Tanı Yaşı ile Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki	51
Tablo 22. Ateş Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı.....	52
Tablo 23. Karın Ağrısı Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı.....	53
Tablo 24. Göğüs Ağrısı Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı.....	53
Tablo 25. Eklem Bulgularının Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı....	54
Tablo 26. İnflamatuar Bel Ağrısı Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı.....	54
Tablo 27. Tam İdrar Tahlilinde Proteinüri Varlığı ile Hastaların Gen Varyantları Arası İlişki.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MEFV geninde resesif olarak kalıtılan AAA ile ilişkili mutasyonların şematik gösterimi	10
--	----



KISALTMALAR LİSTESİ

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
FMF	Familial Mediterranean Fever
MEFV	Mediterranean Fever Gene
OR	Otozomal Resesif
OİH	Otoinflamatuvar Hastalık
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
ASC	Apopitoz Associated Speck Like Protein
HSP	Henoch – Schönlein Purpurası
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
RA	Romatoid Artrit
AS	Ankilozan Spondilit
AFR	Akut Faz Reaktanı
NSAİİ	Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
SAA	Serum Amiloid A
KAH	Koroner Arter Hastalığı
SPA	Spondiloartrit
MS	Multipl Skleroz
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
PAN	Poliarteritis Nodosa
EMG	Elektromiyografi
PFAPA	Periyodik Ateş Farenjit Aftöz Stomatit Adenopati Sendromu
JİA	Juvenil İdiopatik Artrit
TRAPS	Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) – Familial Mediterranean Fever (FMF) monogenetik, kalıtsal ve otoinflamatuvar bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Karakteristik özellikleri şu şekildedir; steril peritonitli ateş, plevral inflamasyon, tekrarlayıcı göğüs ağrısı, artrit ve/veya erizipel benzeri döküntü ile beraber olan tekrarlayan ateş atakları (1). Ataklar, 24 ile 72 saat aralığında kendiliğinden düzelmektedir; ateş, karın ağrısı ve eklem ağrısı gibi semptomlara da en çok bu esnada rastlanır. Kalıtsal olarak görülen ve ateş ile seyreden sendromların en belirgin olarak görülen üyesi AAA'dır diyebiliriz (2). Emosyonel ve fiziksel strese bağlı olarak; tramvalar ve enfeksiyonlar gibi unsurların atağı tetiklediği konusunda araştırmalar dahilinde net bir ifade olmamasına karşın çalışmalar sürdürülmektedir (3).

AAA patogenezinde sorumlu olan gen, 16. Kromozomun kısa kolunda lokalize olup 10 ekzondan oluşan MEditerranean FeVer' (MEFV) dir. (4) Hastalığın, bu genin mutasyonu sonucunda meydana geldiği ileri sürülmektedir. MEFV geninin mutasyonu sonucunda, anormal pyrin proteini oluşur. Bu sebeple inflamasyon baskılanmamaktadır ve inflamasyonun baskılanamaması halinde AAA atağı meydana gelmektedir. (5) Günümüzde, MEFV geninde 200'den fazla mutasyon saptanmıştır ve en fazla rastlanan mutasyonlar, M694V, M680I, M694I ve V726A dır (6).

Doğu Akdeniz kökenli milletlerde; Araplar, Yahudiler, Türkler ve Ermenilerde AAA özellikle daha sık rastlanır (7). Değişkenlik göstermesine bağlı olarak AAA prevalansının endemik ülkelerde 1/500 ile 1/100 aralığında olduğu Türk araştırma gruplarınca saptanmıştır (8). Hastalarda; prodromal semptomlar görülebilmektedir ve 20 yaşından önce %90'ının, 10 yaşından önce de %60' ının olmak üzere tanısı tespit edilebilir (9).

Ataklar esnasında inflamasyon bulunan bölgelerde, nötrofil artışı gözlemlenmesi bağlamında nötrofil fonksiyonlarına yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir. İmmünolojik olayların AAA'nın etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülse de altında yatan mekanizma henüz tam olarak belirlenememiştir.

Bu çalışmalar bağlamında, AAA olmayan hastalarda ve AAA hastalarındaki nötrofillerin fonksiyonel farklılıklarının olduğu gözlemlenmiştir (10). AAA ataklarının stres kaynaklı olarak ortaya çıkmasına bağlı olarak hipotezler öne sürülmektedir (11).

AAA' nın esas tanısı; klinik kriterler, genetik hikaye, kalıtsal olarak seyreden periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisinde karşılık alınan duruma bağlı olarak belirlenmektedir. İnflamasyonu gösteren laboratuvar bulgularının, şiddetli bir atak sonrasında üzerinden uzun süre geçmeden kendi kendine düzelmesinin gözlemlenmesi tanı koymada önemli bir olgudur (12). AAA tipik vakalarının tespiti için en bilinen ve en fazla kabul edilen kriter, Tel Hashomer tanı kriterleridir (13).

AAA'lı hastalar, farklı türden inflamatuvar hastalıklarla başvuruda bulunabilmektedirler. Spondiloartrit (SpA), Behçet hastalığı (BD), vaskülit, ülseratif kolit ve multipl skleroz (MS) gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların AAA'ya eşlik ettiği belirlenmiştir. İnflamatuvar hastalıkların bazılarının inflamasyon kayda değer bir değere ulaşmışken, bazılarının ise rastlantısal olarak eşlik ettiği söylenebilir. Bu ilişkinin kesin mekanizması bilinmemekle beraber, AAA'nın bozulmuş olan bağışıklık sistemine ilişkin predispozan etkilerinden kaynaklanabilir (14).

AAA'nın kronik bir hastalık olması ve akut alevlenme şeklinde süregelmesi AAA hastalarının günlük hayatını kötü etkileyebilir (15). Değer ve arkadaşlarının görüşüne göre (16); *"AAA hastalarında, kontrol grubuna göre depresyona daha fazla yatkınlık olduğunu bildirilmiştir."*

AAA'ya yönelik çalışmaların amacı; AAA tedavisindeki atak sıklığı ve sayılarını en aza indirmek, ataklar arası subklinik inflamasyonu azaltmak ve amiloidoz gelişiminin önüne geçmektir. Güz çiğdemi bitkisinin kökünden elde edilen kolşisin, AAA tedavisinde bilinen en etkili ve en eski ilaç olarak bilinmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, mikrotübül

2 polimerizasyonunu inhibe ederek ve nötrofil kemotaksisini engelleyerek inflamasyonu kontrol altında tuttuğu düşünülmektedir (17).

Daha önce yapılan çalışmalarda ülkemizin dünyada AAA sıklığı en fazla olan birkaç ülkeden biri olduğu gösterilmiştir. AAA şüphesi olan hastaların tanı koyulma süresi ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar sebepli uzamakta ve çeşitli testler yapılmaktadır. Bununla beraber son zamanlarda AAA tanısında tanı kriterleri içinde yer almasa da sıklıkla MEFV gen mutasyon testine başvurulmaktadır. Mutasyon sonucuna dayanılarak hastalara tanı konularak tedavi başlanmaktadır. Özellikle risk altındaki popülasyonlarda şüpheli semptomları olan hastalarda tesadüfi heterozigotluklar saptanması bu popülasyonlardaki MEFV varyantlarının yüksek sıklığı nedeniyle mümkündür. Bu durumda genetik analiz sonuçlarının yanlış yorumlanarak yanlış pozitif teşhislere yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple; MEFV gen mutasyonu araştırılan kişilerin klinik özellikleri, ne kadarına klasifikasyon kriterlerine uyumlu olarak AAA tanısı konduğu ve tedavi başlandığı önemlidir.

Ülkemizde ve dünyada MEFV gen mutasyonu baz alınarak yapılan AAA ile ilgili çalışmalar kısıtlı olup bu çalışmada hastanemizde MEFV gen mutasyonu çalışılan hastalarda AAA tanı kriterlerine göre AAA tanısı alma sıklığı ve bununla beraber MEFV gen mutasyonunun AAA tanısındaki yeri araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)

2.1.1. Tanımı

AAA, tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile süregelen, otozomal resesif kalıtımla giden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Periyodik ateş sendromları arasında sınıflandırılmaktadır. Tek bir gende meydana gelen değişiklik (monogenik) ile aktarılan bu hastalığa, Doğu Akdeniz ülkelerinde sıkça rastlanır. AAA için MEFV geni tanımlanmıştır. Bu genin sebep olduğu mutant pyrin protein, IL-1 aracılığı ile inflamasyonu tetiklemektedir. Hastalık devamında ortaya çıkan bu subklinik inflamasyon ateroskleroz ile ilişkilidir ve bununla beraber AAA'nın en istenilmeyen komplikasyonu olan, son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) de ilerleyebilen amiloidoza yol açmaktadır. Eklemlerde meydana gelen artrit, kendini sınırlayan ateş, karın-göğüs ağrısı ve deride ağrı-kızarıklık-şişlikle giden erizipel benzeri döküntülerin meydana getirdiği klinik bir şablon; hastalığın ayırt edici özelliklerini ortaya koyar. Atakların meydana gelmesine neden olan bir patojen, otoantijen veya ekzojen bir antijene spesifik T-hücre bulunmadığı için otoinflamatuvar hastalık (OİH) olarak tanımlanır (18).

2.1.2. Tarihçesi

AAA ilk olarak Janeway ve Mosenthal (19) tarafından 1908'de 16 yaşında bir kız çocuğunda tekrarlayan karın ağrısı ve ateş olan "*paroksismal*" bir hastalık olarak ele alınmıştır. Bu çalışmalarda bize o dönemlerde lökositoz olduğu da gösterilmiştir (20). Ancak, 1908'den 1945'e kadar geçen sürede AAA ile ilgili çalışma yapılmamıştır. İlerleyen süreçlerde 1945 yılında, Siegal yaptığı bir çalışmada on adet Yahudi kökenli hastada daha önce Janeway ve Mosenthal'in çalışmasındaki küçük kızda görülen bulgulara tekrar rastlamış ve bu şablonu "*Benign Paroksismal Peritonitis*" olarak izah etmiştir (21).

Fransız Mamou ve Cattan, 1950 senesinde hastalığın genlerden geçtiğini ve ölüme sebebiyet verebilecek bir böbrek rahatsızlığı olduğunu açıklamıştır (22). Heller ve Sohar 1958’de bu tarz semptomlara tanım olarak “*Ailevi Akdeniz Ateşi*” demişlerdir (23). 1961’de ise hastalığın otozomal resesif kalıtıldığı (ailesel olarak çekinik şekilde aktarıldığını) gerçeği Heller ve Sohar tarafından ortaya koyulmuştur (24). Heller ve Sohar tarafından yine 1961’de hastalığın kalıtım modeli keşfedilmiştir (25). 1972 yılında Goldfinger (26) tarafından kolşisinin hastalık ataklarının ve amiloidozun önüne geçtiği bildirilmiştir.

Samuel Abrevaya Marmaralı tarafından Türkiye’de ilk AAA hastası 1946 yılında “*Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu*” adı ile bildirilmiştir (27). 1972 yılında AAA tedavisinde kolşisin kullanımı başlamıştır (28-29). 1992’de, AAA ile ilgili genin 16. kromozomda olduğu keşfedilmiş ve hastalıktan sorumlu genin 1997 senesinde MEFV geni olduğu tespit edilmiştir (30).

2.1.3. Epidemiyolojisi

Ailesel Akdeniz Ateşi, büyük oranda Akdeniz’in doğu havzasına komşuluğu bulunan bölgelerde yaşayan toplumlarda (daha çok Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap etnik gruplarında) görülmektedir. Fakat göçler ve globalleşen yeni dünya düzeni sebebiyle artık çok geniş coğrafi bölgelerde dağılım gösterebilmektedir. Buna örnek olarak; hastalık artık nadir de olsa Yunanlılar, İtalyanlar, Kübalılar ve Belçikalılarda da görülmektedir. En çok Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap etnik gruplarında görülmekle birlikte bu gruplar arasındaki aralık 1/500 ile 3-1/1000 arasında değişmektedir (31). Düşünülenin tersine Akdeniz bölgesinin dışında kalan Avrupa’da da hastalığın rastlanma oranının daha yüksek olduğu sanılmaktadır. Tüm Doğu Akdeniz ve Avrupa’daki 31 ülke ve 76 merkezin katıldığı geniş bir hasta kitlesini içeren “*Eurofever*” çalışmasında, Avrupa kökenli en az 60 AAA hastası tespit edilmiştir (32-33). Ülkemizde görülme sıklığı aşağı yukarı 1/1000 kişi civarındır. Fakat AAA görülme sıklığı ülkemizde de bölgesel olarak farklılıklar göstermektedir (34). İç Anadolu, Karadeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde, Akdeniz kıyılarına bakınca daha fazla görülme oranı tespit edilmiştir. Bunu sebebi ise

bu bölgelerde akraba evliliği oranının daha yüksek olmasıdır. Ülkemiz için genel görülme sıklığı 1/1000 iken İç Anadolu bölgesinde 1/395 olarak belirlenmiştir (26, 35-36). Orta Anadolu'da AAA görülme oranı 1/395 kadardır (34-37).

AAA, otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu için akraba evliliği hastalık riskini arttırmaktadır. Hastaların yakınlarında AAA öyküsü ile sıkça karşılaşmaktadır. Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında akraba evliliği oranı %33,39, ailede AAA öyküsü oranı %61,1 saptanmıştır (38). Abuhandan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %26,9'unda akraba evliliği, %25,8'inde akrabalarında AAA öyküsü olduğu görülmüştür (39). Ailede AAA öyküsünün yüksek olması hasta değerlendirmelerinde aile öyküsü sorgulanmasının önemini göstermektedir.

Kadın ve erkeklerde görülme olasılığı eşit olduğu yönünde görüşler olsa da erkeklerde daha fazla görüldüğünü belirten görüşler de mevcuttur (34-37). Shanti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, Araplarda AAA görülme sıklığında erkek hastalar ile kadın hastalar arasında kayda değer bir farka rastlanmamıştır (40).

Demir ve arkadaşlarının Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde 2020 yılında yaptığı bir çalışmada 277 hastanın 176'sı (%63,5) kadın, 101'i (%36,5) erkektir (41). Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 150 hastanın 87'si (%58) kadın, 63'ü (%42) erkektir (42). Filiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da toplamda 100 hasta incelenmiştir ve bunların 57'si kadın 43'ü erkektir (43). Erden ve arkadaşlarının 2018 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde 177 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada hastaların yüzde 70'i kadın hasta idi (44).

AAA tanısı alan hastaların yaş ortalamasını dikkate alan çalışmalara bakıldığında Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınların ortalama yaşı 37 iken, erkeklerin ortalama yaşı ise 33 idi (42). Aynı şekilde Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ortalama yaş 33,6 idi (41).

AAA ülkemizde sık görülmesine rağmen tanı gecikme süresi oldukça yüksektir. Pediatrik popülasyona göre erişkin hastaların daha geç yaşta tanı alıyor olması; erişkinlerdeki atak semptomlarının daha hafif olması, erişkin hastaların çocuk hastalara göre birden daha fazla ataktan sonra başvurması

nedenli olabilir. AAA ataklarının spontan olarak düzelmesi de geç hastane başvurusu nedenleri arasında sayılabilir. Üreten ve arkadaşlarının incelemeleri doğrultusunda kadın erkek oranı 1,85/1 olarak saptanmış olup ortalama hastalık başlangıç yaşı 17,21 ve tanı gecikme süresi 9,39 yıl olarak saptanmıştır (45).

AAA, genetik bir hastalık olup otozomal resesif geçiş göstermektedir (46). Bu nedenle ailedeki AAA bulunan hasta sayısı, AAA olma ihtimalini değerlendirmek için bir parametre olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda da bu durum belirtilmiştir. Erdağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %32'sinde AAA aile öyküsü olduğu belirlenmiştir (47). Yavuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aile öyküsü olan hastaların oranı ise %61,1 olarak saptanmıştır (48). 2018 senesinde Erden ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi'nde 177 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada hastaların yüzde 55,9'unun ailesinde AAA mevcut olduğu ifade edilmiştir (44). Ülkemizde halen akraba evliliklerinin oldukça yaygın olması ve AAA'nın da otozomal resesif geçişli bir hastalık olması nedeni ile akraba evliliği fazla görülen yerlerde AAA görülme sıklığı artmaktadır ve buna bağlı olarak da ailesinde AAA mevcut kişi sayısı fazla olan bireylerde AAA görülme sıklığı artmaktadır.

Aslında AAA'nın kesin sıklığı çoğu zaman birçok popülasyonu barındıran epidemiyolojik çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle kesin olarak bilinmemektedir. Ancak genel geçer tahmin ile elde edilen veriler ve farklı kaynaklara erişimler ışığında bir görüş beyan edilebilir.

2.1.4. Patogenezi

AAA hastalığının, 16. kromozomda pyrin proteinini üreten gendeki olağan dışı farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. AAA tanısı OR geçişli genetik bir hastalık olduğundan bu hastalığa sahip kişilerin %40 ile %50'sinin genlerinde fonksiyon gelişimi olduğu söylenilebilir (36).

Hastalık geninin taşıyıcılık oranı Akdeniz kökenli Sefarad Yahudilerinde altıda bir, Türklerde beşte bir ila sekizde bir, Ermenilerde ise beşte bir oranlarındadır. Bazı ailelerde OD modele uygun psödo-dominant geçiş de rastlanmaktadır. Ancak, belgelenmiş AAA hastalarının %30'u Mendel dışı

genetik iletim sergilerler. Hastaların %20'sinde mevcut teknoloji ile saptanabilir mutasyonlar mevcut değildir. MEFV geni AAA'ya yol açtığı bilinen en önemli gendir. 16. kromozomun kısa kolunda (16.p13.3) yer almaktadır. MEFV geni AAA geni olarak bilinmektedir ve pozisyonel olarak 1997'de klonlanmıştır. 15 KB'lık bölgeyi kapsamakta olan bu gen, on ekzondan oluşmakta ve 781 aminoasitlik "ateş" (pyrin) adı verilen bir proteini kodlamaktadır. (18)

MEFV geninin AAA'da baskın inflamatuvar hücreler olan nötrofil, eozinofil ve monositler ile periferik kan ve kemik iliği uç lökositlerinde ekspresyonun analizi bulunurken, lenfositlerde bulunmadığı kanıtlanmıştır. Sinovyal fibroblastlarda ve dendritik hücrelerde MEFV geni bulunmaktadır (37). Bununla beraber MEFV gen ekspresyonu monositlerde proinflamatuvar interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve lipopolisakkaritler vasıtası ile artarken; periton, sinovya ve ciltte yer alan fibroblastlarda IL-1 β ile beraber artmaktadır. AAA'da sinovyal, serozal inflamasyon ve cilt inflamasyonu tanımlanmıştır (49).

İnterlökin-37 (IL-37) sitokini ilk olarak Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir ve inflamatuvar bağışıklık sistemlerinde işlev gören IL-1 sitokin ailesinin benzersiz bir türüdür (50). Tüm bu sitokinler, inflamatuvar süreçlerde primer olarak makrofaj ve lenfositlerden eksprese edilirler ve AAA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadırlar (51).

MEFV geninde 327 mutasyon belirlenmiştir ve bunların içinde en belirgin olarak gözlemlenmekte olan 5 mutasyondan 4'ü Ekzon 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I) yer alır. Bunlardan biri ise Ekzon 2'de (E148Q) yer almaktadır. Tüm mutasyonların %74'ünde ismi geçen mutasyonlara rastlanmakta ve bununla birlikte ülkeden ülkeye görülme sıklığı değişmektedir (36). Ülkemizde MEFV mutasyonlarının sıklığı sırası ile Türk toplumu, Ermeni toplumu, Yahudi toplumunda en çok M694V, Ermenilerde en sık M680I, ılımlı fenotip ile ilişkili V726A, Arap topluluğunda en sık M694I ve Türk ve Avrupalı taşıyıcılarda en sık olan ve ılımlı fenotip ile ilişkili olarak E148Q tespit edilmiştir (52-53).

Ateşe ve beraberinde periton, plevra, eklem ve derideki süregelen inflamasyona bu mutasyonlar sebep olmaktadır. Daha ağır klinik seyir ve

amiloidoz gelişiminin homozigot M694V mutasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. MEFV gen mutasyonu sonucu AAA patogenezinde oluşan defektif pyrinin fonksiyonundaki bozukluk burada kendini göstermektedir (36-37).

Farklı toplumlara ait MEFV mutasyonlarının dağılımı Tablo 1’de ayrıntılı olarak incelenmiştir. Genel dağılım; M694V (%39,6), V726A (%13,9), M680I (%11,4), E148Q (%3,4) ve M694I (%2,9) olarak belirlenmiştir (9-36).

Tablo 1. MEFV Mutasyon Dağılımları (Farklı Toplumlara Ait)

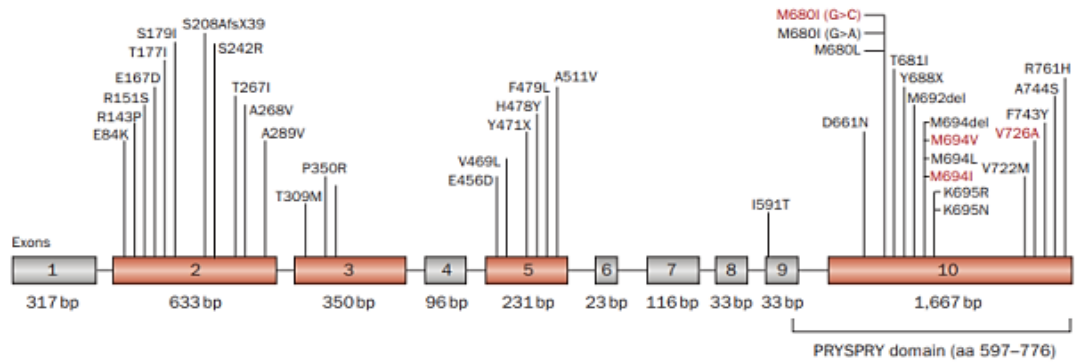
	E148Q	M694I	M680I	V726A	M694V	N	Diğer
Türk	28	97	181	153	626	1390	305
Arap	42	85	99	99	141	706	290
Tunus	19	14	34	5	29	278	117
Ermeni	112	20	955	1140	2586	6000	1187
Suriye	10	8	16	23	76	166	33
Girit	20	10	0	7	39	142	66
İspanyol	5	4	0	1	12	100	78
Kıbrıs	5	2	0	17	12	68	32
Lübnan	53	82	47	124	194	1116	616
Fransız	6	4	0	0	4	86	72
Ürdün	5	2	10	15	27	110	51
Yahudi	65	0	13	39	847	1302	137
İtalya	11	5	6	3	10	62	27
Yunan	19	8	39	21	80	304	137
Toplam	400	341	1350	647	4683	11830	3409

2.1.5. Genetik

Otozomal resesif geçişli olan AAA hastalığının kalıtımı ile ilgili araştırmalar 1990’lı yıllarda başlamıştır. Kromozom analizi yapılan hastalarda 16. Kromozomun on ekzondan oluşan MEFV geninde değişiklikler görülmüştür (54-55). (MEFV geni 1997 yılında incelemeler sonucunda tanımlanmıştır (13)) MEFV geni 781 aminoasitten oluşan marenostin (pyrin) adlı proteini barındırmaktadır (54-55). Pyrin proteini insan vücudunda oluşan inflamasyonun ana etkeni olan interlökin (IL)-1 β üzerinde etkilidir. Marenostin/pyrin proteinleri nötrofil ve monositlerde eksprese edilmekte ve apoptoz ve inflamasyonun çözümlenmesinde etkilidir (56). Adaptör protein ile bağlantılı olan marenostin proteininin apoptoz associated speck like protein

(ASC) yoluyla kaspaz-1 aktivasyonuna sebep olduğu belirlenmiştir. Bu gende olan mutasyonlar pyrinin ekspresyonunu azaltır, daha sonra inflamasyonun kontrolünde bozulmalar meydana gelir, inflamasyon durdurulamaz ve hastada aşırı inflamatuvar bir reaksiyon oluşturur (57). Ayrıca marenostin, kompleman sisteminin inflamasyon mediatörü olan C5a'nın yayılmasını engeller (58). Marenostin proteininin bağışıklık sisteminde yeri önemlidir ve mutasyonu sonucunda IL-1 üretimi artmakta ve abartılı inflamatuvar yanıt gelişmektedir (13). Denetimsiz interlökin yapımı ve C5a'nın marenostin proteini tarafından inhibisyonunun yeterli gelememesi sonucu nötrofil kemotaksisi yeterince kontrol altında tutulamaz ve AAA ataklarında seröz sıvılar ve sinovyal yüzeylerde nötrofil aktivasyonu gözlemlenir, bununla ilişkili olarak da tepkimeler gözlemlenir (58). Mikrotübüllerde lokalize olan marenostin proteini stoplazmada yer almaktadır. Bu durum da tedavide kullanılmakta olan, mikrotübüllere bağlanarak fonksiyon kaybına yol açmakta olan kolşisin tedavisinin etki alanları için tanımlayıcı olabilmektedir (59).

MEFV geni üzerinde 300'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ancak en belirginleri 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olup 10 eksondan oluşmaktadır (60).



Şekil 1. MEFV geninde resesif olarak kalıtılan AAA ile ilişkili mutasyonların şematik gösterimi (62)

Yukarıda belirttiğimiz üzere bu mutasyonlar genin 10. Kromozomunda yoğunlaşmış olup, AAA ilişkisi saptanan başlıca mutasyonlar; V726A, M694V, M694I, M680I ve ekson 2'de E148Q'dur (60). En fazla rastlanan mutasyon

M694V'dir ve patojenitesi gösterilmiş olan mutasyon türüdür ve burada saptanmış olan homozigot mutasyon, kolşisin tedavisindeki dozun yeterliliğinin ve tedaviye yanıtın sağlanmasında gecikmeye sebep olma ihtimali yüksektir. Bu durum M680I ve V726A mutasyonlarında da sık rastlandığı için bunlarda da geçerlidir (61).

Birçok etnik kökende görülmek üzere Türklerde çoğunlukla rastlanan M694V geninin homozigot mutasyonu en riskli hastalık kliniğine sahip mutasyona uğramış gendir. M694V homozigot olan hastalarda diğer mutasyonlara nazaran hastalık daha küçük yaşlarda başlamakta ve artrit/ artralji görülme sıklığı ve amiloidoz gelişim riski artmaktadır (63). Amiloidoz M694V mutasyonu dışındaki mutasyonlarda daha az sıklıkla görülmektedir. Ermenilerde, Araplarda, Yahudilerde en sık rastlanan mutasyon çeşitleri M694V, V726A ve M680I' dir. MEFV geninde olan mutasyonlar heterozigot veya homozigot olmasına göre klinik sonuçlarda değişiklik göstermektedir. Hastalarda homozigot olması halinde semptomların ve sürecin daha ağır olacağını söyleyebiliriz (9). Klinik olmadığı durumda tek olarak tespit edilen E148Q mutasyonuna AAA teşhisi konulmamaktadır (64).

Bilge ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışma kapsamında dahil edilen 2246 Türk hastanın %24'ünde M694V homozigot mutasyonun saptandığı, bu hastaların %44,3'ünün de M694V mutasyonunu en az bir alelinde taşıdığı bildirilmiştir (65).

Tablo 2. Farklı Etnik Gruplara Göre Tespit Edilmiş Mutasyonlar (66)

Türkler	M694V, E148Q, M680I, V726A
Ermeniler	M680I, E148Q, M694V, V726A
Araplar	M680I, V726A, V726A, M680I, M694V
Yahudiler ○ Kuzey Afrika ○ Aşkenazi ○ Irak	E148Q, M694V E148Q, V726A E148Q, M680I, M694V, V726A

Hastaların yıllık geçirdiği atak sayısı ve aile öyküsü ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda; AAA aile öyküsü olmayanlarda yıllık geçirilen atak sayısı daha azdır diyebiliriz. M694V mutasyonu homozigot olanlarda yıllık atak

sayısının 1 ila 3 arasında olma oranı; atak geçirmemiş ya da 3 ve üzerinde atak geçirmiş olanlardan yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Atak Gruplarına Göre Aile Öyküsü ve M694V Homozigot Mutasyon Varlığı Karşılaştırılması

		Yıllık Atak Sayısı		
Aile Öyküsü (%)		Atak Yok	1-3 Defa	3'ten Fazla
	Yok	34 (16.3)	16 (11.2)	8 (6.3)
	Var	82 (39.2)	52 (38)	43 (34.1)
	Veri Yok	93 (44.5)	69 (50.4)	75 (59.5)
M694V Homozigot Mutasyon (%)	Yok	131(92.3)	50 (70.4)	61 (83.6)
	Var	11 (7.7)	21 (29.6)	12 (16.4)

Hastalığın erken yaşta başlaması; artrit, sık atak geçirme ve kolşisine yanıtızsızlık, erizipel benzeri eritem birlikteliği, yüksek doz kolşisin ihtiyacı ve amiloidoz gelişme riski ile bağdaştırılmaktadır (67). M694V homozigot mutasyonu bulunan olgularda kolşisine yanıtızsızlık oranı %18 olarak belirlenmiştir ve diğer mutasyonlara oranla bu düzey düşük kalmaktadır (68). M694V homozigot hastalarda serum amiloid-A geninde alfa/alfa genotipi bulunması halinde, hastada amiloidoz riskinin yükseldiği gösterilmiştir, bu da demek oluyor ki MEFV geni haricinde başka genler de hastalık üzerinde belirli etkilere sahip olabilmektedir (69).

Aynı soya sahip bireylerin farklı coğrafyalarda yaşam sürmeleri farklı klinik bulgular ile karşılaşmamıza neden olur. Yani bu demek oluyor ki klinik prezertasyonda yalnızca genetik faktörlere dayalı olarak değil çevresel faktörler de önemli bir etkiye sahip olabilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar da duruma örnek teşkil eder (70). Birçok genetik dışı etken de AAA hastalığının sürecinde etkili olabilmektedir ve bunların başında; fiziksel ve psikolojik stres, menstrüel döngü, enfeksiyonlar, beslenme ve gebelik gibi hormonal değişiklikler ve mikrobiyal çevre gelmektedir.

Özen ve arkadaşları yaptıkları incelemeler doğrultusunda, Almanya'da yaşamını sürdüren ve Türkiye'de yaşamakta olan AAA tanılı Türk hastaları karşılaştırmış, Türkiye'de yaşayan hastaların klinik seyrinin daha ağır

olduğunu bildirmiş ve yaşam koşullarının bu sonuca neden olabileceği sonucuna varmışlardır (71). Schwabe ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada da Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşamakta olan Ermenilerde, Ermenistan'da yaşayanlara kıyasla daha az amiloidoz geliştiği bildirilmiş ve hastalığın prognozunda çevresel faktörlerin önemi vurgulanmıştır (72).

AAA, otozomal resesif geçişli bir hastalık türü olarak ifade edilse de hastaların %10- %20' sinde bir mutasyona rastlanmamıştır. Bu sebeple AAA tanısı hala genetik testlerden çok klinik incelemelere dayanmaktadır. Atipik klinik gösteren hastalarda genetik testler daha çok tanının belirlenmesine yardımcı olmaktadır (73).

2.1.6. Klinik Özellikler

AAA' nın ayırt edici özellikleri; tekrarlayan steril peritonit atakları, plörit ve artritir. Diğer etkilenen alanlar arasında cilt ve perikard da bulunmaktadır. İlk atak çoğu hastada sıklıkla 20 yaşından önce görülür (12). İlk 10 yaşta hastaların %75'inde belirtiler görülmektedir, %90'ından fazlasında ise 20 yaşın öncesinde başlar (74).

AAA ataklar halinde gelmektedir ve genellikle karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ile seyreden, 3-5 gün atak hali kliniği oluşturan inflamatuvar bir hastalıktır (26-9). Hastalar genellikle çocukluk döneminde ataklar ile hastaneye başvurdıkları için çoğunlukla çocukluk döneminde tanı elde edilmektedir. Hastaların yaklaşık %65 ila %90'ına 10 ile 20 yaş aralığında tanı koyulmaktadır (18-75). Az olsa da aile taramalarında ortaya çıkan ya da geç dönemde belirti vermiş olan hastalarda 50 yaşından sonra tanı saptanabilmektedir. Atak döneminin en sık klinik bulgusu olan ateş ve inflamasyona sekonder gelişen ağrı, ani ve şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır.

2005 yılında ülkemizde Tunca ve arkadaşlarının (76) yaptığı çok merkezli bir çalışmada, hastalığın 18 yaşından önce ve sonra başladığı ayrı gruplarda tanı gecikmesinde herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. AAA hastalığında başlangıcın 18 yaşından önce ve 18 yaşından sonra olmasına göre erken veya geç başlangıçlı olarak ayrılıp değerlendirilmiş olup erken başlangıçlı olanlarda artrit, artralji, miyalji ve erizipel benzeri eritemin anlamlı

olarak daha sık rastlandığı ortaya konulmuştur. Erkek/ Kadın oranı:1,2:1, hastalığın ortalama başlangıç yaşı: 9,6, ortalama tanı yaşı: 16,4, ortalama tanı gecikmesi 6 ila 9 yıl olarak saptanmıştır.

Fiziksel aktivite, enfeksiyonlar, emosyonel stres, cerrahi stres, kadınlarda menstrüasyon dönemleri, yağlı yiyecekler, soğuk ve bazı ilaçlar gibi faktörlerin atakları tetikleyebileceği gösterilmiştir. Ataktan önce bir prodromal dönemin belirtileri mevcut olabilmektedir. Bu belirtiler; bazı hastalarda huzursuzluk şeklinde iken, bazılarında miyalji, artralji, kusma, kabızlık, baş ağrısı, mide bulantısı, bel ağrısı, ishal, nefes darlığı ve kaygı şeklinde olabilmektedir. Bu şikayetler, atak esnasındaki şikayetlere nazaran daha hafif olduğu için çoğunlukla ataktan ayırt edilebilmektedir (77).

Ataklar 9 ila 96 saat sürebilmektedir ve kendiliğinden son bulmaktadır. Atak esnasında hastada şiddetli ağrılar ve yüksek ateş gibi belirtiler gözlemlenmektedir. Hasta, atak geçtikten sonra bir sonraki atağa kadar asemptomatiktir (12).

Atak sırasında hangi seröz membranın tutulduğuna göre semptomlar değişiklik gösterebilmektedir. Ataklar; peritonit, plörit veya sinovit olarak görülebilir ve düzensiz aralıklarla ortaya çıkar (78).

Atak esnasında en sık görülen semptomları; artralji (%89,82), myalji (%88,04), peritonit (%65,01) ve ateş (%48,47) olarak sıralayabiliriz. Atak esnasında görece daha az rastlanan semptomlar ise plörit (%19,34), ishal (%2,54), erizipel benzeri döküntü (%2,42) ve perikardittir (%0,13).

Çekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre karın ağrısı hastaların %76'sında görülmüş olup en sık semptom olarak kaydedilmiştir. Bunu ikinci sıklıkla %58 ile ateş izlemiştir. Artrit ve plörit de sırası ile %28 ve %19 görülme oranları ile bunları izlemiştir (79).

İtalya' da Manna ve arkadaşlarının 370 civarı hastada yaptığı çalışmada ise %93,3 görülme sıklığı ile en sık görülen semptom ateş olmuştur. Bunu %80,7 ile karın ağrısı, %66,9 ile eklem ağrısı ve %40,2 ile göğüs ağrısı izlemiştir (80). Türkiyede Çiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise en sık görülen semptom karın ağrısı iken en az görülen semptom ise erizipel benzeri eritem olarak saptanmıştır (47).

Shanti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Araplarda AAA ataklarında en sık hastane başvurusunun karın ağrısı nedeni ile yapıldığı ortaya koyulmuştur. Bu da kökene göre semptomlardaki ya da atak sıklıklarındaki değişkenlikleri gözler önüne sermektedir.

Erden ve arkadaşlarının 2018 senesinde Hacettepe Üniversitesi'nde 177 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada; hastaların klinik semptomlarına bakıldığında %89,8 hasta karın ağrısı, %85,9 hasta ateş ve %83 hasta da artralji semptomu ile başvuru yapmıştır. Hastalarda en az görülen semptom %4 sıklık ile perikardit olmuştur (44). Tunca ve arkadaşlarının Türkiye AAA çalışma grubu olarak ülkemizde yaptığı çok merkezli çalışmada hastaların %72'sinde kas ve eklem şikayetleri görülmüştür. En az görülen semptom ise perikardittir (Tablo 4) (81).

Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı 2019 senesindeki çalışmada, 12 yaşından büyük hastalarda ateşli atak sıklığının küçük yaştaki hastalara göre daha az saptandığı bildirilmiştir (82).

Tablo 4. Atak Esnasında Görülmekte Olan Semptomlar.

Atak Esnasında Görülmekte Olan Semptomlar	Sayı	Yüzde (%)
Artralji	Var	706
	Yok	80
Artrit	Var	235
	Yok	551
Peritonit	Var	511
	Yok	275
Miyalji	Var	692
	Yok	94
Ateş	Var	381
	Yok	405
İshal	Var	20
	Yok	766
Plörit	Var	152
	Yok	634
Erizipel Benzeri Döküntü	Var	19
	Yok	767
Perikardit	Var	1
	Yok	785

Ana semptomlar daha önce bahsedildiği üzere; ateş, peritonit, plörezi, artrit/artralji, erizipel benzeri eritem ve amiloidozdur (83). Erizipel benzeri eritem cinsiyete göre değişkenlik gösterebilmektedir, erkek hastalarda kadınlara kıyasla görülme oranı daha yüksektir (84).

Cinsiyete bağlı olarak ataklarda gözlemlenen semptom sıklığına Tablo 5 ile beraber baktığımızda; cinsiyet ve peritonit arasında ($p<0,05$) ve artralji arasında ($p<0,05$) istatistiksel bir ilişki tanımlanmıştır. Buna bağlı olarak; kadın hastalarda peritonit ve artralji, erkek hastalara göre daha fazla tespit edilmiştir şeklinde yorum yapılabilir. Diğer klinik semptomların cinsiyet değişikliği ile arasında anlamlı farklar gözlemlenmemektedir.

Tablo 5. Cinsiyet ile Bazı Nitel Değişkenler Arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi İçin Yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları

		Cinsiyet		P Değeri
		Kadın	Erkek	
Kolşisine Yanıt	Var	474	224	0,149
	Yok	53	35	
Peritonit	Var	331	180	0,065
	Yok	196	79	
Ateş	Var	250	131	0,408
	Yok	277	128	
Artralji	Var	482	224	0,030
	Yok	45	35	
Myalji	Var	470	222	0,159
	Yok	57	37	
Artrit	Var	166	69	0,162
	Yok	361	190	
İshal	Var	11	9	0,357
	Yok	516	250	
Erizipel Benzeri Eritem	Var	11	8	0,540
	Yok	516	251	
Plörit	Var	96	56	0,256
	Yok	516	251	

Ateş

Ateş, AAA atağında en sık rastlanan semptomdur ve her atağın ortak özelliğidir. Çocukluk dönemlerinde ateş tek bulgu olarak saptanabilmektedir ve diğer klinik bulgularla da birlikte görülebilmektedir. Ateş birkaç saat sürebilir,

genellikle 24 saatte düşer fakat 4 gün boyunca sürdüğü de gözlemlenmektedir (85). 38°C ila 40°C arasında ve orta şiddette ateş görülmektedir fakat tedavi süresince hastada (özellikle kolşisin tedavisi almakta olan bireylerde) atak esnasında ateş gözlemlenmeyebilir. Spontan başlayan ateş tipik olarak hızla yükselir, daha sonra plato çizer ve sonra hızla düşerek atak döngüsünü tamamlamış olur. Yorgunluk, halsizlik, miyalji, baş ağrısı belirtileri, artralji ve sırt ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar yüksek ateşle birlikte görülebilmektedir (86).

Hastalarda atak esnasında ortaya çıkan ateşin aralıkları ve yaş arasında bir fark tespit edilmiştir ve buna göre ateşi olmayan hastaların yaşı daha ileri olarak saptanmıştır (Tablo 6) (86).

Tablo 6. Mann-Whitney U Testi Sonuçları- Ateş Durumuna Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılmıştır

	Ateş Yok		Ateş Var		P Değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	39,36	13	36,13	12,6	0,000

Karın ağrısı

Aseptik serözit sebebi ile ortaya çıkan karın ağrısı, AAA' da görülen ateş atağından sonra en sık rastlanan semptomdur. Hastaların aşağı yukarı yarısında ilk semptom olarak görülmektedir (26). Ataklar 6-96 saat içinde tetikleyici bir etken olmadan kendiliğinden belirmektedir (87). Abdominal distansiyondan, ağır yaygın peritonite kadar geniş bir aralıkta karın ağrılı atakların belirtileri seyreder. Karın ağrısı başlarda karnın bir kadranda başlayıp lokalize haldeyken, atak devamında tüm karna yayılmaktadır. Bunun sonucunda da akut batın kliniğine dönüşebilmektedir (9). Hafif seyredebileceği gibi jeneralize peritonit tablosu ile şiddetli de meydana gelebilir ve bulantı-kusma gibi belirtiler de ortaya çıkabilmektedir (88). Atak sırasında kabızlık görülebilir, bunun sebebi ise peritoneal inflamasyonun barsak peristaltizmini yavaşlatmasıdır. İshal tek başına çocukluk çağındaki hastalarda gözlemlenir (89). Ateşten 1-2 saat önce gözlemlenmekle birlikte ateşten sonra bir iki günde de sürebilmektedir. Apandisit ya da kolesistit ile karışabilmektedir (85).

Hastanın yaşı 20' den küçük ise direkt, indirekt rebound ve defans belirtileri halinde akla ilk olarak apandisit gelir. Keşifsel laparotomi, bazı hastalarda karın ağrısı etiyojisi araştırılırken yapılabilmektedir. Bu nedenle bazı klinisyenler tanı karmaşasını engellemek için elektif apendektomi önermektedir. Fakat, oluşan periton irritasyonu ameliyat esnasında, atakları tetikleyebilmektedir (85).

AAA hastalarında daha sık görülen inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve vaskülitler, kolşisinin yan etkileri, gastrointestinal amiloidoz, AAA hastalarında karın ağrısının diğer sebepleri arasındadır (89).

Kaşıfoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile AAA hastalarında yapılan batın içi operasyonların %90' ının AAA tanısı koyulmadan önce, %10'unun ise tanı konulduktan sonra olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada AAA tanısı öncesinde yapılan cerrahilerin öncelikle akut apandisit şüphesi ile; tanı sonrasında yapılan cerrahilerin ise öncelikle ileus sebebi ile yapıldığı bildirilmiştir (90). Önceki çalışmalar AAA peritonit atağı ile gelen hastaların acil servise akut batın şikayetleri ile gelen başvuruların en az %2 sini oluşturduğunu göstermektedir (91).

Plevral Ağrı (Göğüs ağrısı)

AAA hastalarında göğüs ağrısının en sık nedeni plörit ve perikardittir, semptomlar bunlara bağılı olarak oluşur. Ağrı genellikle tek taraflı ve göğüs alt dış tarafına lokalizedir. Muayenede etkilenmiş olan taraftan plevra sürtünme sesleri gelebilmekte olup solunum seslerinde azalmalar meydana gelebilmektedir. Atak esnasında plevral ağrıya ateş eşlik edebilir. Hastanın bu akut semptomlarının sonlanması sonucu atak döneminin sona ermesi ile beraber hızlı bir şekilde düzelme gözlemlenir (92).

Tek başına da belirtilerini gösterebilen plevral ağrı beraberinde serozal ağrılarla da görülebilmektedir (3) ve eşlik eden perikardit izlenebilmektedir; fakat bu bazı hastalarda meydana gelir hepsi için geçerli değildir (93). Perikardit, etkisi bakımından diğer ataklarla benzerlik gösterebilmektedir fakat hastalığın ilerleyen sürecinde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Konstriktif

perikarditli olgular, bazı akut perikardiyal AAA ataklarından sonra belirlenmiştir (85).

AAA hastalarında genellikle az miktarda ve geçici olarak plevral efüzyon görülebilmektedir. Bu efüzyondan alından sıvı incelemesinde aslında polimorfonükleer hücreler görülmesine karşın bazı vakalarda lenfosit hakimiyeti de gözlenmiştir. Histopatolojik incelemede plevra genellikle tamamen normal görülmektedir. Daha nadir de olsa vaskülit ve amiloidoz da akciğerlerde tespit edilmiştir (94-95). Plevral sıvı örnekleri atak döneminde eksüda vasfındadır. Atak esnasında ilk 48 saatlik sürede diğer semptomlar tamamen yok olmaktadır (91-92).

Atak esnasında plörit saptandığında, 7 güne kadar devam edebilir ve perikardit de plevrite eşlik edebilmektedir (96). AAA hastalarının %0,5'inde, rekürren perikardit atakları ve retrosternal ağrı görülmektedir. Perikardit atakları, konstriktif perikardite veya kardiyak tamponada nadiren de olsa neden olabilmektedir (85-92-95).

Eklem bulguları (Artrit/Artralji)

AAA hastalığının atak periyotlarına bakıldığında eklem bulgusu olarak artralji, artritlen daha fazla görülmektedir. Çocukluktan başlayan bir ağrı çeşididir de diyebiliriz. Yüksek ateşe bağlı olarak gelişen ve ilk 48 saatlik süre zarfında beraberinde etkisini sürdüren artralji, çoğu zaman alt ekstremitenin büyük eklemlerinde (diz, kalça ve ayak bileği) belirtiler göstermektedir. Eklem şikayetlerinin atağın başladığı ilk 24-48 saatte tavan yaptığı ve sonrasında hızlıca kendiliğinden düzeldiği gözlemlenmiştir. Ataklar 1-4 hafta sürebilmektedir.

AAA' da semptomların çoğunlukla 72 saat içinde kendiliğinden etkisi geçmeye başlamasına rağmen eklem tutulumu birkaç ay devam edebilmektedir (97). Akut artrit atakları hastaların %95' inde görülmekteyken, %5'inde kronik artrit eşlik edebilir (98). AAA hastalarında eklem bulguları olanlarda, eklem bulguları olmayanlara nazaran üç kat daha fazla amiloidoz riski olduğu gösterilmiştir (91-98).

Hastalardan alınarak analiz edilen sinovyal sıvı, tipik olarak pürülan, yoğun ve sterildir; sıvıda bulunan polimorf nüveli lökosit sayısı milimetre küpte 200-100.000 arasında değişebilmektedir (99). Bu yüksek olabilen polimorfnüveli lökosit sayısı sebebiyle bazı hastalar kazara septik artrit tanısı alabilirler (100). Eklemlerde erozyon görülmesi rekürren artrit ataklarına rağmen beklenmez (101).

Artrit seyrinde AAA' ya bağlı tanımlanmış üç alt grup söz konusudur. Birinci grup (%75); asimetrik, non destrüktif artrit ile gider ve etkilediği bir ya da iki eklemden hızlı başlangıçlı efüzyon meydana getirir, genel olarak diz ve ayak bileği eklemlerini etkiler ve sekelsiz iyileşir. İkinci grup (%2-5); kronik destrüktif artrit ile seyreder, sıklıkla diz ve az da olsa sakroiliak eklemi tutar, HLA-B27 negatiftir. Üçüncü grup ise gezici poliartiküler eklem tutulumu ile seyreden gruptur ve bu hastalara kazara Romatoid Artrit tanısı konulabilir (102).

Hastaların atak esnasında artrit olmasıyla yaş arasındaki ilişki incelenmiş olup Tablo 7'ye göre, artrit ile yaş değişkeni arasında ($p<0,05$) istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Buna bakılarak, artrit olan hastaların yaşı daha ileridir denilebilmektedir (86).

Tablo 7. Mann-Whitney U Testi Sonuçları-Artrit ve Yaş Arasındaki İlişki

	Artrit Yok		Artrit Var		P Değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	39,03	12,86	37,26	12,69	0,037

AAA hastalarının atak sırasında artralji varlığı ile yaş arasındaki ilişki incelenmiş olup Tablo 8'e bakıldığında, artralji ile yaş değişkeni arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak belirgin farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bakılarak, artraljisi olanların yaşı yüksektir denilebilmektedir (86).

Tablo 8. Mann-Whitney U Testi Sonuçları- Artralji ve Yaş Arasındaki İlişki

	Artralji Yok		Artralji Var		P Değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	38,27	12,86	33,71	11,04	0,003

Kas ağrıları (Miyalji)

Miyalji, AAA hastalarında üst ve alt ekstremitte artritiyle ilişkili olabilen ve nadiren tek başında görülebilen bir ağrı türüdür (91).

Miyalji, atak süresince artritle ilişkili olarak kol ve bacaklarda belirti gösterebilir. Nadiren tek belirti olarak görülmektedir ve üç haftadan uzun sürebilir (102). Kas tutulum tiplerini sıralayacak olursak; kolşisin tedavisine bağlı kas ağrısı, atağa bağlı kas ağrısı, uzamış febril miyalji nedeniyle oluşan kas ağrısı, egzersiz ile ilişkili kas ağrısı ve fibromiyaljiye bağlı kas ağrılarından oluşmaktadır (9-103).

AAA için tipik olan, egzersizle bağlantılı kas ağrılarıdır. Bundan kaynaklı ağrılara sahip çocuklarda özellikle alt ekstremitte kaslarında etkilidir. Tipik atakların dışında süreç içinde epizodik etkisi göstermeyen ve kolşisin profilaksisi ile önüne geçilemeyen, ortalama iki ile üç gün süren bir durumdur. Çoğunlukla dinlendirme ya da steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar yardımıyla düzeltilmektedir (94-103).

Kolşisinle bağlantılı miyopatinin görülme sıklığı siklosporin kullananlarda ve renal yetmezliği olan hastalarda daha yüksektir (9). Bu hususlar göz önünde bulundurulduğunda kas enzim seviyelerinde yükselme, elektromiyografik (EMG) incelemede miyopatik tutulum bulguları, proksimal kaslarda zayıflık ve kas fibrillerinin histopatolojik incelemesinde otofajik vakuollere sıklıkla rastlanmaktadır (104). Klinik ve laboratuvar bulguları, kolşisin dozunun azaltılması ya da kesilmesiyle sıklıkla üç-dört hafta içinde geriler (105).

AAA' da en az rastlanan bulgu uzamış febril miyaljidir fakat önemli bir bulgudur; bu tür miyaljinin devam süresi beş gün olmakla beraber, sekiz haftaya kadar da sürebilmektedir (106-107). Bunların sonucunda ciddi kas hassasiyeti ve ağrıları gözlemlenebilir. Uzamış febril miyalji çoğunlukla alt ekstremitede ve sıklıkla bilateral olup ateş, hipergamaglobulinemi, normal kas enzim markerları, elektromiyografide (EMG) nonspesifik inflamatuvar miyopatik değişikliklerin gözlemlendiği bir durumdur. Yüksek doz steroid tedavisi, tedavinin yarıda bırakılması sonucunda uygulanması gerekir fakat bu tedavi sürecini uzatan bir durumdur (108).

Atak esnasında myalji olan hastaların yaş dağılımına bakıldığında Tablo 7' ye göre, miyalji durumu ile yaş değişkeni arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, miyalji olan hastaların yaşı daha ileridir yorumu yapılabilmektedir.

Erizipel Benzeri Eritem ve Cilt Bulguları

AAA' da en belirgin rastlanan cilt semptomu erizipel benzeri eritemdir. Türklerde %20,9 sıklığında saptanmıştır. Ciltten hafif kabarık döküntüler, tek taraflı görülen pembe- morluklar, tibianın ekstensör yüzünde ve ayak sırtında eritemli, şişlik, ısı artışı olan, deriden kabarık ve dokunmakla ağrılı lezyonlar mevcuttur (98). Semptomlar 48-72 saat süre zarfında son bulmaya başlar (109). Bu lezyonlar genellikle ayak bileği artrit ile beraberinde gerçekleşir. Erizipel benzeri eritem dışında purpura, makülopapüler döküntü, cilt altı nodül ve ürtiker de görülebilmektedir (109).

Psikiyatrik Bulgular

AAA; kronik bir hastalık olması, akut alevlenmeler ile seyretmesi nedeniyle hastaların günlük hayatını devam ettirmesinde zorluklar ile karşı karşıya kalmasına neden olabilmektedir (110-111). AAA hastalığının tekrara tabi ataklarla progresyon göstermesi, tanının erken yaşta konulması bir ömür devam edecek olan tedavinin basamaklarının oluşturmaktadır. Düzenli doktor kontrolleri ve bu kontroller nedeni ile günlük yaşamdaki meydana gelen aksaklıklar, çocukların eğitimlerindeki aksaklık, sosyal hayatta fiziksel ve psikolojik durumunu büyük oranda etkilemektedir. Bu bağlamda Değer ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarına göre; AAA hastalarının kontrol grubundaki hastalara nazaran depresyona yatkınlığının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (16).

Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA teşhisi konulan hastalarda yaşam kalitesi kısa form-36 ile değerlendirilmiş olup incelemelere 100 AAA tanılı hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Fiziksel, sosyal ve mental sağlık, fiziksel rol kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması, ağrı ve genel sağlık parametrelerinde; hasta grubunda kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında kayda değer şekilde bir düşüklük tespit edilmiştir (112). İş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma, atak geçirme korkusu AAA hastalarında anksiyete ve depresyonu tetikleyebilir. AAA ve migren hastaları ayrı ayrı çalışmalarda depresyon açısından değerlendirilmiş olup sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grupta anlamlı yüksek saptanmıştır (113-114).

Amiloidoz

AAA'da en önemli, en ciddi komplikasyon ve prognozdeki en önemli belirleyici amiloidozdur. Fakat diğer komplikasyonlardan farklı olarak; amiloidoz önlenabilmektedir. Hastalığa sekonder gelişen amiloidozda proteinin sentez yeri karaciğerdir. Dalak, karaciğer ve böbrekte birikim göstermektedir. Eklemde, sinir sisteminde, testis, tiroid bezi ve adrenal bezlerde de birikebilir. Böbrekte amiloid birikimi; ağır proteinüri, nefrotik sendromun gözlemlenmesi ve sonucunda böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (115).

Prognozu belirleyen en önemli komplikasyon amiloidozdur. Özellikle, tedavi altına alınmamış AAA hastalarında görülmektedir. Renal amiloidozda erken bulgu olarak mikroalbüminüri sayılabilir. Son dönem böbrek yetmezliğine yol açan ilerleyici nefropati, ağır proteinüri olarak kendini göstermektedir. AAA' da ilk ve tek belirti olarak amiloidoz görülebilir.

Amiloidoz tespit edilen AAA hastalarında atakların başlama yaşının amiloidoz olmayan hastalara göre daha erken olduğu tespit edilmiştir (116). Hastalığın başlangıcı ve tanı arasındaki sürenin uzaması amiloidoz gelişim ihtimalini arttırmaktadır.

Amiloidoz prevalansı genotip, etnik köken ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. AAA tanısı alan bütün hastalarda takip süresince düzenli olarak tam idrar tahlili görülmeli, ataklar arası dönemde proteinüri saptanması halinde de biyopsi ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Tanı için en sağlıklı ve kesin olan yöntem böbreklerden alınan doku biyopsi örneğidir fakat amiloid birikiminin kanamaya yönelimi arttırması bu yöntemin kullanılabilirliğini sınırlamaktadır. Alternatif biyopsi dokuları rektum, kemik iliği, yağ dokusu ve gingiva olarak çeşitlendirilebilir (9). Kolşisin amiloidoz gelişimini engellemeye

yarayan ve gelişen amiloidozu geriletmede kullanılan gerekli bir tedavi yoludur (117).

Pulmoner amiloidoz saptanan nadir vakalar mevcuttur ve amiloidozda böbrek, kalp, karaciğer, dalak, testis, gastrointestinal sistem, sinir ve eklem, sürrenal bez tutulabilmektedir (115).

Diğer bulgular

AAA hastalığında erizipel benzeri döküntülerin görülme olasılığı %7-40'tır ve çoğunlukla ayak bileği, dorsalis pedis, bacak ekstensör kaslarında görülür. Erizipel tarzı döküntüler çoğunlukla ateş ve hatta bazen artralji ile beraber de görülebilmektedir (91-101). Tek taraflı tutulum sergilemesine rağmen bazı durumlarda çift taraflı tutulum da rastlanmaktadır. Histopatolojik olarak değerlendirilen döküntülerde belirgin bir anormallik saptanmamıştır (118).

Vaskülitin, AAA hastalığı süresince görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. Henoch Schönlein Purpurası (HSP) en sık rastlanan vaskülitik sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Normal popülasyona nazaran AAA hastalığında çokça rastlanmış olan bir vaskülitik sendrom ise; poliarteritis nodoza (PAN)'dır. PAN, çocukluk ve gençlik yıllarında rastlandığı takdirde altta yatan AAA hastalığı varlığı araştırılmalıdır (97-119).

Uzamış febril miyalji de AAA hastalığında görülen bir diğer vaskülitik semptomudur. AAA hastalığına sahip bir kişide uzamış febril miyalji sendromu ilk defa 1994'te tespit edilmiştir ve miyalji, ateş, kas ağrıları ile birlikte görülmekte olan bir hastalıktır. Semptomları karın ağrısı, yüksek ateş, artritis, ishal, paralize edici miyalji, geçici vaskülitik döküntü gibi şekillerde görülür (120-121). Elektromyografi ile kas biyopsisi normaldir ve genellikle eklem bulgusu saptanmaz. Hipergamaglobülinemi önemli laboratuvar bulgularından biridir (97). Kortikosteroidler ile tedavi edilmediği takdirde 6 haftaya kadar devam edebilmektedir.

Miyalji, atak devam ederken artritis ile bağlantılı olarak kol ve bacaklarda etkisini hissettirebilir. Çoğu zaman başka belirtilerle birlikte olarak görülür ve 3

haftadan uzun sürebilmektedir. Miyaljinin görülmesinin nedenleri arasında tedavi süresince kullanılan kolşisinin yan etkisi olarak meydana gelen miyopati sayılabilmektedir. Serum kreatin kinaz (CK) düzeyinde artış ile proksimal kaslarda güçsüzlük görülmektedir ve ilacın kesilmesi sonrası ortalama 25 günde düzelmektedir. Kolşisine bağlı miyopati gelişme riski böbrek yetmezliği görülen hastalarda daha fazladır (104).

Baş ağrısı ve diğer belirtilen ataklar ile birlikte görülen semptomlardan biri de nörolojik tutulumdur. Psödötümör serebri, optik nörit ve rekürren aseptik menenjit de nadiren görülebilmektedir (122). AAA hastalarında nörolojik tutulum sık rastlanmasa da bazı hastalarda diğer atak belirtileri ile beraber görülebilmektedir (123). AAA hastalarına yönelik yapılan bir çalışmada pediatrik hastalarda %45 oranında baş ağrısı bulgusu olduğu ortaya konulmuştur. Sık rastlanmamakla beraber aseptik menenjit atakları hastalık süresince görülebilmektedir (124). AAA ve multiple skleroz birlikteliği üzerine araştırmalar da yapılmıştır (125). Topçuoğlu ve arkadaşlarının 1997'de yaptığı bir çalışmada AAA ve MS birlikteliği gösterilmiştir (126). Shinar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MS hastaları incelenmiş ve MEFV gen mutasyonlarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda MEFV gen mutasyonu olan hastaların kliniklerinin daha kötü olduğu rapor edilmiştir (127).

Bir çalışmada, AAA'da ascit gelişen bazı vakalar belirlenmiştir. Bu vakalar incelendiğinde, hastalarda en az bir tane M694V mutasyonu olduğu belirlenmiştir. Kolşisin tedavisi sonrası bazı hastalarda ascit tamamen yok olurken bazı hastalarda ascit miktarının azaldığı fakat tamamen kaybolmadığı belirlenmiştir (128).

1970'li yılların başında, AAA mevcut kadın hastalarda peritonit ataklarına bağlı gelişen peritoneal adezyonların infertilite gelişmesinde etkili olduğu varsayımında bulunulmuştur. Yapılan bazı araştırmalarda infertiliteye sebep olarak ovaryan yetmezlik belirlenmiş olup bu çalışmalar kolşisinin tedavide kullanılmasından önce yapıldığı için overlerin amiloidozunun AAA kapsamında gözlenen kadın hastalarda infertiliteye neden olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi süresince kolşisinin kullanılması ile kadınlarda infertilitenin daha az bulunduğu ortaya çıkmıştır. AAA ile takipli erkek

hastalarda testislerde amiloid birikime bağlı olarak ve daha az sıklıkla kolşisin kullanımı sonrası gelişen azospermiye bağlı infertilite oluşabileceği varsayımlar arasındır (129).

Çocuk ve erişkin bireylerde akut skrotal ataklar görülebilmektedir. Akut skrotal atakların belirtileri kızarıklık, ağrı ve şişlik şeklinde görülmektedir; çoğu zaman tek taraflı meydana gelir (12). Bazı AAA hastalığına sahip kişilerde atopi prevalansının nüfusa göre değişiklik gösterdiği gözlemlenmektedir (130).

AAA ve diğer bazı romatolojik hastalıkların birlikteliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının bir çalışmasında AAA ve ankilozan spondilit tanılı hastaların %93,7'sinde MEFV gen mutasyonun mevcut olduğu ve bu hastaların %31'inde homozigot MEFV mutasyonu olduğu belirtilmiştir (131).

Çınar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ankilozan spondilit olan hastaların %23'ünde MEFV geni taşıyıcılığı olduğu bildirilmiştir (132). Akkoç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ankilozan spondilit hastalarında AAA gen sıklığı ve taşıyıcılık oranına bakılmış ve sırası ile bu oranların %7,3 ve %12,9 olduğu gösterilmiştir (133).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA ve ankilozan spondilit olan hastaların %55,2'sinin kadın olduğu ortaya koyulmuştur. Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kadın hastaların görülme oranı %53 olarak bildirilmiştir (134-135)

Koca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre RA tanısı olan hastaların hastalık şiddeti MEFV mutasyonu olan ve olmayan hastalar olarak karşılaştırılmış ve MEFV mutasyonu olan hastaların hastalık şiddeti daha yüksek bulunmuştur (136). Rabinovich ve arkadaşları RA tanılı hastaları incelemişler ve tıpkı Koca ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi RA ve AAA birlikteliği olan hastaların hastalığının daha şiddetli geçtiğini göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmalarında AAA tanılı kadınlarda RA gelişme riskinin de artmış olduğunu belirtmişlerdir (137).

2000 yılında Touitou ve arkadaşları yaptığı çalışmada Behçet hastalığında MEFV mutasyon sıklığının arttığını belirtmişlerdir (138). İmirzalıoğlu ve arkadaşları Behçet hastalığı bulunan hastalarda AAA gen

mutasyon çeşitliliğini incelemiş ve M694V, E148Q, M680I mutasyon sıklığının daha fazla olduğunu saptayıp bu mutasyonların Behçet hastalığı patogeneğinde rol aldığını öne sürmüşlerdir (139).

Espinosa ve arkadaşlarının İspanya’da yaptığı çalışmada 50 hasta incelenmiş ve AAA ile Behçet hastalığının ilişkisiz olduğu öne sürülmüştür. Daha önceki çalışmalarda MEFV gen mutasyonu ile Behçet hastalığı arasındaki bağlantının olması ise hastaların aynı etnik gruptan geliyor olmasına bağlanmıştır (140).

Tanaka ve arkadaşları; tekrarlayan ateş ve artrit semptomları ile gelen bir hastanın ağız kuruluğunun olması, Schimer testinde göz kuruluğunun olması, ANA ve anti sentromer antikor pozitif olması, CRP ve sedimantasyon yüksekliği olması nedeni ile hastaya Sistemik Skleroz (SS) tanısı koymuşlardır. Hastaya ilk etapta steroid tedavisi başlamışlardır. Hastadan aynı zamanda MEFV gen mutasyonu da göndermişler ve 10. ekzonda homozigot mutasyon olduğunu görmüşlerdir. Bunun neticesinde hastaya kolşisin başlanmış ve kolşisin tedavisine çok iyi yanıt alınmıştır. Hastanın kliniği düzelmiş, AFR regresyonu saptanmıştır. Bu veriler neticesinde hastanın hem SS hem de AAA olduğunu belirtmişlerdir. Böylelikle AAA’da olan otoinflamasyonun SS’e neden olabileceği düşünülebilir çıkarımında bulunulmuştur (141). Benzer bir çalışmayı Ayçiçek ve arkadaşları da yapmıştır. Bu çalışmada da ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı olan hastada ağız ve göz kuruluğu olması, ANA, anti sentromer antikor pozitif olması nedeni ile SS’den şüphe edilmiş ve hastaya hidroklorokin başlanmış. Ailesinde AAA öyküsü olan hastadan MEFV gen mutasyonu da istenmiş ve homozigot mutasyon saptanmış. Kolşisin tedavisi başlanmış. Hasta tedavilerden fayda görmüş. Bu çalışmalar sonrasında AAA ve SS birlikteğinin akılda tutulması gerektiğini belirtmişlerdir.

Kobak ve arkadaşları ise bir AAA hastasında el bileği gibi küçük eklemleri tutan kalıcı artrit saptamışlardır. Bu durum AAA’da çok da sık olmayan bir durum olduğu için sonrasında bu şekilde artrit tablosu olan hastalardan diğer romatolojik hastalıklar araştırılmıştır. Bu durumdan yola çıkarak AAA tanılı hastaların küçük eklem tutulumu varsa bu durumun ön

planda AAA'ya bağılı olmayacağı ve diğler romatolojik hastalıkları ayırıcı tanılar olarak düşünmek gerektiğini vurgulamışlardır (142).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

İnflamasyonun artması ile Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR), haptoglobulin, C-Reaktif Protein (CRP), Serum Amiloid A (SAA), fibrinojen yüksekliğı ve beraberinde lökositoz görülebilmektedir ancak AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar bulgusu mevcut olmamakla beraber akut faz reaktanlarında artış gözlemlenmektedir (98-143). Ataksız periyotlarda AAA hastaları için lipoprotein ve serum homosistein konsantrasyonlarında çoğunlukla artış gözlemlenmiştir. (94).

C-Reaktif Protein (CRP) yükselmesi, atak süresince birkaç saat sürmektedir ve genellikle 2-3 gün içerisinde en yüksek noktada gözlenmlenebilmektedir. ESR'de inflamasyona sekonder olarak artan plazma proteinlerinden dolayı yükselme gözlemlenmektedir ve AAA hastalarında yüksekliğın görülme oranı %90'dır (144). AAA ataklarında; hiperfibrinojenemi görülme olasılığı %60, lökositoz görülme oranı %50'dir.

Lachmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA ataklarında hastaların SAA ve CRP değerleri yüksek bulunmuştur (145). Hastaların asemptomatik olduğı dönemde de SAA ve CRP değerlerinin yüksek olduğı gözlenmiş ve bu durumu AAA'nın neden olduğı subklinik inflamasyona bağlamışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada MEFV gen mutasyonu homozigot olan bireylerin CRP değerleri daha yüksek bulunmuştur (145).

Yavuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalar hastalık şiddetine göre gruplandırılmış ve orta -ağır şiddetli hastalık grubunun sedimentasyon değeri hafif şiddetli hastalık grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Hastalık aktivasyonu ve sedimentasyon ile CRP arasındaki ilişkiye bakılmış ve anlamlı fark bulunmuştur (48).

Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA'lı hastaların atak dönemi ve atak dışı dönemlerinde sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve WBC değerleri karşılaştırılmıştır. Sedimentasyon, CRP ve fibrinojen akut atakta

sağlıklı döneme göre daha yüksek bulunmuştur. WBC ise atak ve atak dışı dönemde benzer olarak saptanmıştır (146).

Başaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 160 pediatrik AAA hastası (atak anında 70 hasta ile en az 2 haftadır ataksız dönemde 90 hasta) ve 74 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş; bu gruplar arasında nötrofil lenfosit oranı (NLO) karşılaştırılmıştır. Çıkan sonuçlarda hasta grubunda atak döneminde bakılan NLO, ataksız dönemde bakılan NLO'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmasına rağmen, ataksız dönemde bakılan NLO ile sağlıklı kontrol grubu ilişkilendirildiğinde istatistiksel olarak kayda değer bir farklılığa rastlanmamıştır (147). Bir başka çalışmada da kolşisin tedavisi altındaki 79 yetişkin AAA hastası (26 atak sırasında, 53 ataksız dönemde) ile 36 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında NLO yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde atak geçirilen dönemde, atak semptomunun görülmediği dönemdekinden daha yüksek bulunmuş ancak ataksız dönem ile sağlıklı kontrol grubu arasında NLO açısından istatistiksel belirli bir fark bulunamamıştır (148).

Renal amiloidoz; hastalığın ataklar arası dönemlerinde proteinüri varlığı ile belirlenebilir. İdrarda hematüri de olabilmektedir. Proteinürinin tespiti için tüm hastalara tam idrar tahlili yapılması önerilir (149). Kolşisin kullanan hastalarda bu oran daha az seviyede olacağı için amiloidoz dışı sebepler de mutlaka göz önünde tutulmalıdır (9).

Atak esnasında hafif yükselen direkt ve indirekt bilirubin seviyeleri, %25 oranda ve geçici olarak gözlemlenmiştir. Gaytada gizli kan saptaması AAA hastalarında yaklaşık %50 oranda tespit edilmiştir.

2.1.8. Tanı

AAA hastalığının spesifik bir tanı koyma şekli olmadığı için, aile bireylerinde AAA öyküsüne bakılır ayrıca klinik araştırmalar ve geçirilen ataklar, atak sonrası iyileşme süreci, AFR değerlendirmesi ile herediter periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi ve kolşisin tedavisindeki sonuca bakılması ile AAA tanısı belirlenir. Bu tanı MEFV gen mutasyonu ile analiz edilir

(11). Ailesinde AAA teşhisi saptanmış biri varsa eğer ön tanı kuvvetlenmiş olur ve buna bakılarak AAA gen testi yapılabilir. Genetik sonucu negatif veya taşıyıcı olarak gelen fakat belirgin AAA atak belirtileri veren kişiye, aile bireylerinin geçmişinde hastalığa sahip olan hastalara kolşisin tedavisi verilir. Tedaviden fayda görmesi durumunda, hastada negatif genetiğe rağmen AAA tanısı kuvvetle muhtemel mevcut kabul edilir (2).

Sohar tarafından ilk kez 1967 yılında, Tel Hashomer tarafından daha sonra; serözitin ve ateş ataklarının oluşum varlığı, amiloidoz gelişimi ve kolşisin tedavisine alınan yanıt göz önüne alınarak tanı kriterleri geliştirilmiştir. AAA tanısı için en çok kullanılan kriter Tel Hashomer kriterleridir (Tablo 9).

Tablo 9. Tel Hashomer Tanı Kriterleri

Tel Hashomer Kriterleri
Majör Kriterler • Poliserozit ile beraber seyreden tekrarlayan ateş atakları • Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz • Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler • Yineleyen ateş atakları • Erizipel benzeri döküntü • Birinci derece akrabada Ailesel Akdeniz Ateşi varlığı
Kesin Tanı: İki Major veya Bir Major + İki Minör Kriter Olası Tanı: Bir Major + Bir Minör Kriter

1967 senesinde İsrail’de bulunan Tel Hashomer Hastanesi uzmanlarınca AAA geni keşfedilmeden kısa süre önce tanı kriterleri oluşturmuştur. Yetişkin AAA hastaları için günümüzde bu kriterler kullanılmaktadır. Yukardaki tabloda belirtildiği üzere (Tablo 9) (150); uygun laboratuvar ve klinik bulguların varlığı, belirli etnik gruplardan olma ve kolşisine verilen tepki ile başka nedenlerle ilişkili olmayan AAA tipi amiloidozun tespiti, ataklar arası dönemde hastaların tamamen normal seyrinin tespiti tanı için önemli detaylardandır. Tel Hashomer kriterlerinin yanı sıra 1998 yılında Avi Livneh ve arkadaşlarının oluşturduğu farklı bir kriter de Tablo 10’da belirtilmiştir (109).

Yalçinkaya ve arkadaşları ise, 2009 yılında AAA hastası Türk çocukların ağrı şiddetini ve yerini tespit etmekte zorlandıklarını, genellikle göğüs ağrılarının tek taraflı oluşmadığını, bazı hastaların ataklarının 6 saat kadar kısa sürdüğünü ve hastaların %20'sinde ateş olmadığını saptamışlar ve bu durumlarda Tel Hashomer kriterlerinin çocuklarda yetersiz olduğunu düşünmüşlerdir (151). Ayrıca çalışmaları, Türk çocuklarına yönelik yapıldığı için Tel Hashomer kriterlerinin destekleyicilerinden olan apendektomi hikayesi ve anne-baba arasında akrabalık durumunun Türk toplumunda sık olması nedeni ile kontrol grubunda da kriterlerin fazlasıyla karşılanmış olduğu ve bu yüzden kriterlerin özgüllüğünün azaldığı görülmüştür. Bunun üzerine AAA olan Türk çocuklarına yönelik yeni bir kriter sistemi geliştirmişlerdir. Tel Hashomer ve Livneh ölçütlerine kıyasla çocuk olgularda tanıda kullanılabilirliği yüksek olan bu yeni sisteme Ankara Ölçütleri ismini vermişlerdir.

AAA'nın geç başlangıcı durumunda, aile ve etnik hikayeleri olmayan hastaların atipik klinik semptomlar göstermesi sonucunda gelişen, tanı açısından şüpheli durumlar AAA genetik analizi sayesinde ortadan kaldırılmaktadır. Ancak kolşisin kullanımı sonucunda bazı hastalarda gen mutasyonunda negatif sonuç saptanabilmektedir (152).

Laboratuvar tespitleri hastalığa ilişkin kapsam dışı kalmaktadır. Bu sebeple tanı için laboratuvar testleri ile kesin bir hüküm vermek doğru olmaz. Fakat değerlerin yüksek olması AAA tanısını destekler niteliktedir. Gaitada gizli kanın pozitifliği, idrar incelemesinde hafif hematüri, SAA, CRP, akut atak sırasında lökosit sayısı, fibrinojen ve eritrosit sedimentasyon hızında artış söz konusu olabilmektedir. En duyarlı göstergeler CRP ve SAA' dır, ancak serum fibrinojen düzeylerindeki artışın AAA için çok tipik olduğu düşünülmektedir (153).

Livneh kriterlerinde; üç veya daha fazla tekrarlayan atak, 38°C ve üzeri görülen rektal ateş ve 12 saat ile üç gün arasında devam eden atak tipik atak olarak adlandırılır.

Ateşin 38°C' den düşük olduğu, tipik ataktan daha uzun veya kısa süren yani 6 saatten uzun 7 günden kısa olan, lokalize karın ağrısı olan, peritonit

bulgusu olmayan, kalça, diz ve ayak bileğinden başka yerde artrit bulgusu olan ataklara inkomplet atak denilmektedir.

Tablo 10. Livneh Kriterleri (119)

<u>Major Kriterler</u> • Yaygın Peritonit • Plörit/Perikardit • Monoartrit • Tek Başına Ateş • İnkomplet Abdominal Ataklar	<u>Minor Kriterler</u> • İnkomplet Göğüs Ağrısı Atakları • İnkomplet Eklem Ağrısı • Yorgunluk Sonrası Bacak Ağrısı • Kolşisine İyi Yanıt
<u>Destekleyici Kriterler</u> • Aile Öyküsü • Uygun Etnik Köken • Hastalık Başlangıç Yaşının <20 Olması • Yatak İstirahati Gerektirecek Kadar Ağır Olması • Kendiliğinden Düzelmeleri • Belirtisiz Dönemler Olması • Beyaz Küre Sayımı, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, Serum Amiloid A, Fibrinojen Testlerinden Birkaçında Geçici Enflamatuvar Yanıt Bulgularının Olması • Epizodik Proteinüri/Hematüri • Patolojik Olarak Doğrulanamayan Apandisit Öyküsü	

Tablo 11. Tipik – İnkomplet Atak Ayrımı

<u>Tipik Ataklar</u> • Tekrarlayıcı • 38°C ve Üzeri Ateş • Kısa Süreli Nöbetler	<u>İnkomplet Ataklar</u> • Tekrarlayıcı • <38°C Ateş • Klasik Nöbetten Daha Uzun/Kısa Nöbetler • Abdominal Ataklar Esnasında Peritonit Bulgularının Olmaması • Lokalize Abdominal Atak • Tipik Olmayan Lokalizasyonlarda Artrit
---	---

Kesin tanı için gerekli şartlar; bir veya daha fazla majör kriter ya da en az iki minör kriter ya da bir minöre ek olarak beş destekleyici kriter veya bir minör kriterin yanı sıra en az dört destekleyici kriter barındırmalıdır.

Tablo 12. Yalçinkaya ve Arkadaşlarının Önerdiği AAA Tanı Kriterleri

Ateş	≥38°C, 6-72 saat süren, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat süren, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat süren, ≥3 atak
AAA aile öyküsü	
≥2 kriterin sağlanması ile tanı konur	

Belirli özelliklerin ortaya çıkışı ve etnik köken ile uyumun sağlanması halinde tanının koyulması söz konusudur. Hastalarda klinik belirtilerin olması ancak ailesel geçmişin bilinmezliği ve hastalığa yatkınlığı görülmeyen etnik köken durumlarında genetik test sayesinde tanı koyulması sağlanmaktadır (83).

MEFV geninde herhangi iki mutasyon saptanması halinde kesin tanı koyulabilmektedir. Fakat genellikle merkezlerde sık rastlanan mutasyonların taraması yapılmaktadır. Klinik tablodaki belirtilerin AAA'ya ilişkin olduğu düşünülen durumlarda hastada mutasyon saptanmasa bile kesin tanı konulur ve tedavi süreci başlatılır. Kliniğinde şüphe bulunması halinde de herhangi iki mutasyonun varlığı halinde de tedavi süreci başlamaktadır (7). Tüm bunlara bakıldığında; genetik ve diğer tanı kriterlerinde AAA lehine güçlü sabit bir fikir bulunmayan kişilerde bile hastalık göz ardı edilemez (12).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Birçok hastalık ile karıştırılmakta olan AAA'nın karıştırılmasının nedeni genellikle laboratuvar ve klinik bulguların benzeşmesidir. Bu durumda tanı koymada ve tedavide gecikmeler meydana gelmektedir. Tipik belirtilere sahip hastada teşhisin konulması daha basittir. Düzenli ateş semptomları belirti ilkelerinin dışında tutulmalıdır (7-154).

Atak semptomlarının sergilendiği esnada başvurmuş olan hastalarda karın ağrısı, ateş, lökositoz, akut batın/ akut apandisit, fizik muayenede batında defans/rebound gibi durumların görülmesi olasılıklar dahilindedir. Hastalara apendektomi ve laparotomi yapılabilir. Bunun yanı sıra karın ağrısı semptomundan dolayı gastrointestinal sistemin enfeksiyöz hastalıkları ve irritabl bağırsak sendromu ayırıcı tanıları arasındadır (155).

ARA (Akut Romatizmal Ateş), İmmunoglobulin-A vaskülit, PAN (Poliarteritis Nodosa), JİA (Juvenil İdiopatik Artrit) ve SLE (Sistemik Lupus Eritematosus), artrit sebebi ile başvurmuş hastalarda tanı koyarken ayırıcı tanıya yer almakta olan romatolojik hastalıklardır. Bununla birlikte ateşle beraber görülmekte olan artrit, septik artrit tanısını da ihtimaller arasına dahil etmektedir (38-156).

Tekrarlayan ateş semptomu da ayırıcı tanıları oluşturan semptomlar arasında yer almaktadır. Bu semptomun görülebileceği bazı durumlar; Hiper İmmunoglobulin-D sendromu, TNF-reseptörü ilişkili periyodik sendrom ve periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, adenopati sendromudur (PFAPA) (38-155).

Çocukluk çağındaki AAA hastalarında artrit yalnızca juvenil idiyopatik artrit, eklem romatizması, sistemik lupus eritematosus gibi şekillerde karşılaşılabılır. Abdominal ağrı periyodlarının şiddeti akut batına çok benzer şekilde prezente olabilir; özellikle posterior peritonu tutması halinde renal kolik, akut pelvik inflamatuvar hastalık düşünülebilir. Buna bakılarak ailesel periyodik ateş sendromlarından ayırıcı tanı yapmakta fayda görülmektedir (157-158).

Tablo 13. Ailesel Periyodik Ateş Sendromları (159)

	HIDS	PFAPA	FCU/MWS	AAA	TRAPS
Başlangıç yaşı	Bebeklik	Okul öncesi	Neonatal Bebeklik	Çocukluk çağı	Değişken
Kalıtım	OR		OD	OR	OD
Gen	MVK		Pyrin	MEFV	TNFRSF1A
Atakların süresi	3-5 gün	3-6 gün	<24 saat	12-72 saat	Günler Haftalar
Ataklar arası süre	Haftalar Aylar	3-6 hafta	Değişken	Haftalar Aylar	Haftalar Aylar
İshal	+	+		+	
İdrar					MVS' de sağlıklı
Kusma	+	+		+	
Karın ağrısı	+	++			+
Plörit		+			++
Peritonit		++			+
Döküntü	++ (değişken)		++(ürtiker)	Erizipel benzeri	++ (gezici)
Eklem tutulumu	Artralji- oligoartrit	Artralji	Artralji	Monoartrit	Artralji
Mukozal tutulum	Aftöz ülser	Aftöz ülser, farenjit			
Myalji	Nadir		+	Nadir	++
Baş ağrısı	+	+	+		++
Spelenomegali	+				+
Lenfadenopati	++	++			+
Amiloidoz			FCU+ MWS++	+	+
Faydalı testler	Serum IgD ve IgA' da ↑			Kolşisine yanıt	Serum soluble TNFRSF1A

Özellikle PAN, IgA vaskülit ve Behçet hastalığı gibi vaskülitlerde görülebilen ciddi karın ağrısı belirtileri sonucunda; bu hastalıklar AAA atağı ile karışabilir. SLE (Sistemik lupus eritematozus), RA (romatoid artrit) gibi sistemik romatizmal hastalıklar; ateş, artrit, serozit gibi AAA ile ortak klinik bulgulara sebep olması nedeniyle AAA ayırıcı tanısını kapsamaktadır (90). HSP, PAN, Behçet hastalığı gibi ayırıcı tanı yapılması gereken hastalıkların haricinde, vaskülitler sağlıklı popülasyona göre AAA hastalarında normalden daha sık görülmektedir. Buna benzer olarak, AAA hastaları ve birinci derece yakınları arasında spondiloartrit prevalansı da artmıştır (160-161).

Ayırıcı tanının en önemli hastalık şeması periyodik ateş sendromlarıdır.

Tablo 14. AAA Ayırıcı Tanısındaki Hastalıklar

Ateş ve Karın Ağrılı Ataklar
Pyelonefrit İdrar Yolu Enfeksiyonları Pankreatit Kolesistit Pelvik İnflamatuvar Hastalık Kronik Divetikulit/ Apandisit HIDS (Hiperimmunglobulin D Sendromu) Behçet Hastalığı
Ateşsiz Karın Ağrılı Ataklar
Kolelitiazis Ovulasyon / Menstürasyon Abdominal Epilepsi Porfiri Abdominal Anjina Nefrolitiazis Peptik Ülser Orak Hücreli Anemi Hereditör Anjiyoödem
Sadece Ateşli Ataklar
Malarya Lenfoma PFAPA Siklik Nötropeni Alerjik Reaksiyon Crohn Hastalığı
Göğüs Ağrılı Ataklar
Plöropnömoni Rekürren Pulmoner Emboli Rekürren Benign Perikardit Otoimmün Plöroperikardit İnfeksiyöz Plöroperikardit
Eklem Atakları
Behçet Hastalığı Gut Menisküs Patolojileri Reiter Sendromu Sarkoidoz Septik Artrit Juvenil İdiopatik Artrit
Skrotal Ataklar
Orşit/Epididimit Testis Torsiyonu Behçet Hastalığı

Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu

TRAPS (Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu). Süper aile tip 1A' da (TNFRS1A) mutasyon sonucunda tümör nekrozis faktör reseptör oluşması ile OD kalıtım gösteren bir hastalıktır. TNFRS1A mutasyonları birçok toplumda gözlemlenmektedir ancak ilk olarak İrlandalı ailelerde tanımlanmıştır. TRAPS'ta AAA ataklarına benzer ataklar görülmektedir. 1 hafta ile 3-4 haftaya kadar atak süresinin uzamasına ilişkin veriler bulunmaktadır. TRAPS'ta sık görülen bulgular; karın ağrısı, ciddi kas ağrıları, ateş ve migratuar döküntülerdir. Ataklara; artrit, göğüs ağrısı, periorbital ödem ve konjunktivit eşlik edebilmektedir. Amiloidoz gelişme sıklığı yaklaşık %10'dur. Atak şiddeti, atak başlangıcında kortikosteroid verilmesi ile azaltılmaktadır. Asıl tedavide IL-1 ya da TNF- α antagonistleri kullanılmaktadır (5-161).

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit Sendromu

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (PFAPA) Sendromu; sıklıkla aylık aralıklarla, periyodik olarak tekrarlayan, 3-5 gün süren ateş atakları şeklinde görülmektedir. Ateş beraberinde özellikle tonsillerin üzerinde yerleşimli aftöz stomatit, servikal lenfadenopati ve farenjit görülebilmektedir. Atak esnasında AFR'de belirgin artış gözlemlenmektedir. Ağız içinde görülen oral aftlar belirgin ve ağrılı olmaktadır.

Hiperimmunglobulin D Sendromu/Mevalonat Kinaz (MVK) Eksikliği

HIDS (Hiperimmunglobulin D Sendromu) ve MVK (Mevalonat kinaz eksikliği); OR geçiş gösteren bir OİH'dir. Serum IgD düzeyi genellikle 100 IU/ml üzerindedir. Mevalonat kinaz enzim aktivitesi; mevalonat kinaz genindeki mutasyonlar sonucunda azalmaktadır. Ataklar AAA ataklarından daha uzun süre devam etmekte ve sıklıkla 1 hafta içinde son bulmaktadır. Ateş, peritonitin eşlik etmediği karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal şeklinde atak belirtileri görülmektedir. Yaygın makülopapüler döküntü, simetrik oligoartrit ve servikal lenfadenopati bazı durumlarda saptanabilmektedir. Travma, stres ve enfeksiyonların atakları tetiklediği belirtilmiştir. Yaşa bağlı olarak HIDS/MVK sıklığında azalma görülmektedir. Amilodiaz seyrek gelişmekle beraber,

prognoz genellikle iyi seyreder. Ataklar kolşisin tedavisine yanıt vermez; tedavide NSAİİ, kortikosteroidler, IL-1 antagonistleri kullanılabilir (162-163).

Kriopyrin ilişkili Periyodik Sendrom

CAPS (Kriopyrin ilişkili periyodik sendrom), kriopyrini kodlayan NLRP3/CIAS1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Klinik şiddeti hafiften ağıra doğru olan 3 farklı tabloda görülebilmektedir: ailesel soğuk ürtiker tip 1 (FCAS1), MWS (Muckle-Wells sendromu) ve CINCA (kronik infantil nörolojik kutanöz artropati sendromu).

Klinik belirtileri tekrarlayan ürtikeryal döküntü olarak gerçekleşir. FCAS1'de ürtikeryal cilt döküntüsü maruz kalınan soğuktan birkaç saat sonra başlar ve atak 1 günden kısa sürmektedir. MWS'de ateş ve ürtiker ataklarına artrit eşlik edebilir; renal amiloidoz ve sağırılık saptanabilir. CINCA'da bulgular yenidoğan döneminde başlar ve devamında cilt döküntüsü, nörolojik bulgular ve artrit sıklaşır. Patella ve kıkırdaklarda büyüme sonucunda hipertrofi karakteristik olup dismorfik yüz görünümleri mevcuttur. Hastalarda körlük, işitme kaybı ve renal amiloidoz sıktır (163-164).

Tablo 15. AAA Hastalarında Semptomlara Göre Ayırıcı Tanı (7)

Abdominal Atak (Peritonit olan)
Pankreatit Kolesistit Divertikülit Pyelonefrit Apandisit Pelvik İnflamatuvar Hastalık
Abdominal Atak (Peritonit olmayan)
Menstüreal Ağrı İrritabl Bağırsak Sendromu Renal Kolik Peptik Ülser
Göğüs Ağrısı Atakları
Perikardit Plörit Pulmoner Emboli
Eklem Belirtileri
Juvenil İdiopatik Artrit Spondiloartropati Psödogut Gut
Sistemik Hastalıklar
HIDS TRAPS Behçet Hastalığı Erişkin Still Hastalığı Akut İntermittan Porfiri Sistemik Lupus Eritematozus İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
Ateş Atakları
Enfeksiyonlar Lenfoma PFAPA

2.1.10. Tedavi

AAA hastalığının tedavisindeki amaçlar atak sıklığı, süresi, şiddetini en aza indirmek; yaşam kalitesinde artış sağlamak, kronik/subklinik inflamasyonu en aza indirerek uzun dönem komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önlemektir (18). Atakların görülme olasılığı hastalarda değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple her hasta için ayrı tedavi şekli oluşturulmalıdır (152).

Tedavinin en etkili ve eski şekli bir oral yolla kullanılan medikasyon olan kolşisin'dir. Kolşisin; güz çiğdemi olarak adlandırılan bitkinin kökünden elde edilen bir alkaloiddir. Nötrofil kemotaksisini engelleyerek inflamasyonu kontrol altında tuttuğu ve mikrotübül polimerizasyonunu inhibe edildiği düşünülmektedir. Ancak etkisi bakımından kesin bir kanıt bulunmamaktadır. The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) tarafından AAA tanısının koyulması sonrasında tedavi için en kısa zamanda kolşisinin başlanması önerilmektedir (18).

Kolşisinin yeteri miktarda ve düzenli-etkin kullanımı sonucunda hastalarda gözlemlenen atakların %60 ile %75 arasında kontrol altına alındığı tespit edilmiştir. %25 ila %30 arasında olguda ise atak sürelerinde ve şiddetinde azalmalar gözlemlenmektedir. Amiloid birikimine engel olan kolşisin, bunu hem böbrek hem de böbrek dışı organlarda gerçekleştirir. Tedaviye uyumlu kişilerde amiloidoz gelişmesini engeller, proteinüriyi azaltır, hatta proteinürinin kaybolmasını sağlamaktadır. Bu sebeple hastalık süresince amiloidoz gelişen, kronik böbrek yetmezliği görülen, rutin hemodiyalize giren veya renal transplantasyon yapılan kişilerde kolşisin tedavi süreci ömür boyu devam etmektedir (165).

Zemer ve arkadaşları (166), AAA atak sıklık ve şiddeti yanı sıra hastalığa ikincil amiloidoz gelişiminin de kolşisinin günlük kullanımıyla birlikte engellendiğini göstermişlerdir. Hatta amiloidozdan dolayı gelişen proteinürinin de tedavi ile düzeldiğini bildiren bulgular söz konusudur. Kolşisinin asıl etkisi, sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmakta olup tek doz atlanması durumunda bile atak yeniden ortaya çıkabilmektedir.

Kolşisin metafaz esnasında mikrotübülleri inhibe edip, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltarak belirtilerini göstermektedir (2). Metafaz evresinde mikrotübüler sistemi durdurarak monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltmaktadır. Kilo, yaş ve hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak günlük yaklaşık 1-1,5 mg dozda kolşisin tedavisi kullanılır. Kolşisinin başlangıcında ne kadar doz verileceği kesin olmamakla beraber yetişkinlerde 1 mg/gün olarak başlanmaktadır. Beş yaşından küçük çocuklarda $\leq 0,5$ mg/gün, beş ila on yaş arası çocuklarda 0,5-1 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler için

1-1,5 mg/gün dozunda başlanması önerilmektedir (29-92). Yetişkin bireylerde 1,5 mg/gün altındaki dozların atak kontrolünde yeterli gözükse dahi, amiloidozun önlenmesinde yetersiz kalabileceği için kolşisinin en az 1,5 mg/gün dozunda kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Eklem bulguları kolşisine dirençli olabilmektedir. Steroid tedavisi, vaskülit eşlik etmediği süreçte önerilmemektedir (92). Tedavi tek ya da bölünmüş dozlarda verilebilirken, yetişkinlerde 3 mg/gün doza, çocuklarda ise maksimum 2 mg/gün doza kadar çıkılabilmektedir (167). Atak sıklığına ve şiddetine bağlı olarak dozu artırılabilir ve yan etki gözlemlenmesi halinde doz azaltma yapılarak veya doz bölünerek kullanılmaya devam edilebilmektedir.

Dar bir terapötik aralığa sahip olan kolşisinin, amiloidoz saptanması halinde atak sıklığına ve şiddetine bakılmaksızın 2 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda tedavinin takibinde dikkatli olmak gerekir. GFR <10 ml/dk olan hastalarda dozun %50 azaltılması önerilmektedir (165).

Kolşisinin, tedavi uygulanan çocukların gelişiminde ve büyümesinde herhangi bir yan etkisi olmamaktadır; bilakis AAA hastası olup kolşisin tedavisi alan çocuklarda büyüme hızında artış ve kilo artışı gözlemlenmektedir (168).

Kolşisin tedavisinde tespit edilen ve sık rastlanan yan etkiler; ishal, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı olarak sıralanabilir. Kolşisin; Na-K ATPaz pompasını inhibe ederek, ince ve kalın barsakta doğrudan mukozal hasar oluşturarak ishale yol açmaktadır (169). Stefanidis ve arkadaşları, 1 yıl boyunca kolşisin tedavisi kullanımını takiben kreatin kinaz yüksekliği ve kas güçsüzlüğü gelişen bir miyopati olgusu tespitini yapmışlardır (170).

Kolşisin, AAA ilişkili kronik artrit, uzamış febril miyalji ve vaskülit gibi durumları kontrol altına almada yetersiz kalmakta ise de subklinik inflamasyonu baskılamak ve atakları kontrol altına almada daha etkilidir. Kolşisin tedavisi başlanmış hastaların %5'inde ilaca hiç yanıt vermeme durumu, %30'unda ise kısmi yanıt gözlenmektedir. Bu hastalarda M694V homozigot mutasyonu sık görülmektedir. Atak sıklığı ayda bir şeklinde olan hastalarda subklinik inflamasyonun baskılanamadığından ve amiloidoz riski

yüksek olan hastalarda kolşisinde yanıtı kalma halinden söz edilebilir. Bu hastalarda tedaviye IL-1 bloke edici ajanların eklenmesi önerilmektedir (171).

Lider ve arkadaşları 2004 yılında 2 mg/gün kolşisine rağmen 3 ayda birden fazla atak geçirmeyi kolşisin direnci olarak belirtmiştir. Ancak bu tanım bazı hastalarda intolerans nedeniyle kolşisin dozu 2 mg/gün'e çıkılamadığı için yetersiz kalmaktadır. Özen ve arkadaşları 2016 yılında en az 6 ay boyunca tolere edilebilen maksimum dozda kolşisin tedavisine rağmen ayda en az bir atak geçirmeyi kolşisin direnci olarak tanımlamışlardır (172-173).

AAA hastalarının uzun dönemli sonuçları amiloidozla ilişkisiz son dönem böbrek yetmezliği sebebiyle transplant olmuş hastalar ile benzerlik göstermektedir (174). Kolşisin kullandığı halde akut atakları olan hastalar dahi kolşisini kullanmaya devam etmelidirler (175). AAA mevcut 350 çocuğa 13 yıl boyunca düzenli olarak profilaktik tedavi uygulanmıştır. Uzun sürmekte olan atakların miktarının oldukça aza indiği gözlemlenmiştir. Kolşisin tedavisi süresince çocuklarda amiloidoz gelişimine rastlanmamıştır.

Thalidomid, TNF-alfa selektif inhibitördür ve monositlerin fagositozunu azalması ile kolşisin tedavisine dirençli hastalarda atakların sıklığı azaltılabilmektedir ancak teratojen etkisi ve periferik nöropati yapabilmesi sebebiyle, kullanımı sınırlandırılmalıdır (76-176). IFN-alfa'nın atakların sürelerini kısalttığı gözlemlenmektedir (176). Calguneri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolşisin dirençli hastalarda kolşisine eklenen IFN-alfa tedavisinin etkili olduğu görülmektedir (177).

Düzenli kolşisinin kullanılmasına rağmen mevcut atakların devamlılığı ve sıklığı hususunda, SSRI (Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin) ile beraber azalma gözlemleneceği düşünülmektedir (178). Depresyona ve emosyonel strese ilişkin proinflamatuvar sitokin salınımının atakları tetiklediği düşünülmektedir.

IL-1, inflamatuvar bir mediatördür ve AAA patogenezinde önemli bir yeri mevcuttur. Tedavide bu hedefe yönelik olarak anakinra, rilonasept ve kanakinumab kullanılmaktadır. Anakinra, bir IL-1 antagonistidir, AAA hastalığında tedavi amaçlı kullanılmaktadır (179). 100 mg/gün dozunda subkutan enjeksiyon halinde uygulanmaktadır (180). IL1-β reseptör füzyon

proteinine etkisi ile rilonasept de IL-1 yolağı üzerinde etkilidir ve ömrü yaklaşık 13 gün olmakla beraber haftalık dozlar şeklinde uygulanmaktadır (181). Kanakinumab ise monoklonal IL-1 β antagonistidir. Yaklaşık ömrü 45 gündür ve en uzun ömürlü IL-1 antagonisti ajandır. 50-300 mg dozunda her 4 ila 8 haftada bir subkutan yolla uygulanmaktadır (182).

Akar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 172 kolşisin dirençli AAA hastasının %76,5'inin anakinra tedavisine, %67,5'inin ise kanakinumab tedavisine yanıt verdiğini bildirmişlerdir (183). Varan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da kolşisin dirençli 33 AAA hastasına anakinra ve kolşisin dirençli 11 AAA hastasına da kanakinumab tedavisi verilmiş ve hastaların bu tedavilerden fayda gördüğü belirtilmiştir (184).

Kaly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA ile takipli ve IL-1 antagonisti tedavisi alan hastaya aynı zamanda ülseratif kolit tanısı da koyulmuş ve hastanın AAA tedavisi için aldığı IL-1 antagonistinin ülseratif kolit şiddetini arttırdığını ileri sürmüşlerdir (185)

Biyolojik ve biyolojik olmayan onarıcı ajanlar, AAA hastalarında kolşisinin cevabının yeterli olmadığı durumlarda kullanılmaktadır (186-187). Genellikle AAA hastalarında periferik spondiloartropati görüldüğü takdirde sulfasalazin veya metotreksat başlanabilir (90).

Sonuç olarak şunları söyleyebiliriz ki AAA' da tedavide belirlenen hedefler; atakların şiddeti, sıklığı, süresi bakımından gerileme, yaşam kalitesinde yükselme, kronik/subklinik inflamasyonu en aza indirerek uzun dönem komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önlemektir. Hastaların takipleri ve tedavi yöntemleri kişiye özel olmalıdır. Çünkü atakların türü ve şiddeti bakımından her hastada farklı komplikasyonlar gözlemlenebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı (Tarih: 27.10.2021, Sayı: E-61804347-100-179431) ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2016 ve Kasım 2021 tarihleri arasında tıbbi genetik laboratuvarında AAA hastalığına yönelik olarak MEFV gen analizi yapılan toplam 1064 kişi dahil edilmiştir. Ocak 2016 – Kasım 2021 tarihleri arasında merkezimiz tıbbi genetik laboratuvarında MEFV gen analizi yapılan toplam 1064 kişiden 484 tanesinde MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Bu 484 kişinin 208 tanesine tarafımızca telefon ile ulaşılabilmektedir ve bu hastalardan alınan bilgiler çalışmamızda yer almaktadır.

İlgili her hastanın Probel sisteminden ve kendisinden alınan bilgileri ile beraber; pozitif olan gen varyantı, homozigot/heterozigot durumu, multipl gen pozitifliği olup olmadığı, tanı zamanı ve yeri, ilk atak zamanı, amiloidoz varlığı, laboratuvar değerleri (ESR, CRP, lökosit, nötrofil, procalcitonin, kantitatif immunglobulinler, romatolojik markerları, idrar tetkikleri), belirli bir birimden takibi olup olmadığı ve varsa yeri, atak sıklığı ve niteliği (ateş, artrit, plörit, serozit, efüzyon, bel ağrısı, göğüs ağrısı, eritem, myalji varlığı), kolşisin kullanımı, kolşisin dışı ek ilaç kullanımı, ek hastalıkları, aile öyküsü sorgulanmıştır. Hastalar ile bir kez görüşülmüştür.

Hastanemizde AAA hastalığına yönelik genetik analiz yapılan hastaların örnekleri, MEFV tüm gen dizi analizi tekniği ile bütün mutasyonlar için incelenmiştir. Bu yöntemde elde edilen DNA örneklerinden spesifik primerler kullanılarak MEFV geni kodlayan ekzonik bölgeler ve intron-ekzon bağlantıları PCR yöntemi ile amplifiye edilerek pürifikasyon işlemi sonrasında Sanger dizi analizi yöntemi ile olguların gen dizisi belirlenmiş ve referans dizi (NM_000243.2) ile karşılaştırılarak dizi değişimleri değerlendirilmiştir.

Genetik mutasyonların tanıya katkısını belirlemek amacı ile MEFV gen mutasyonu saptanan kişilerin AAA klasifikasyon kriterlerini karşılayıp karşılamadığı Tel Hashomer Kriterleri kullanılarak araştırıldı. Hastalar bu

kriterler kullanılarak kesin tanı, olası tanı ve kriterleri karşılamayanlar olarak sınıflandırılmıştır.

Araştırma kapsamında katılımcılara etik kurul onaylı çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair form imzalatılmıştır.

Katılımcılara dair bilgiler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programına işlenmiştir. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-max), nitel değişkenler frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmada nicel bilgiler için ki- kare testi yapıldı. Ortalama karşılaştırmada bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 208 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 91'i (%43,7) erkek, 117'si (%56,3) kadındır. Kişilerin kökenlerinin bölgesel dağılımı incelendiğinde 138'inin kökeni Ege'de (%66,3), 32'sinin kökeni Doğu Anadolu'da (%15,4), 12'sinin kökeni İç Anadolu'da (%5,8), 10'unun kökeni Marmara'da (%4,8), 8'inin kökeni Karadeniz'de (%3,8), 4'ünün kökeni Akdeniz'de (%1,9) ve 4'ünün kökeni Güneydoğu Anadolu'da (%1,9) olduğu saptanmıştır. Kişilerin yaşları ortalama $35,66 \pm 12,12$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan kişilerin 11'inin (%5,3) ailesinde akraba evliliği öyküsü mevcuttur. Hastaların 58'inin (%27,8) ailesinde bir kişide ve 33'ünün (%15,9) ailesinde birden fazla kişide olmak üzere toplam 91'inin (%43,7) ailesinde en az bir kişide AAA öyküsü mevcuttur. Hastaların 18'inin (%8,6) tek kişide, 1'inin ise (%0,6) birden fazla kişide olmak üzere toplam 19'unun ailesinde en az bir kişide böbrek yetmezliği öyküsü varlığı saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıkları sorgulandığında 14'ünde Hipertansiyon, 9'unda Diabetes Mellitus, 3'ünde Koroner Arter Hastalığı, 4'ünde Kronik Böbrek Yetmezliği mevcuttur.

Kişilerin 3'ünde Amiloidoz varlığı saptanmıştır. Amiloidoz mevcut olan bir hastada M694V homozigot, bir hastada M680I heterozigot ve bir hastada V726A heterozigot mutasyon olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların 3'ünde Ankilozan Spondilit, 1'inde IgA Vaskülit, 1'inde Behçet Hastalığı olmak üzere toplam 20'sinin (%9,6) ek bir romatolojik hastalık tanısı mevcuttur.

21'i apendektomi, 2'si kolesistektomi olmak üzere toplam 45 kişi (%21,6) en az bir batin içi operasyon geçirdiklerini belirtmiştir.

Tablo 16. Çalışmaya Katılan Kişilerin Gen Varyantlarının Dağılımı

Gen Varyantı		Kişi Sayısı
M694V	Heterozigot	71
	Homozigot	12
V726A	Heterozigot	12
	Homozigot	1
M680I	Heterozigot	34
	Homozigot	4
E148Q	Heterozigot	47
	Homozigot	1
P369S	Heterozigot	11
	Homozigot	0
F479L	Heterozigot	5
	Homozigot	0
A774S	Heterozigot	2
	Homozigot	0
R761H	Heterozigot	4
	Homozigot	1
I720M	Heterozigot	1
	Homozigot	0
M680L	Heterozigot	1
	Homozigot	0
Toplam		208

Çalışmamızdaki genetik mutasyon saptanan 208 hastadan 89 tanesi (%42,8) Tel Hashomer kriterlerini karşılamakta, 119 tanesi (%57,2) karşılamamaktadır.

Tel Hashomer kriterlerini karşılayan hastalarda en sık saptanan mutasyonlar sırasıyla M694V (%46,1), M680I (%24,7), V726A (%8,9), E148Q (%8,9) olarak bulunmuştur. 10 hastada daha nadir olan mutasyonlar saptanmıştır. Bundan sonraki analizlerde bu nadir mutasyonlar diğer mutasyonlar olarak sınıflandırılmıştır.

Tel Hashomer kriterlerini karşılamayan 119 hasta içinden 42'si (%35,2) M694V, 40'ı (%33,6) E148Q mutasyonu taşımaktadır. Kriterleri taşımayan hastalardan yalnızca 2 tanesinde homozigot mutasyon mevcuttur.

Gen mutasyonu pozitif olan hastaların mevcut gen mutasyon çeşitleri ve Tel Hashomer kriterlerini karşılama durumları aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 17).

M694V homozigot, M680I homozigot ve E148Q heterozigot mutasyonu ile Tel Hashomer kriterlerine göre kesin/olası tanı ve kriterleri karşılamama durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 17. Kişilerin Gen Varyantı ve Tel-Hashomer Kriterlerini Karşılama Durumları

Gen Varyantı	Hastalık Skor (Tel-Hashomer)				P Değeri
	Kesin Tanı	Olası Tanı	Kriterleri Karşılamıyor	Total	
M694V Heterozigot	11 (%15,4)	19 (%26,7)	41 (%57,7)	71	0,292
M694V Homozigot	7 (%58,3)	4 (%33,3)	1 (%8,4)	12	0,001
V726A Heterozigot	4 (%33,3)	3 (%25,0)	5 (%41,7)	12	0,455
V726A Homozigot	0 (%0,0)	1 (%100,0)	0 (%0,0)	1	0,170
M680I Heterozigot	11 (%32,3)	7 (%20,5)	16 (%47,2)	34	0,178
M680I Homozigot	1 (%25,0)	3 (%75,0)	0 (%0,0)	4	0,021
E148Q Heterozigot	4 (%8,5)	4 (%8,5)	39 (83,0)	47	0,002
E148Q Homozigot	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	1	0,687
P369S Heterozigot	2 (%18,1)	3 (%27,2)	6 (%54,7)	11	0,910
F479L Heterozigot	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%100,0)	5	0,147
A774S Heterozigot	0 (%0,0)	1 (%50,0)	1 (%50,0)	2	0,564
R761H Heterozigot	1 (%25,0)	1 (%25,0)	2 (%50,0)	4	0,548
R761H Homozigot	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1	0,145
I720M Heterozigot	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	1	0,687
M680L Heterozigot	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	1	0,687
Total	43	46	119	208	

Genetik mutasyon incelemesi yapılan ve Tel Hashomer kriterlerine göre sınıflandırılan hastalardaki AAA ile ilişkili semptomlar ve bulgular Tablo 18’de verilmiştir. Ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem bulguları ve erizipel benzeri eritem ile kesin/olası tanı ve kriterlerin karşılanmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

İnflamatuvar bel ağrısı ile Tel-Hashomer kriterlerinin karşılanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 18. Kişilerin Semptomları ve Tel-Hashomer Kriterlerini Karşılama Arasındaki İlişki

	Kesin Tanı	Olası Tanı	Kriterleri Karşılamıyor	P Değeri
Ateş	31 (%46,9)	19 (%28,7)	16 (%24,4)	0,001
Karın Ağrısı	33 (%25,3)	34 (%26,1)	63 (%48,6)	0,007
Göğüs Ağrısı	16 (%64,0)	1 (%4,0)	8 (%32,0)	0,001
İnflamatuvar Bel Ağrısı	7 (%21,8)	8 (%25,0)	17 (%53,2)	0,870
Eklem Tutulumu	30 (%25,2)	32 (%26,8)	57 (%48,0)	0,015
Erizipel Benzeri Eritem	14 (%73,6)	1 (%5,2)	4 (%21,2)	0,020
Myalji	7 (%12,5)	18 (%32,1)	31 (%55,4)	0,060
Baş Ağrısı	5 (%23,8)	4 (%19,0)	12 (%57,2)	0,900
Ateş + Karın Ağrısı	26 (%45,6)	17 (%29,8)	14 (%24,6)	0,001

Çalışmaya katılan kişilerin kolşisin kullanımıyla Tel Hashomer kriterlerini karşılaması arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 19). Yapılan inceleme sonucunda hastaların kolşisin kullanımı ile kişilerin Tel-Hashomer kriterlerini karşılaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Kullanılan doz ve maksimum doza çıkılmama nedeni ile kişilerin Tel Hashomer kriterlerini karşılaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızdaki kişilerin 11’i (%5,2) MEFV gen mutasyonu testi pozitif olup Tel Hashomer kriterlerini karşılamamasına rağmen kolşisin

kullanmaktadır. Bu kişilerin 4'ünde M694V heterozigot, 4'ünde M680I heterozigot, 2'sinde E148Q heterozigot ve 1'inde V726A heterozigot mutasyon mevcuttur.

Ayrıca, merkezimiz tıbbi genetik laboratuvarında yapılan MEFV gen mutasyonu testi negatif olarak sonuçlanan 438 kişiden 36'sının (%8,2) medula sistemi ile kontrol edildiğinde hayatları boyunca en az bir dönem kolşisin kullandıkları saptanmıştır. Yani bu kişilere mutasyon saptanmadığı halde AAA tanısı koyulduğu söylenebilmektedir.

Çalışmamızdaki MEFV gen mutasyonu saptanmış ancak Tel Hashomer kriterlerini karşılamayan 119 hastanın 51'inde (%42,8) ateş, karın ağrısı veya erizipel benzeri eritem bulunmamaktadır. Bu 51 hastanın ise 32'sinin ailesinde en az bir kişide AAA öyküsü mevcuttur.

Tablo 19. Kişilerin Kolşisin Kullanımı ve Tel-Hashomer Kriterlerini Karşılaması Arasındaki İlişki

Hastalık Skor (Tel-Hashomer)	Kolşisin Kullanımı		Total	P Değeri
	Var	Yok		
Kesin Tanı	40 (%93,0)	3 (%7,0)	43 (%100,0)	0,001
Olası Tanı	41 (%89,1)	5 (%10,9)	46 (%100,0)	
Kriterleri Karşılamıyor	11 (%9,2)	108 (%90,8)	119 (%100,0)	
Total	92 (%44,2)	116 (%55,8)	208 (%100,0)	

Tablo 20. Kişilerin Kolşisin Kullanımı ve Gen Varyantları Arasındaki İlişki

Gen Varyantı		Kolşisin Kullanımı		Total	P Değeri
		Var	Yok		
M694V	Var	41	41	82	0,200
	Yok	51	75	126	
V726A	Var	8	6	14	0,406
	Yok	84	110	194	
M680I	Var	24	14	38	0,011
	Yok	68	102	170	
E148Q	Var	10	38	48	0,001
	Yok	82	78	160	
Diğer	Var	9	17	26	0,399
	Yok	83	99	182	

Araştırmamıza katılan kişilerin kolşisin kullanımının MEFV gen mutasyon çeşitleri ile ilişkisi incelenmiştir. M680I ve E148Q mutasyonları ile kolşisin kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 20).

Aynı zamanda kolşisin kullanan kişilerin kullandıkları en yüksek doz miktarı tespit edilmeye çalışılmıştır. Toplam 18 kişi en fazla 2 mg kolşisin kullandıklarını ifade ederken, 45 kişi 1,5 mg ve 27 kişi de en fazla 1 mg günlük dozda kolşisin kullandıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ilk atak yaşları incelenmiştir. MEFV gen mutasyonu pozitif olup Tel Hashomer tanı kriterlerinin karşılandığı 89 hastanın 31'inin (%34,8) 11-20 yaş arası, 27'sinin (%30,3) 21-30 yaş arası, 23'ünün (%25,8) 31 yaş ve üzeri, 7'sinin (%7,8) 6-10 yaş arası, 1'inin (%1,1) ise 6 yaş altında ilk ataklarının olduğu saptanmıştır. M694V homozigot 12 hastanın ise 7'sinin (%58,3) ilk atak yaşı 20 ve altı olarak saptanmıştır.

Çalışmadaki AAA kriterlerini karşılayan hastaların ilk atak yaşları ve tanı yaşları, MEFV gen mutasyon türüne göre incelenmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir bulgu saptanamamıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların İlk Atak Yaşı ve Tanı Yaşı ile Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki

Gen Varyantı		İlk Atak Yaşı		Tanı Yaşı	
		Ortalama	P Değeri	Ortalama	P Değeri
M694V	Var	27,3 ± 12,4	0,560	30,6 ± 13,1	0,908
	Yok	26,3 ± 12,1		30,4 ± 12,9	
V726A	Var	22,2 ± 10,9	0,156	28,5 ± 10,3	0,560
	Yok	27,0 ± 12,3		30,6 ± 13,1	
M680I	Var	24,5 ± 11,9	0,221	29,6 ± 14,0	0,638
	Yok	27,1 ± 12,3		30,7 ± 12,7	
E148Q	Var	28,4 ± 12,8	0,270	31,8 ± 13,3	0,406
	Yok	26,1 ± 12,0		30,1 ± 12,8	
Diğer	Var	27,2 ± 11,5	0,815	29,9 ± 12,0	0,812
	Yok	26,6 ± 12,3		30,6 ± 13,1	

Çalışmamıza katılan hastaların MEFV geni mutasyon çeşitlerine göre sergiledikleri semptomlar karşılaştırılmak istenmiştir. Çalışma toplamında en sık rastlanan semptomlar olan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, inflamatuvar bel

ağrısı ve eklem bulguları; çalışmamızda en sık saptanan mutasyonlar olan M694V, V726A, M680I, E148Q ve diğer genlere göre analiz edilmiştir (Tablo 22-23-24-25-26).

M694V mutasyonuna sahip hastaların 26'sında (%31,7) ateş mevcut ve 56'sında (%68,3) mevcut değil iken; M680I mutasyonuna sahiplerin 17'sinde (%44,7) ve E148Q mutasyonu mevcut hastaların 9'unda (%18,8) ateş semptomu görülmektedir (Tablo 22).

Tablo 22. Ateş Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı

Gen Varyantı		Ateş		Total	P Değeri
		Yok	Var		
M694V	Sayı	56	26	82	0,000
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%68,3	%31,7	%100,0	
V726A	Sayı	9	5	14	0,110
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%64,3	%35,7	%100,0	
M680I	Sayı	21	17	38	0,057
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%55,3	%44,7	%100,0	
E148Q	Sayı	39	9	48	0,028
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%81,2	%18,8	%100,0	
Diğer	Sayı	16	9	25	0,735
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%64,0	%36,0	%100,0	

M694V mutasyonuna sahip hastaların 47'sinde (%57,3) karın ağrısı semptomu mevcut iken; M680I mutasyonu mevcut hastaların 31'inde (%81,6), E148Q mutasyonuna sahip hastaların 23'ünde (%47,9) karın ağrısı semptomu bulunmaktadır (Tablo 23).

Tablo 23. Karın Ağrısı Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı

Gen Varyantı		Karın Ağrısı		Total	P Değeri
		Yok	Var		
M694V	Sayı	35	47	82	0,213
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%42,7	%57,3	%100,0	
V726A	Sayı	5	9	14	0,886
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%35,7	%64,3	%100,0	
M680I	Sayı	7	31	38	0,007
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%18,4	%81,6	%100,0	
E148Q	Sayı	25	23	48	0,017
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%52,1	%47,9	%100,0	
Diğer	Sayı	6	19	25	0,104
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%24,0	%76,0	%100,0	

Tablo 24. Göğüs Ağrısı Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı

Gen Varyantı		Göğüs Ağrısı		Total	P Değeri
		Yok	Var		
M694V	Sayı	75	7	82	0,213
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%91,5	%8,5	%100,0	
V726A	Sayı	14	0	14	0,152
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%100,0	%0,0	%100,0	
M680I	Sayı	30	8	38	0,058
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%78,9	%21,1	%100,0	
E148Q	Sayı	42	6	48	0,907
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%87,5	%12,5	%100,0	
Diğer	Sayı	21	4	25	0,318
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%84,0	%16,0	%100,0	

Tablo 25. Eklem Bulgularının Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı

Gen Varyantı		Eklem Tutulumu			Total	P Değeri
		Yok	Artralji	Artrit		
M694V	Sayı	33	36	13	82	0,486
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%40,2	%43,9	%15,9	%100,0	
V726A	Sayı	3	9	2	14	0,232
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%21,4	%64,3	%14,3	%100,0	
M680I	Sayı	19	15	4	38	0,608
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%50,0	%39,5	%10,5	%100,0	
E148Q	Sayı	24	20	4	48	0,416
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%50,0	%41,6	%8,4	%100,0	
Diğer	Sayı	9	13	3	25	0,845
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%36,0	%52,0	%12,0	%100,0	

Tablo 26. İnflamatuar Bel Ağrısı Semptom Sıklığının Gen Varyantlarına Göre Dağılımı

Gen Varyantı		İnflamatuar Bel Ağrısı		Total	P Değeri
		Yok	Var		
M694V	Sayı	70	12	82	0,059
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%85,4	%14,6	%100,0	
V726A	Sayı	13	1	14	0,783
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%92,9	%7,1	%100,0	
M680I	Sayı	35	3	38	0,157
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%92,1	%7,9	%100,0	
E148Q	Sayı	39	9	48	0,543
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%81,2	%18,8	%100,0	
Diğer	Sayı	18	7	25	0,081
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%72,0	%28,0	%100,0	

Çalışmamızda AAA tanı kriterlerini karşılayan hastaların 31'inde (%34,8) tam idrar tahlilinde proteinüri varlığı tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların tam idrar tahlilinde proteinüri varlığının gen mutasyonlarına göre dağılımı Tablo 27'de incelenmiştir. Gen mutasyonları türü ve proteinüri varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 27. Tam İdrar Tahlilinde Proteinüri Varlığı ile Hastaların Gen Varyantları Arası İlişki

Gen Varyantı		Tam İdrar Tahlilinde Proteinüri Varlığı		Total	P Değeri
		Var	Yok		
M694V	Sayı	25	42	67	0,639
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%37,3	%62,7	%100,0	
V726A	Sayı	3	7	10	0,609
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%30,0	%70,0	%100,0	
M680I	Sayı	10	18	28	0,398
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%35,7	%64,3	%100,0	
E148Q	Sayı	10	32	42	0,142
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%23,8	%76,2	%100,0	
Diğer	Sayı	8	14	22	0,842
	Gen Varyantı İçi Yüzde	%36,3	%63,7	%100,0	

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi; çoğunlukla Akdeniz havzasında yaşayan popülasyonların etkilendiği, OR geçişli, otoinflamatuar bir hastalıktır. En az 6 saat boyunca süren ve sürekli tekrar eden ateş, peritonit, sinovit, plörit ve az görülse de perikardit gibi serozit atakları, orşioepididimit, miyozit ve menenjit gibi belirtilerin rastlanabildiği ve cilt bulguları ile devam eden; zamanla amiloidoz gelişimi görülen bir hastalıktır (188-189). Yaygın olarak Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde görülmektedir (190).

Literatürde yer alan birçok çalışma AAA'nın kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görüldüğü açıklanmıştır. Bazı çalışmalarda erkek bazılarında ise kadınların daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Düşünsel ve arkadaşları erkek/kadın oranını 1/1,3 şeklinde açıklamışlardır (191). Türkiye AAA araştırmacılarınca yapılan çok merkezli bir çalışmada ise erkek/kadın hasta oranı 1,2/1 olarak belirlenmiştir (192). Bizim çalışmamızda da katılan hastaların %56,3'ü kadın olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan kişilerin kökenlerinin ülkemizdeki bölgelere göre dağılımını incelediğimizde; 10'unun kökeni Marmara'da, 138'inin kökeni Ege'de, 4'ünün kökeni Akdeniz'de, 12'sinin kökeni İç Anadolu'da, 8'inin kökeni Karadeniz'de, 32'sinin kökeni Doğu Anadolu'da ve 4'ünün kökeni Güneydoğu Anadolu'da olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızı yaptığımız Manisa şehrinin Ege Bölgesi içinde yer almasının bu sonuca etkisi yadsınamaz. Ege Bölgesi'nin ardından ikinci sırada ise tüm katılımcıların %15,4'ünün kökeninin olduğu Doğu Anadolu Bölgesi yer almaktadır.

Araştırma sonucunda çalışmamıza katılan kişilerin 11'i (%5,2) ailesinde akraba evliliği olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda 117 kişinin ailesinde AAA tanılı hasta yok iken, 58'inde tek kişide, 33'ünde birden fazla kişide bilinen AAA tanılı hasta mevcuttur. Türkiye merkezli bir AAA çalışmasında hastaların %18,9'unda akraba evliliği, %57,3'ünün yakın akrabalarında AAA belirlenmiştir (192). Solak ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada ise hastaların %20,1'inin

yakın akrabalarında AAA ve %18,9'unda akraba evliliği olduğu belirlenmiştir (193).

Çalışmamızdaki kişilerin yaşlarının 18 ile 79 arasında değişmekte olduğu ve ortalama yaşlarının $35,66 \pm 12,12$ olarak bulunduğu görülmektedir. Bilge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınların ortalama yaşı 37 iken, erkeklerin ortalama yaşı ise 33 idi (42). Aynı şekilde Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ortalama yaş 33,6 idi (41). Bu çalışmalara bakılarak bulgumuzun diğer çalışmalarla uyumlu olduğu söylenebilir.

2014 yılı AAA veri tabanında 298 gen değişimi mevcut olduğu açıklanmıştır (194). Gene ait mutasyonların geneli 2, 3, 5 ve 10. nükleik asit dizilerindedir. Mutasyonlar, genin 10. nükleik asit dizisinde yoğunlaşmış olup AAA hastalığında sıklıkla görülen M694V, V726A, M680I, V694I mutasyonları da burada yer almaktadır. Fazlaca görülen E148Q mutasyonuysa 2. nükleik asit dizisinde yer almaktadır. Bu mutasyonlar bütün AAA mutasyonlarının %74'ünden sorumludur (195). Bizim çalışmamızda Tel Hashomer kriterlerini karşılayan hastalarda en sık saptanan mutasyonlar sırasıyla M694V (%46,1), M680I (%24,7), V726A (%8,9), E148Q (%8,9) olarak bulunmuştur. Yapılan diğer bazı çalışmalarla uyumlu olarak E148Q mutasyonu varlığı ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır (38).

Ergün ve arkadaşlarının yaptıkları 120 vakalık bir araştırmada katılımcıların genetik mutasyon dağılımına bakıldığında %47,5 homozigot, %12,5 birleşik heterozigot, %22,33 heterozigot ve %11,6'sı normal olarak belirlenmiştir. Çetin ve arkadaşları (196) yaptıkları araştırmada homozigot mutasyon taşıyan hastaların %25,5, heterozigot mutasyon taşıyanların %57,3, birleşik heterozigot mutasyon taşıyanların ise %17,3 oranında olduklarını tespit etmiştir. Çalışmamızda ise gen mutasyonu pozitif hastaların %90,3'ünün heterozigot mutasyona sahip olduğu saptanmıştır.

M694V homozigot olan hastalarda diğer mutasyonlara nazaran hastalık daha küçük yaşlarda başlamakla beraber artrit ve artralji görülme sıklığı, amiloidoz gelişim riski artmaktadır (116). Amiloidoz M694V mutasyonu dışındaki mutasyonlarda daha az sıklıkla görülmektedir. MEFV geninde olan mutasyonlar heterozigot veya homozigot olmasına göre klinik sonuçlarda

değişiklik göstermektedir. Hastalarda homozigot mutasyon olması halinde semptomların ve sürecin daha ağır olacağı söylenebilmektedir (9). Çalışmamızda da gen mutasyonu dağılımı yapıldığında Tel Hashomer kriterlerini yüzdesel olarak en fazla karşılayan mutasyon tipi M694V homozigot (%58,3) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda amiloidoz mevcut olan bir hastada M694V homozigot, bir hastada M680I heterozigot ve bir hastada ise V726A heterozigot mutasyon olduğu belirlenmiştir.

Bir başka çalışmada M694V homozigot mutasyonu bulunan olgularda kolşisine yanıtızlık oranı %18 olarak belirlenmiştir ve diğer mutasyonlara oranla bu düzey daha yüksek kalmaktadır (68).

Hastalığın klinik tanısında 1967'de Sohar ve arkadaşları tarafından belirlenen Tel Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (197). Hastalık tanısı için öncelikle hastanın klinik tablosu değerlendirilmelidir ve atakların belirti özellikleri, kolşisine yanıtı, tipik aile öyküsü, farklı periyodik ateş sendromları ile karıştırılmaması da tanıda önemli yer kaplamaktadır. Genetik mutasyonun yalnızca şüpheli hastalarda tanıyı desteklemek için incelenmesi daha uygundur (198). Çalışmamızdaki genetik mutasyon saptanan 208 hastadan 89 tanesi (%42,8) Tel Hashomer kriterlerini karşılamakta, 119 tanesi (%57,2) karşılamamaktadır.

Çalışmamızdaki tüm hastaların halihazırda AAA'ya yönelik bir genetik mutasyonu bulunsa bile yalnızca belli bir kısmının tanı kriterlerini karşılaması MEFV gen mutasyonu analizine ne kadar sık başvurulduğunu da bize göstermektedir.

Çalışmamızdaki MEFV gen mutasyonu saptanmış ancak Tel Hashomer kriterlerini karşılamayan 119 hastanın 51'inde (%42,8) ateş, karın ağrısı veya erizipel benzeri eritem bulunmamaktadır. Bu 51 hastanın ise 32'sinin ailesinde en az bir kişide AAA öyküsü mevcuttur. Mevcut bu bilgiler ışığında, yalnızca aile öyküsüne sahip ve Tel Hashomer kriterlerini sağlamayan kişiler için MEFV gen mutasyonu testine gereğinden fazla veya erken başvurulduğu söylenebilmektedir. Ayrıca genetik testlerinin maliyetleri de göz önünde bulundurulduğunda bu durumun ülke ekonomisine belirli ölçüde yük oluşturduğu söylenebilmektedir.

Çalışmamızdaki 11 kişi (%5,2) MEFV gen mutasyonu testi pozitif olup Tel Hashomer kriterlerini karşılamamasına rağmen kolşisin kullanmaktadır. Öte yandan, merkezimiz tıbbi genetik laboratuvarında yapılan MEFV gen mutasyonu testi negatif olarak sonuçlanan kişilerin %8,2'sinin en az bir defa kolşisin kullanma öyküsü mevcuttur. Yani bu kişilere mutasyon saptanmadığı halde AAA tanısı koyulduğu söylenebilmektedir.

Çalışmamızda hastaların ilk atak yaşları ve tanı yaşları, hastaların genetik mutasyon dağılımları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir veri bulunamamıştır.

Yapılan araştırmalara göre AAA hastalarında ateşle beraber yineleyici karın ağrıları çoğunlukla gözlenen belirtilerdir. Bazı çalışmalarda ateşin hastaların tamamında gözleendiği ifade edilirken, bazı çalışmalarda ise hastaların sadece %80-85'inde gözleendiği açıklanmaktadır (199). Türkiye AAA araştırmacılarının yaptıkları araştırmada hastalarda gözlenen semptomlar araştırılmış ve en çok gözlenen belirti olarak karın ağrısı (%93,7), ateş (%92,5) (192); Majeed ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Araplarda en sık semptom olarak ise ateş (%100) ve karın ağrısı (%82) belirlenmiştir (200). Yahudilerde ise sık görülen semptomlar yine ateş (%100) ve karın ağrısı (%95) olarak açıklanmıştır (190). Öztürk ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise en sık karın ağrısı (%86,3) ve ateş (%81,9) gözleendiği tespit edilmiştir (201).

Çalışmamızda saptanan semptomlara bakıldığında ise hastaların 130'unda (%62,5) karın ağrısı, 66'sında (%31,7) ateş semptomu mevcuttur. M694V mutasyonuna sahip hastaların 26'sında (%31,7) ateş mevcut iken; M680I mutasyonuna sahiplerin 17'sinde (%44,7) ve E148Q mutasyonu mevcut hastaların 9'unda (%18,8) ateş semptomu görülmektedir.

AAA ve diğer bazı romatolojik hastalıkların birlikteliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının bir çalışmasında AAA ve ankilozan spondilit tanılı hastaların %93,7'sinde MEFV gen mutasyonun mevcut olduğu ve bu hastaların %31'inde homozigot MEFV mutasyonu olduğu belirtilmiştir (131). Koca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre RA tanısı olan hastaların hastalık şiddeti MEFV mutasyonu olan ve olmayan hastalar

olarak karşılaştırılmış ve MEFV mutasyonu olan hastaların hastalık şiddeti daha yüksek bulunmuştur (136). 2000 yılında Touitou ve arkadaşları yaptığı çalışmada Behçet hastalığında MEFV mutasyon sıklığının arttığını belirtmişlerdir (138). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan kişilerin 18'inin (%8,65) AAA dışında bir romatolojik hastalık tanısı olduğu saptanmıştır.

Kolşisinin yeteri miktarda ve düzenli-etkin kullanımı sonucunda hastalarda gözlemlenen atakların %60 ile %75 arasında kontrol altına alındığı tespit edilmiştir. Tedaviye uyumlu kişilerde amiloidoz gelişmesini engeller, proteinüriyi azaltır, hatta proteinürinin kaybolmasını sağlamaktadır. Kolşisinin asıl etkisi, sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmakta olup tek doz atlanması durumunda bile atak yeniden ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple hastalık boyunca kolşisin ile tedavi süreci devam etmektedir (165-166).

Yaptığımız araştırmaya göre çalışmaya katılan ve Tel Hashomer kriterlerini kesin olarak karşılayan 43 hastanın 40'ı (%93,0), kriterleri olası tanı olarak karşılayan 46 hastanın 41'i (%89,1) kolşisin kullanmaktadır. Kriterleri karşılamayan 119 hastanın 11'inde (%9,2) de kolşisin kullanımı saptanmıştır. Bu kişilerin 4'ünde M694V heterozigot, 4'ünde M680I heterozigot, 2'sinde E148Q heterozigot ve 1'inde V726A heterozigot mutasyon mevcuttur.

Araştırmamıza katılan kişilerin kolşisin kullanımının MEFV gen mutasyon çeşitleri ile ilişkisi incelenmiştir. M680I mutasyonu saptananlar istatistiksel olarak daha fazla kolşisin kullanmakta iken E148Q mutasyonu olan hastalarda kolşisin kullanımı istatistiksel olarak daha az saptanmıştır. Bu durum E148Q mutasyonunun tanı ile olan ilişkisinin zayıf olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, 3 hasta (%1,4) adalimumab ve 3 hasta (%1,4) etanercept olmak üzere toplam 6 hasta (%2,8) TNF inhibitörü, 1 hasta (%0,48) ise anakinra kullanmakta idi. Özen ve arkadaşları 2016 yılında en az 6 ay boyunca tolere edilebilen maksimum dozda kolşisin tedavisine rağmen ayda en az bir atak geçirmeyi kolşisin direnci olarak tanımlamışlardır (172-173). Bu hastalarda atakları ve uzun vadede amiloidoz gelişimini engellemek için IL-1 inhibitörleri veya TNF-alfa inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar kullanılabilmektedir.

6. SONUÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); toplumumuzda diğer ülkelere nazaran daha sık görülen ve bu sebeple incelikleriyle bilinmesi gereken, etiyolojisinde belirgin olarak genetik geçişin hakim olduğu otoinflamatuvar bir hastalıktır.

MEFV mutasyonuna ilişkin; hastalarda literatür ile benzer sonuçlar gözlemlenerek en sık rastlanan mutasyonların yine M694V, M680I ve E148Q olduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmada genetik mutasyonlar ile tanı arasındaki ilişki incelenmiştir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak M694V ve M680I mutasyonlarını homozigot olarak taşıyanların AAA sınıflama kriterlerini daha fazla oranda karşıladıkları tespit edildi. E148Q mutasyon varlığı ile AAA tanısı alma arasında ilişki bulunmadı. Bu mutasyonun hastalıkla ilişkisiz ya da daha hafif klinik bulgularla seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da E148Q mutasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha az ateş ve karın ağrısı semptomları olduğu gösterildi.

Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ve kas ağrısı gibi semptomlar sergileyen hastalar AAA hastalığı şüphesi taşımaktadır. Ülkemizde sık görülen bu hastalık, benzer semptomlar görülen hastalar için her koşulda ayırıcı tanılar içinde olmalıdır. Çalışmamızda MEFV gen mutasyon varlığının ve mutasyon türünün, genetik testlerin AAA için türetilmiş tanı kriterlerinin içinde olmamasına rağmen, hastalık tanı kriterlerinin karşılanması ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak tanı aşamasında AAA tanısı için genetik mutasyonun gösterilmesi şart değildir. Buna rağmen MEFV gen mutasyonu testinin, daha sonra tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda da sıklıkla istendiği bizim çalışmamızda da görülmüştür. Özellikle hastalığın sık görüldüğü ülkelerde şüpheli semptomları olan hastalarda tesadüfi heterozigotluklar saptanması bu popülasyonlardaki MEFV varyantlarının yüksek sıklığı nedeniyle mümkündür. Bu durumda genetik analiz sonuçlarının yanlış yorumlanarak yanlış pozitif teşhislere yol açabileceği unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda 646 erişkin kişiden istenen MEFV genetik analiz sonuçları

incelenmiş olup bunlardan yalnızca %21,2'sinin muhtemel AAA tanısı ile kolşisin kullandığı tespit edilmiştir. Yapılan genetik testlerden 208'inde (%32,1) mutasyon saptanmıştır. Mutasyon saptananlardan yalnızca %42.8'i AAA tanısı almıştır. Ayrıca AAA kliniği olmadığı halde 11 hastanın kolşisin kullandığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları ise retrospektif bir çalışma olması, genetik mutasyon saptanmayan kişilerin klinik bulgularının sorgulanmaması ve bu hastaların hastalıkla ilgili diğer tetkiklerinin olmamasıdır. Ancak çalışma popülasyonumuzda mutasyon saptanan hastaların yarısından fazlasında AAA kliniği olmaması bize bu testlerin gereksiz istenmiş olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, AAA şüphesi olan hastalarda öncelikle klinik ve laboratuvar bulguları ile aile öyküsü değerlendirilmelidir. Böylece, sadece genetik test sonucuna dayanarak mutasyon saptanan hastalarda AAA tanısı koyulması ya da mutasyon saptanmayan fakat kliniği uyumlu olan hastalara tanı konmaması gibi durumların önüne geçilebilir ve gereksiz istenen genetik tetkiklerin yarattığı maddi kayıp engellenebilir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: AAA; otozomal resesif geçişe sahip, ateşle beraber gelişen ataklar ve diğer bazı klinik bulgular içeren otoinflamatuvar bir hastalıktır ve bölgelere hatta kökene göre görülme sıklığı değişmektedir. Hastalığın adından da belli olduğu gibi Akdeniz havzasındaki ülke ve toplumlarda sık rastlanmaktadır. Genetik mutasyonun homozigot ya da heterozigot olmasına göre hastalığın şiddeti ve mevcut olan semptomların değişmesi söz konusudur. Çalışmamızda; MEFV gen mutasyonu araştırılan kişilerin klinik özelliklerinin, ne kadarına klasifikasyon kriterlerine uyumlu olarak AAA tanısı koyulduğunun ve tedavi başlandığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2016 ve Kasım 2021 tarihleri arasında AAA hastalığına yönelik genetik analiz yapılan, MEFV gen mutasyonu saptanan ve kendisine ulaşılabilen toplam 208 kişi dahil edilmiştir. Daha önceden istenmiş laboratuvar verileri ve hastalardan elde edilen bilgiler kaydedilmiştir. Genetik test sonuçları ve bu veriler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızdaki genetik mutasyon saptanan 208 hastadan 89 tanesi (%42,8) Tel Hashomer kriterlerini karşılamakta, 119 tanesi (%57,2) karşılamamaktadır. Tel Hashomer kriterlerini karşılayan hastalarda en sık saptanan mutasyonlar sırasıyla M694V (%46,1), M680I (%24,7), V726A (%8,9), E148Q (%8,9) olarak bulunmuştur. M694V ve M680I homozigot mutasyonu ile Tel Hashomer kriterlerine göre kesin/olası tanı ve kriterleri karşılama durumu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,001$, $p=0,021$, sırasıyla). E148Q heterozigot mutasyonu ile tanı kriterlerini karşılama durumu arasında negatif bir ilişki bulunmuştur ($p=0,002$). Genetik mutasyonlar ile klinik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde, ateş ile M694V arasında ve karın ağrısı ile M680I arasında pozitif bir ilişkinin olduğu

gösterilmiştir ($p=0,000$, $p=0,007$, sırasıyla). E148Q mutasyonu olan kişilerde ateş ve karın ağrısı anlamlı olarak daha azdı ($p=0,028$, $p=0,017$, sırasıyla).

Sonuç: Klinik pratikte, ön tanıda AAA düşünülen hastalarda MEFV gen mutasyonlarından M694V ve M680I varlığı tanıya yardımcıdır. E148Q mutasyonunun hem tanı ile hem de klinik ile ilişkisi saptanmamıştır. Genetik mutasyon saptanan hastalardan yalnızca yarısından azı tanı kriterlerini karşılamaktaydı. Bu sonuç; AAA şüphesi olan hastalarda öncelikle klinik, laboratuvar bulguları ve aile öyküsü gibi durumların değerlendirilmesi gerektiğini ve gereksiz genetik testlerden kaçınılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV, Tel Hashomer, kolşisin.

ABSTRACT

Introduction and Objective: FMF is an autoinflammatory disease with autosomal recessive inheritance and includes attacks developing with fever and some other clinical findings. The incidence varies by region and even by origin. As is evident from the name of the disease, it is common in countries and societies in Mediterranean basin. Depending on whether the genetic mutation is homozygous or heterozygous, the severity of the disease and the existing symptoms change. In our study; It is aimed to show the clinical characteristics of people whose MEFV gene mutations were investigated, how many of them were diagnosed with FMF in accordance with the classification criteria and started treatment.

Material and Methods: In this retrospective study, a total of 208 people who underwent genetic analysis for FMF between January 2016 and November 2021 at Manisa Celal Bayar University Hospital, who were found to have MEFV gene mutations and whom could be obtained information were included. Previously requested laboratory data and information obtained from patients were recorded. Genetic test results and this data were compared.

Results: Of the 208 patients with genetic mutations in our study, 89 (42,8%) met the Tel Hashomer criteria, 119 (57,2%) did not. The most detected mutations in patients meeting Tel Hashomer criteria were M694V (46,1%), M680I (24,7%), V726A (8,9%) and E148Q (8,9%) respectively. A positive significant correlation was found between M694V and M680I homozygous mutations and definite/probable diagnosis and meeting the criteria according to Tel Hashomer criteria ($p=0,001$, $p=0,021$, respectively). A negative correlation was found between E148 heterozygous mutation and meeting the diagnostic criteria ($p=0,002$). When the correlation between genetic mutations and clinical findings was examined, it was shown that there was a positive

correlation between fever and M694V, and between abdominal pain and M680I ($p=0,000$, $p=0,007$, respectively). Patients with the E148Q mutation had significantly less fever and abdominal pain ($p=0,028$, $p=0,017$, respectively).

Conclusion: In clinical practice, the presence of MEFV gene mutations M694V and M680I is helpful in diagnosis in patients with prediagnosis of FMF. E148Q mutation has not been found to be associated with both the diagnosis and the clinic. Only less than half of the patients with genetic mutations met the diagnostic criteria. This result shows that conditions such as clinical, laboratory findings and family history should be evaluated first and unnecessary genetic testing should be avoided, in patients with suspected FMF.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV, Tel Hashomer, colchicine.

KAYNAKLAR

- (1) Ben-Zvi, I., & Livneh, A. (2011). Chronic Inflammation In Fmf: Markers, Risk Factors, Outcomes And Therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(2), 105-112.
- (2) Kucuk, A., Gezer, I. A., Ucar, R., & Karahan, A. Y. (2014). Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57(3), 97-104.
- (3) Giovinale, M., Fonnesu, C., Soriano, A., Cerquaglia, C., Curigliano, V., Verrecchia, E., ... & Manna, R. (2009). Atypical Sarcoidosis: Case Reports And Review Of The Literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 13(Suppl 1), 37-44.
- (4) Milledge J, Shaw Pj, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T, Et Al. (2002) Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Cure For Familial Mediterranean Fever. *Blood*.;100(3):774-7.
- (5) Tunca, M., Akar, S., Onen, F., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., ... & Erken, E. (2005). Familial Mediterranean Fever (Fmf) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84(1), 1-11.
- (6) Hentgen, V., Grateau, G., Kone-Paut, I., Livneh, A., Padeh, S., Rozenbaum, M., ... & Ben-Chetrit, E. (2013, December). Evidence-Based Recommendations For The Practical Management Of Familial Mediterranean Fever. In *Seminars In Arthritis And Rheumatism* (Vol. 43, No. 3, Pp. 387-391). Wb Saunders.;
- (7) Lidar, M., & Livneh, A. (2007). Familial Mediterranean Fever: Clinical, Molecular And Management Advancements. *Neth J Med*, 65(9), 318-24.
- (8) Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., & Heller, H. (1967). Familial Mediterranean Fever: A Survey Of 470 Cases And Review Of The Literature. *The American Journal Of Medicine*, 43(2), 227-253.

- (9) Yalçinkaya F, Çakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Et Al. (2000) Genotype-Phenotype Correlation In A Large Group Of Turkish Patients With Familial Mediterranean Fever: Evidence For Mutation-Independent Amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. [Cited 2022 Jan 18];39(1):67–72. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10662876>
- (10) Sarı, İ., Birlik, M., & Kasifoğlu, T. (2014). Familial Mediterranean Fever: An Updated Review. *European Journal Of Rheumatology*, 1(1), 21..
- (11) Bar-Eli, M., Wilson, L., Schwabe, A. D., & Territo, M. C. (1982). Microtubules In Pmns From Patients With Familial Mediterranean Fever. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 284(2), 2-7.
- (12) Hayashi, A., Suzuki, T., Shimizu, A., & Yamamura, Y. (1976). Periodic Fever Suppressed By Reserpine. *The Lancet*, 307(7959), 592.
- (13) Onen F. (2006) Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int.*;26(6):489-96.
- (14) Alghamdi, M. (2017). Familial Mediterranean Fever, Review Of The Literature. *Clinical Rheumatology*, 36(8), 1707-1713. [Internet]. 2017 Aug 1 [Cited 2022 Jan 18];36(8):1707–13. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624931/>
- (15) Atas, N., Armagan, B., Bodakci, E., Satis, H., Sari, A., Bilge, N. S. Y., ... & Tufan, A. (2020). Familial Mediterranean Fever Is Associated With A Wide Spectrum Of Inflammatory Disorders: Results From A Large Cohort Study. *Rheumatology International*, 40(1), 41-48.
- (16) Isaacs D, Sewell Jr. (2003) Children With Chronic Conditions. *Med J Aust.*;179(5):235-6.
- (17) Deger, S. M., Ozturk, M. A., Demirag, M. D., Aslan, S., Goker, B., Haznedaroglu, S., & Onat, A. M. (2011). Health-Related Quality Of Life And Its Associations With Mood Condition In Familial Mediterranean Fever Patients. *Rheumatology International*, 31(5), 623-628.
- (18) Ozen, S., Demirkaya, E., Erer, B., Livneh, A., Ben-Chetrit, E., Giancane, G., ... & Carmona, L. (2016). Eular Recommendations For The

- Management Of Familial Mediterranean Fever. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 75(4), 644-651.
- (19) Amanda K, Ombrello And Kastner DI. (2016) Hereditary Periodic Fever Syndromes And Other Systemic Autoinflammatory Diseases. Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition.; 163, 1193-1204.
 - (20) Janeway, T. C., & Mosenthal, H. O. (1908). An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied To Recurrent Vomiting: With A Study Of The Nitrogen Metabolism. *Archives Of Internal Medicine*, 2(3), 214-225.
 - (21) Siegal, S. (1945). Benign Paroxysmal Peritonitis. *Annals Of Internal Medicine*, 23(1), 1-21.
 - (22) Tunca, M., Akar, S., Onen, F., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., ... & Erken, E. (2005). Familial Mediterranean Fever (Fmf) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84(1), 1-11. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643295/>
 - (23) Özen, S., Batu, E. D., & Demir, S. (2017). Familial Mediterranean Fever: Recent Developments In Pathogenesis And New Recommendations For Management. *Frontiers In Immunology*, 8, 253. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386255/>
 - (24) Heller H, Sohar E, Sherf Ljaoim. (1958) Familial Mediterranean Fever; 102:50-71.
 - (25) Kemna, E. H., Tjalsma, H., Willems, J. L., & Swinkels, D. W. (2008). Hepcidin: From Discovery To Differential Diagnosis. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166790/>
 - (26) Heller, H., Sohar, E., Gafni, J., & Heller, J. (1961). Amyloidosis In Familial Mediterranean Fever: An Independent Genetically Determined Character. *Archives Of Internal Medicine*, 107(4), 539-550.
 - (27) Tunca, M., Akar, S., Onen, F., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., ... & Erken, E. (2005). Familial Mediterranean Fever (Fmf) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84(1), 1-11.

- (28) Marmaralı, A. (1946). Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*, (12).
- (29) Goldfinger, S. E. (1972). Colchicine For Familial Mediterranean Fever.
- (30) Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag Tjmbı. (1972) A New Approach To The Treatment Of Periodic Fever;5.
- (31) The French Fmfc, Bernot A, Clepet C, Et Al. (1997) A Candidate Gene For Familial Mediterranean Fever. *Nature Genetics*.;17:25-31.
- (32) Onen F. Familial Mediterranean Fever (2006) Vol. 26, *Rheumatology International*. *Rheumatol Int*; [Cited 2021 Dec 11]. P. 489–96. Available From: <https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/16283319/>
- (33) Toplak, N., Frenkel, J., Ozen, S., Lachmann, H. J., Woo, P., Koné-Paut, I., ... & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. (2012). An International Registry On Autoinflammatory Diseases: The Eurofever Experience. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 71(7), 1177-1182.
- (34) An International Registry On Autoinflammatory Diseases (2012) The Eurofever Experience. *Ann Rheum Dis*. Jul;71(7):1177-82.
- (35) Sönmez, H. E., Batu, E. D., & Özen, S. (2016). Familial Mediterranean Fever: Current Perspectives. *Journal Of Inflammation Research*, 9, 13.
- (36) Amanda K, Ombrello And Kastner DI. (2016) Hereditary Periodic Fever Syndromes And Other Systemic Autoinflammatory Diseases. *Nelson Textbook Of Pediatrics 20th Edition*; 163, 1193-1204.
- (37) Touitou, I. (2001). The Spectrum Of Familial Mediterranean Fever (Fmf) Mutations. *European Journal Of Human Genetics*, 9(7), 473-483.
- (38) Yavuz, S., Duru, N. S., & Elevli, M. (2018). Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları, Hastalık Ağırlık Skorları Ve Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki. *Medical Bulletin Of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 56(1).
- (39) Abuhandan, M., Cemil, K. A. Y. A., & Güzelçiçek, A. (2015). Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı Alan 186 Olgunun Klinik Semptom Ve Mefv Geni Mutasyonlarının İncelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 42(1), 61-65.

- (40) El-Shanti, H., Majeed, H. A., & El-Khateeb, M. (2006). Familial Mediterranean Fever In Arabs. *The Lancet*, 367(9515), 1016-1024.
- (41) Demir, A. K., Deveci, H., Özmen, Z. C., Kefeli, A., Şahin, Ş., Taşlıyurt, T., & Deveci, K. (2020). Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik Özellikleri Ve Sistemik Hastalıklarla İlişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 25(1), 18-22.
- (42) Bilge, N. S. Y., Bodakçı, E., Bilge, U., & Kasıfoğlu, T. (2019). Gender Is Not A Prognostic Factor For Familial Mediterranean Fever. *Ankara Medical Journal*, 19(4), 716-721.
- (43) Filiz, Y. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Ggt Düzeyleri Ve Nabız Dalga Hızı Ölçümü İle Arteriyel Sertlik İlişkisinin Değerlendirilmesi.
- (44) Erden, A., Batu, E. D., Seyhoğlu, E., Sari, A., Sönmez, H. E., Armagan, B., ... & Kalyoncu, U. (2018). Increased Psoriasis Frequency In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Upsala Journal Of Medical Sciences*, 123(1), 57-61.
- (45) Üreten, K., Gönülalan, G., Akbal, E., Güneş, F., Akyürek, Ö., Özbek, M., & Öztürk, M. A. (2010). Demographic, Clinical And Mutational Characteristics Of Turkish Familial Mediterranean Fever Patients: Results Of A Single Center In Central Anatolia. *Rheumatology International*, 30(7), 911-915.
- (46) Sönmez He, Batu Ed, Özen S. Familial Mediterranean Fever: Current Perspectives [Internet]. Vol. 9, Journal Of Inflammation Research. Dove Press; 2016 [Cited 2021 Dec 11]. P. 13–20. Available From: /Pmc/Articles/Pmc4803250/
- (47) Çiler Erdağ, G., Akın, Y., Ağzıkuru, T., Yaver, R., Sadıkoğlu, S., & Vitrinel, A. (2008). Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Olgularımız.
- (48) Yavuz, S., Duru, N., & Elevli, M. (2018). Relationship Among Clinical, Laboratory Findings, Disease Severity Scores And Genetic Mutations In Patient With Familial Mediterranean Fever. *Haseki Tıp Bulteni-Medical Bulletin Of Haseki*, 56(1).
- (49) Onen F. Familial Mediterranean Fever (2006) Vol. 26, Rheumatology International. Rheumatol Int; [Cited 2021 Dec 11]. P. 489–96. Available From: <https://Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/16283319/>

- (50) Gang, N., Drenth, J. P., Langevitz, P., Zemer, D., Brezniak, N., Pras, M., ... & Livneh, A. (1999). Activation Of The Cytokine Network In Familial Mediterranean Fever. *The Journal Of Rheumatology*, 26(4), 890-897.
- (51) Manukyan, G. P., Ghazaryan, K. A., Ktsoyan, Z. A., Tatyan, M. V., Khachatryan, Z. A., Hakobyan, G. S., ... & Aminov, R. I. (2008). Cytokine Profile Of Armenian Patients With Familial Mediterranean Fever. *Clinical Biochemistry*, 41(10-11), 920-922.
- (52) Chae, J. J., Cho, Y. H., Lee, G. S., Cheng, J., Liu, P. P., Feigenbaum, L., ... & Kastner, D. L. (2011). Gain-Of-Function Pyrin Mutations Induce Nlrp3 Protein-Independent Interleukin-1 β Activation And Severe Autoinflammation In Mice. *Immunity*, 34(5), 755-768.
- (53) Touitou, I., Lesage, S., Mcdermott, M., Cuisset, L., Hoffman, H., Dode, C., ... & De Menthier, C. S. (2004). Infevers: An Evolving Mutation Database For Auto-Inflammatory Syndromes. *Human Mutation*, 24(3), 194-198.
- (54) Berkun, Y., & Eisenstein, E. M. (2014). Diagnostic Criteria Of Familial Mediterranean Fever. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), 388-390.
- (55) Alain, B., Christian, C., Corinne, D., Catherine, D., Jean-Louis, P., Christophe, C., ... & French Fmf Consortium. (1997). A Candidate Gene For Familial Mediterranean Fever. *Nature Genetics*, 17(1), 25-31.
- (56) International Fmf Consortium. (1997). Ancient Missense Mutations In A New Member Of The Roret Gene Family Are Likely To Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*, 90(4), 797-807.
- (57) Başarslan, F., Yengil, E., & Göğebakan, B. Ailevi Akdeniz Ateşi Ön Tanısıyla Değerlendirilen Hastaların Klinik Ve Genetik Yöneden İncelenmesi Evaluation Of The Patients With The Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever In Clinical And Genetic Aspects.
- (58) Coşkunpınar, E., Özvarnalı, A., Çefle, K., Palanduz, A., Gül, A., Öztürk, D., ... & Palanduz, Ş. (2018). Molecular Diagnosis Experience In Familial Mediterranean Fever: The Most Frequent Mutations In The Mefv Gene. *Haseki Tip Bulteni*, 56(1), 42.

- (59) Onder, E. N. A., & Ertan, P. (2020). Ailesel Akdeniz Ateşi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(3), 413-417.
- (60) Ugan, Y., & Ermiş, F. (2011). Ailesel Akdeniz Ateşi. *SdÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(4), 139-143.
- (61) Acar, E. M., & Senem, Ş. A. Ş. (2017). Ailesel Akdeniz Ateşi Atağına Eşlik Eden Erizipel Benzeri Eritem. *Dicle Tıp Dergisi*, 44(1), 115-118.
- (62) Cekin, N., Akyurek, M. E., Pinarbasi, E., & Ozen, F. (2017). Mefv Mutations And Their Relation To Major Clinical Symptoms Of Familial Mediterranean Fever. *Gene*, 626, 9-13.
- (63) Üstebay, S., Üstebay, D. Ü., & Yılmaz, Y. (2015). Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal Of Academic Research In Medicine*, 5(3).
- (64) Gershoni-Baruch, R., Brik, R., Zacks, N., Shinawi, M., Lidar, M., & Livneh, A. (2003). The Contribution Of Genotypes At The Mefv And Saa1 Loci To Amyloidosis And Disease Severity In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal Of The American College Of Rheumatology*, 48(4), 1149-1155.
- (65) Yaşar Bilge, N. Ş., Sari, I., Solmaz, D., Şenel, S., Emmungil, H., Kilic, L., ... & Kaşifoğlu, T. (2019). The Distribution Of Mefv Mutations In Turkish Fmf Patients: Multicenter Study Representing Results Of Anatolia.
- (66) Ozen, S., Demirkaya, E., Amaryan, G., Koné-Paut, I., Polat, A., Woo, P., ... & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. (2014). Results From A Multicentre International Registry Of Familial Mediterranean Fever: Impact Of Environment On The Expression Of A Monogenic Disease In Children. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 73(4), 662-667.
- (67) Aksentijevich, I., & Kastner, D. L. (2011). Genetics Of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Past Successes, Future Challenges. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(8), 469-478.
- (68) Bodur, H., Yurdakul, F. G., Cay, H. F., Uçar, Ü., Keskin, Y., Sargin, B., ... & Sezer, İ. (2020). Familial Mediterranean Fever: Assessment Of Clinical Manifestations, Pregnancy, Genetic Mutational Analyses, And

- Disease Severity In A National Cohort. *Rheumatology International*, 40(1), 29-40.
- (69) Soylemezoglu, O., Arga, M., Fidan, K., Gonen, S., Emeksiz, H. C., Hasanoglu, E., & Buyan, N. (2010). Unresponsiveness To Colchicine Therapy In Patients With Familial Mediterranean Fever Homozygous For The M694v Mutation. *The Journal Of Rheumatology*, 37(1), 182-189.
- (70) Samancı, N. Ş., Samancı, C., Tahmaz, M., Ergen, A., & Yel, K. (2015). Olgu Sunumu/Case Report Nefrotik Sendrom İle Başvuran Aktif Akciğer Tüberkülozuna Sekonder Renal Amiloidoz Renal Amyloidosis Secondary To Active Pulmonary Tuberculosis Presenting With Nephrotic Syndrome.
- (71) Ozen, S., Aktay, N., Lainka, E., Duzova, A., Bakkaloglu, A., & Kallinich, T. (2009). Disease Severity In Children And Adolescents With Familial Mediterranean Fever: A Comparative Study To Explore Environmental Effects On A Monogenic Disease. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 68(2), 246-248.
- (72) Schwabe, A. D., & Peters, R. S. (1974). Familial Mediterranean Fever In Armenians. Analysis Of 100 Cases. *Medicine*, 53(6), 453-462.
- (73) Ben-Chetrit, E., & Touitou, I. (2009). Familial Mediterranean Fever In The World. *Arthritis Care & Research*, 61(10), 1447-1453.
- (74) Petrushkin, H., Stanford, M., Fortune, F., & Jawad, A. S. (2016). Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview Of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, And Treatment. *Ocular Immunology And Inflammation*, 24(4), 422-430.
- (75) Touitou, I., Lesage, S., Mcdermott, M., Cuisset, L., Hoffman, H., Dode, C., ... & De Menthier, C. S. (2004). Infevers: An Evolving Mutation Database For Auto-Inflammatory Syndromes. *Human Mutation*, 24(3), 194-198.
- (76) Tunca, M., Akar, S., Onen, F., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., ... & Erken, E. (2005). Familial Mediterranean Fever

- (Fmf) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84(1), 1-11.
- (77) Onen, F. (2006). Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International*, 26(6), 489-496.
- (78) Breuer, G. S., & Taurog, J. D. (2014). Erysipelas-Like Erythema In A Patient With Familial Mediterranean Fever. *The Journal Of Rheumatology*, 41(11), 2271-2272.
- (79) Celikbilek, M., Dogan, S., Akyol, L., Borekci, E., Zararsiz, G., Kozan, M., & Gunaydin, I. (2015). Neutrophil–Lymphocyte Ratio In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*, 29(1), 80-83.
- (80) Cekin, N., Akyurek, M. E., Pinarbasi, E., & Ozen, F. (2017). Mefv Mutations And Their Relation To Major Clinical Symptoms Of Familial Mediterranean Fever. *Gene*, 626, 9-13.
- (81) Tunca, M., Akar, S., Onen, F., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., ... & Erken, E. (2005). Familial Mediterranean Fever (Fmf) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84(1), 1-11.
- (82) Sönmez, H. E., Esmeray, P., Batu, E. D., Arıcı, Z. S., Demir, S., Sağ, E., ... & Bilginer, Y. (2019). Is Age Associated With Disease Severity And Compliance To Treatment In Children With Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International*, 39(1), 83-87.
- (83) Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinalle M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, (2009) Et Al. Familial Mediterranean Fever: A Review For Clinical Management. *Joint Bone Spine*. 76(3):227-33.
- (84) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A Survey Of 470 Cases And Review Of The Literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-53.7
- (85) Bakkaloglu, A. (2003). Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Nephrology*, 18(9), 853-859.
- (86) Tunca, M., Akar, S., Onen, F., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., Yalcinkaya, F., ... & Erken, E. (2005). Familial Mediterranean Fever

- (Fmf) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 84(1), 1-11.
- (87) Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
 - (88) Livnehneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Padeh, S., Migdal, A., Sohar, E., & Pras, M. (1996, December). The Changing Face Of Familial Mediterranean Fever. In *Seminars In Arthritis And Rheumatism* (Vol. 26, No. 3, Pp. 612-627). Wb Saunders.
 - (89) Lidar, M., & Livneh, A. (2007). Familial Mediterranean Fever: Clinical, Molecular And Management Advancements. *Neth J Med*, 65(9), 318-24.
 - (90) Fonnesu, C., Cerquaglia, C., Giovinale, M., Curigliano, V., Verrecchia, E., De Socio, G., ... & Manna, R. (2009). Familial Mediterranean Fever: A Review For Clinical Management. *Joint Bone Spine*, 76(3), 227-233.
 - (91) Ben-Chetrit, E., & Friedman, L. S. (2017). Clinical Manifestations And Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever. *Retrieved From Uptodate.Com*.
 - (92) Kasifoglu, T., Cansu, D. Ü., & Korkmaz, C. (2009). Frequency Of Abdominal Surgery In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Internal Medicine*, 48(7), 523-526.
 - (93) Çobankara, V., & Balkarlı, A. (2011). Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, (2), 86-98.
 - (94) Zadeh, N., Getzug, T., & Grody, W. W. (2011). Diagnosis And Management Of Familial Mediterranean Fever: Integrating Medical Genetics In A Dedicated Interdisciplinary Clinic. *Genetics In Medicine*, 13(3), 263-269.
 - (95) Ben-Chetrit, E., & Ben-Chetrit, A. (2001). Familial Mediterranean Fever And Menstruation. *British Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 108(4), 403-407.
 - (96) Samuels, J., Aksentijevich, I., Torosyan, Y., Centola, M., Deng, Z., Sood, R., & Kastner, D. L. (1998). Familial Mediterranean Fever At The Millennium. Clinical Spectrum, Ancient Mutations, And A Survey Of 100

- American Referrals To The National Institutes Of Health. *Medicine*, 77(4), 268-297.
- (97) Ben-Chetrit, E., & Ben-Chetrit, A. (2001). Familial Mediterranean Fever And Menstruation. *British Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 108(4), 403-407.
- (98) Kasapçopur, Ö., & Arisoy, N. (2006). Ailesel Akdeniz Ateşi Ve Diğer Otoenflamatuvar Hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 41(1), 9-17.
- (99) Uthman, I. (2005). The Arthritis Of Familial Mediterranean Fever. *The Journal Of Rheumatology*, 32(11), 2278-2278.
- (100) Brik, R., Shinawi, M., Kasinetz, L., & Gershoni-Baruch, R. (2001). The Musculoskeletal Manifestations Of Familial Mediterranean Fever In Children Genetically Diagnosed With The Disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal Of The American College Of Rheumatology*, 44(6), 1416-1419.
- (101) Ben-Chetrit, E., & Levy, M. (1998). Familial Mediterranean Fever. *The Lancet*, 351(9103), 659-664.
- (102) Livnehneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Padeh, S., Migdal, A., Sohar, E., & Pras, M. (1996, December). The Changing Face Of Familial Mediterranean Fever. In *Seminars In Arthritis And Rheumatism* (Vol. 26, No. 3, Pp. 612-627). Wb Saunders.
- (103) Sayarlioglu, M., Sayarlioglu, H., Ozen, S., Erkoc, R., & Gul, A. (2003). Colchicine-Induced Myopathy In A Teenager With Familial Mediterranean Fever. *Annals Of Pharmacotherapy*, 37(12), 1821-1824.
- (104) Kuncel, R. W., Duncan, G., Watson, D., Alderson, K., Rogawski, M. A., & Peper, M. (1987). Colchicine Myopathy And Neuropathy. *New England Journal Of Medicine*, 316(25), 1562-1568.
- (105) Ertekin, V., Selimoğlu, M. A., Alp, H., & Yılmaz, N. (2005). Familial Mediterranean Fever Protracted Febrile Myalgia In Children: Report Of Two Cases. *Rheumatology International*, 25(5), 398-400.
- (106) Kaplan, E., Mukamel, M., Barash, J., Brik, R., Padeh, S., Berkun, Y., ... & Harel, L. (2007). Protracted Febrile Myalgia In Children And Young Adults With Familial Mediterranean Fever: Analysis Of 15 Patients And

Suggested Criteria For Working Diagnosis. *Clinical And Experimental Rheumatology*, 25(4 Suppl 45), S114-7.

- (107) Langevitz, P., Zemer, D., Livneh, A., Shemer, J., & Pras, M. (1994). Protacted Febrile Myalgia In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Journal Of Rheumatology*, 21(9), 1708-1709.
- (108) Lega, J. C., Khouatra, C., Cottin, V., & Cordier, J. F. (2010). Isolated Recurrent Pleuritis Revealing Familial Mediterranean Fever In Adulthood. *Respiration*, 79(6), 508-510.
- (109) Isaacs, D., & Sewell, J. R. (2003). Children With Chronic Conditions. *The Medical Journal Of Australia*, 179(5), 235-236.
- (110) Makay, B., Unsal, E., Arslan, N., & Varni, J. W. (2009). Pediatric Rheumatology-Health-Related Quality Of Life Of School-Age Children With Familial Mediterranean Fever. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 27(2), S96.
- (111) Makay, B., Emiroğlu, N., & Ünsal, E. (2010). Depression And Anxiety In Children And Adolescents With Familial Mediterranean Fever. *Clinical Rheumatology*, 29(4), 375-379.
- (112) Lipton, R. B., Hamelsky, S. W., Kolodner, K. B., Steiner, T. J., & Stewart, W. F. (2000). Migraine, Quality Of Life, And Depression: A Population-Based Case–Control Study. *Neurology*, 55(5), 629-635.
- (113) Kalkan, G., Demirkaya, E., Acikel, C. H., Polat, A., Peru, H., Karaoglu, A., ... & Ozen, S. (2012). Evaluation Of The Current Disease Severity Scores In Paediatric Fmf: Is It Necessary To Develop A New One?. *Rheumatology*, 51(4), 743-748.
- (114) Bakaloglu Ajpn. (2003) Familial Mediterranean Fever;18:853-9
- (115) Erdem, H., Simsek, I., Pay, S., Dinc, A., Deniz, O., & Ozcan, A. (2006). Diffuse Pulmonary Amyloidosis That Mimics Interstitial Lung Disease In A Patient With Familial Mediterranean Fever. *Jcr: Journal Of Clinical Rheumatology*, 12(1), 34-36.
- (116) Shohat, M., & Halpern, G. J. (2011). Familial Mediterranean Fever—A Review. *Genetics In Medicine*, 13(6), 487-498. Garcia-Gonzalez, A., & Weisman, M. H. (1992, December). The Arthritis Of Familial

- Mediterranean Fever. In *Seminars In Arthritis And Rheumatism* (Vol. 22, No. 3, Pp. 139-150). Wb Saunders.
- (117) Yılmaz, S. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Böbrek Tutulumu. *Journal Of Istanbul Faculty Of Medicine*, 72(2), 71-74.
- (118) Barzilai, A., Langevitz, P., Goldberg, I., Kopolovic, J., Livneh, A., Pras, M., & Trau, H. (2000). Erysipelas-Like Erythema Of Familial Mediterranean Fever: Clinicopathologic Correlation. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, 42(5), 791-795.
- (119) Yorulmaz, A., Akbulut, H., & Arslan, Ş. (2018). Uzamış Febril Miyalji Sendromu İle Başvuran Ailesel Akdeniz Ateşi: 9 Hastanın Klinik, Laboratuvar Ve Demografik Özellikleri. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 8(3), 227-232.
- (120) Öztürk, C., Sütçüoğlu, S., Özer, E., & Akman, S. A. (2013). Uzamış Febril Miyalji İle Prezente Olan Ailevi Akdeniz Ateşi Olgusu. *İzmir Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*, 3, 63-66.
- (121) Kurt, T., Aydın, F., Tekgöz, N., Sezer, M., Ekici Tekin, Z., Çelikel, E., ... & Acar, B. Ç. (2021). Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Uzamış Febril Miyalji Sendromu (Protracted Febrile Myalgia Syndrome İn Children With Familial Mediterranean Fever). *Kocaeli Tıp Dergisi*, 10(Supp: 2), 78-83.
- (122) Özçakar, Z. B., Çakar, N., Uncu, N., Çelikel, B. A., & Yalçinkaya, F. (2017). Familial Mediterranean Fever-Associated Diseases İn Children. *Qjm: An International Journal Of Medicine*, 110(5), 287-290.
- (123) Uluduz, D., Tavsanlı, M. E., Uygunoğlu, U., Saip, S., Kasapçopur, O., Ozge, A., & Temel, G. O. (2014). Primary Headaches İn Pediatric Patients With Chronic Rheumatic Disease. *Brain And Development*, 36(10), 884-891.
- (124) Kasapçopur, Ö., & Arısoy, N. (2006). Ailesel Akdeniz Ateşi Ve Diğer Otoenflamatuvar Hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 41(1), 9-17.
- (125) Topcuoglu, M. A., & Karabudak, R. A. N. A. (1997). Familial Mediterranean Fever And Multiple Sclerosis. *Journal Of Neurology*, 244(8), 510-514.

- (126) Shinar, Y., Livneh, A., Villa, Y., Pinhasov, A., Zeitoun, I., Kogan, A., & Achiron, A. (2003). Common Mutations In The Familial Mediterranean Fever Gene Associate With Rapid Progression To Disability In Non-Ashkenazi Jewish Multiple Sclerosis Patients. *Genes & Immunity*, 4(3), 197-203.
- (127) Kaly, L., Rozenbaum, M., Rimar, D., Slobodin, G., Boulman, N., Awisat, A., ... & Rosner, I. (2019). Ulcerative Colitis And Familial Mediterranean Fever: Can Anakinra Treat Both?. *Acg Case Reports Journal*, 6(7).
- (128) Üreten, K., Bostancı, A., Akbal, E., Gönülalan, G., Özbek, M., & Öztürk, M. A. (2009). Familial Mediterranean Fever With Chronic Ascites: A Case Report And A Review Of Literature. *Rheumatology International*, 29(12), 1477-1480.
- (129) Ben-Chetrit, E., & Levy, M. (2003). Reproductive System In Familial Mediterranean Fever: An Overview. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 62(10), 916-919.
- (130) Sackesen, C., Bakkaloglu, A., Sekerel, B. E., Ozaltin, F., Besbas, N., Yilmaz, E., ... & Ozen, S. (2004). Decreased Prevalence Of Atopy In Paediatric Patients With Familial Mediterranean Fever. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 63(2), 187-190.
- (131) Kaşifoğlu, T., Çalışır, C., Cansu, D. Ü., & Korkmaz, C. (2009). The Frequency Of Sacroiliitis In Familial Mediterranean Fever And The Role Of Hla-B27 And Mefv Mutations In The Development Of Sacroiliitis. *Clinical Rheumatology*, 28(1), 41-46.
- (132) Cinar, M., Dinc, A., Simsek, I., Erdem, H., Koc, B., Pay, S., ... & Gul, D. (2008). The Rate And Significance Of Mediterranean Fever Gene Mutations In Patients With Ankylosing Spondylitis: A Three-Month, Longitudinal Clinical Study. *Rheumatology International*, 29(1), 37-42.
- (133) Akkoc, N., Sari, I., Akar, S., Binicier, O., Thomas, M. G., Weale, M. E., ... & Plaster, C. A. (2010). Increased Prevalence Of M694v In Patients With Ankylosing Spondylitis: Additional Evidence For A Link With Familial Mediterranean Fever. *Arthritis & Rheumatism*, 62(10), 3059-3063.

- (134) Yılmaz, Ö., Kısacık, B., Ozkan, F., Güven, G., Unlü, E. N., Pehlivan, Y., & Onat, A. M. (2013). Does Enthesopathy Relate To M694v Gene Mutation In Patients With Familial Mediterranean Fever?. *Clinical Rheumatology*, 32(11), 1593-1598.
- (135) Akar, S., Soysal, O., Balci, A., Solmaz, D., Gerdan, V., Onen, F., ... & Akkoc, N. (2013). High Prevalence Of Spondyloarthritis And Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients And Their First-Degree Relatives: Further Evidence For The Connection. *Arthritis Research & Therapy*, 15(1), 1-8.
- (136) Akar, S., Soysal, O., Balci, A., Solmaz, D., Gerdan, V., Onen, F., ... & Akkoc, N. (2013). High Prevalence Of Spondyloarthritis And Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients And Their First-Degree Relatives: Further Evidence For The Connection. *Arthritis Research & Therapy*, 15(1), 1-8.
- (137) Rabinovich, E., Livneh, A., Langevitz, P., Brezniak, N., Shinar, E., Pras, M., & Shinar, Y. (2005). Severe Disease In Patients With Rheumatoid Arthritis Carrying A Mutation In The Mediterranean Fever Gene. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 64(7), 1009-1014.
- (138) Touitou, I., Magne, X., Molinari, N., Navarro, A., Quellec, A. L., Picco, P., ... & Koné-Paut, I. (2000). Mefv Mutations In Behçet's Disease. *Human Mutation*, 16(3), 271-272.
- (139) Imirzalıoğlu, N., Dursun, A., Tastan, B., Soysal, Y., & Yakıcıer, M. C. (2005). Mefv Gene Is A Probable Susceptibility Gene For Behçet's Disease. *Scandinavian Journal Of Rheumatology*, 34(1), 56-58.
- (140) Espinosa, G., Arostegui, J. I., Plaza, S., Rius, J., Cervera, R., Yague, J., & Font, J. (2005). Behçet's Disease And Hereditary Periodic Fever Syndromes: Casual Association Or Causal Relationship?. *Clinical And Experimental Rheumatology*, 23(4), S.
- (141) Tanaka, M., Migita, K., Miyashita, T., Maeda, Y., Nakamura, M., Komori, A., ... & Yasunami, M. (2007). Coexistence Of Familial Mediterranean Fever And Sjogren's Syndrome In A Japanese Patient. *Clinical And Experimental Rheumatology*, 25(5), 792.

- (142) Kobak, S., Kobak, A. C., Aksu, K., Keser, G., & Oksel, F. (2007). Coexistence Of Sjogren's Syndrome And Familial Mediterranean Fever. *Aplar Journal Of Rheumatology*, 10(3), 244-245.
- (143) Nobakht, H., Zamani, F., Ajdarkosh, H., Mohamadzadeh, Z., Fereshtehnejad, S. M., & Nassaji, M. (2011). Adult-Onset Familial Mediterranean Fever In Northwestern Iran; Clinical Feature And Treatment Outcome. *Middle East Journal Of Digestive Diseases*, 3(1), 50.
- (144) Akkuş, S., Calışkan, S., & Kasapçopur, O. (2002). Tubular Functions In Familial Mediterranean Fever. *The Turkish Journal Of Pediatrics*, 44(4), 317-320.
- (145) Lachmann, H. J., Şengül, B., Yavuzşen, T. U., Booth, D. R., Booth, S. E., Bybee, A., ... & Hawkins, P. N. (2006). Clinical And Subclinical Inflammation In Patients With Familial Mediterranean Fever And In Heterozygous Carriers Of Mefv Mutations. *Rheumatology*, 45(6), 746-750.
- (146) Akar, S., Cetin, P., Kalyoncu, U., Karadag, O., Sari, I., Cinar, M., ... & Onen, F. (2018). Nationwide Experience With Off-Label Use Of Interleukin-1 Targeting Treatment In Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care & Research*, 70(7), 1090-1094.
- (147) Manna, R., & Rigante, D. (2019). Familial Mediterranean Fever: Assessing The Overall Clinical Impact And Formulating Treatment Plans. *Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases*, 11(1).
- (148) Kisacik, B., Akdogan, A., Yilmaz, G., Karadag, O., Yilmaz, F. M., Koklu, S., ... & Kiraz, S. (2009). Serum Adenosine Deaminase Activities During Acute Attacks And Attack-Free Periods Of Familial Mediterranean Fever. *European Journal Of Internal Medicine*, 20(1), 44-47.
- (149) Giancane, G., Ter Haar, N. M., Wulffraat, N., Vastert, S. J., Barron, K., Hentgen, V., ... & Ozen, S. (2015). Evidence-Based Recommendations For Genetic Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 74(4), 635-641.

- (150) Tufan, A., & Lachmann, H. (2020). Familial Mediterranean Fever, From Pathogenesis To Treatment: A Contemporary Review. *Turkish Journal Of Medical Sciences*, 50(10), 1591-1610.
- (151) Yalçinkaya, F., Özen, S., Özçakar, Z. B., Aktay, N., Cakar, N., Düzova, A., ... & Bakkaloğlu, A. (2009). A New Set Of Criteria For The Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever In Childhood. *Rheumatology*, 48(4), 395-398.
- (152) Dundar, M., Emirogullari, E. F., Kiraz, A., Taheri, S., & Baskol, M. (2011). Common Familial Mediterranean Fever Gene Mutations In A Turkish Cohort. *Molecular Biology Reports*, 38(8), 5065-5069.
- (153) Guzel, S., Andican, G., Seven, A., Aslan, M., Bolayirli, M., Guzel, E. C., & Hamuryudan, V. (2012). Acute Phase Response And Oxidative Stress Status In Familial Mediterranean Fever (Fmf). *Modern Rheumatology*, 22(3), 431-437.
- (154) Kastner, D. L. (2005). Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Ash Education Program Book*, 2005(1), 74-81.
- (155) Gattorno, M., Pelagatti, M. A., Meini, A., Obici, L., Barcellona, R., Federici, S., ... & Martini, A. (2008). Persistent Efficacy Of Anakinra In Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 58(5), 1516-1520.
- (156) Livneh, A., & Langevitz, P. (2000). Diagnostic And Treatment Concerns In Familial Mediterranean Fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 14(3), 477-498.
- (157) Gattorno, M., Pelagatti, M. A., Meini, A., Obici, L., Barcellona, R., Federici, S., ... & Martini, A. (2008). Persistent Efficacy Of Anakinra In Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 58(5), 1516-1520.
- (158) Dode, C., André, M., Bienvenu, T., Hausfater, P., Pêcheux, C., Bienvenu, J., ... & French Hereditary Recurrent Inflammatory Disorder Study Group. (2002). The Enlarging Clinical, Genetic, And Population Spectrum Of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 46(8), 2181-2188.

- (159) Keleş, S., Özdemir, C., Bahçeciler, N. N., & Barlan, I. B. (2007). Periyodik Ateş Sendromları. *Güncel Pediatri*, 5(2), 57-61.
- (160) Akkoc, N., & Gul, A. (2011). Familial Mediterranean Fever And Seronegative Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, 13(5), 388-394.
- (161) Akar, S., Soysal, O., Balci, A., Solmaz, D., Gerdan, V., Onen, F., ... & Akkoc, N. (2013). High Prevalence Of Spondyloarthritis And Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients And Their First-Degree Relatives: Further Evidence For The Connection. *Arthritis Research & Therapy*, 15(1), 1-8.
- (162) Medici, N. P., Rashid, M., & Bliska, J. B. (2019). Characterization Of Pyrin Dephosphorylation And Inflammasome Activation In Macrophages As Triggered By The Yersinia Effectors Yope And Yopt. *Infection And Immunity*, 87(3), E00822-18.
- (163) Yildirim, K., Uzkeser, H., Keles, M., Karatay, S., Kiziltunc, A., Kaya, M. D., & Yildirim, A. (2012). Relationship Between Serum Interleukin-1 β Levels And Acute Phase Response Proteins In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Biochemia Medica*, 22(1), 109-113.
- (164) Meinzer, U., Quartier, P., Alexandra, J. F., Hentgen, V., Retornaz, F., & Koné-Paut, I. (2011, October). Interleukin-1 Targeting Drugs In Familial Mediterranean Fever: A Case Series And A Review Of The Literature. In *Seminars In Arthritis And Rheumatism* (Vol. 41, No. 2, Pp. 265-271). Wb Saunders.
- (165) Sarı, O. (2013). Birinci Basamakta Ailevi Akdeniz Ateşine Genel Yaklaşım. *Konuralp Medical Journal*, 5(2), 75-80.
- (166) Mattit, H., Joma, M., Al-Cheikh, S., El-Khateeb, M., Medlej-Hashim, M., Salem, N., ... & Mégarbané, A. (2006). Familial Mediterranean Fever In The Syrian Population: Gene Mutation Frequencies, Carrier Rates And Phenotype–Genotype Correlation. *European Journal Of Medical Genetics*, 49(6), 481-486.
- (167) Kallinich, T., Haffner, D., Niehues, T., Huss, K., Lainka, E., Neudorf, U., ... & Ozen, S. (2007). Colchicine Use In Children And Adolescents With

Familial Mediterranean Fever: Literature Review And Consensus Statement. *Pediatrics*, 119(2), E474-E483.

- (168) Özçakar, Z. B., Kadioğlu, G., Şıklar, Z., Kavaz, A., Nur Aksanal, F., Berberoğlu, M., ... & Yalçinkaya, F. (2010). The Effect Of Colchicine On Physical Growth İn Children With Familial Mediterranean Fever. *European Journal Of Pediatrics*, 169(7), 825-828.
- (169) Ratnaike, R. N., & Jones, T. E. (1998). Mechanisms Of Drug-Induced Diarrhoea İn The Elderly. *Drugs & Aging*, 13(3), 245-253.
- (170) Stefanidis, I., Böhm, R., Hägel, J., & Maurin, N. (1992). Toxic Myopathy With Kidney Failure As A Colchicine Side Effect İn Familial Mediterranean Fever. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946), 117(33), 1237-1240.
- (171) Soriano, A., Verecchia, E., Afeltra, A., Landolfi, R., & Manna, R. (2013). Il-1 β Biological Treatment Of Familial Mediterranean Fever. *Clinical Reviews İn Allergy & Immunology*, 45(1), 117-130.
- (172) Roldan, R., Ruiz, A. M., Miranda, M. D., & Collantes, E. (2008). Anakinra: New Therapeutic Approach İn Children With Familial Mediterranean Fever Resistant To Colchicine. *Joint Bone Spine*, 75(4), 504-505.
- (173) Ben-Zvi, I., Kukuy, O., Giat, E., Pras, E., Feld, O., Kivity, S., ... & Livneh, A. (2017). Anakinra For Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*, 69(4), 854-862.
- (174) Basaran, O., Uncu, N., Celikel, B. A., Aydın, F., & Cakar, N. (2017). Assessment Of Neutrophil To Lymphocyte Ratio And Mean Platelet Volume İn Pediatric Familial Mediterranean Fever Patients. *Journal Of Research İn Medical Sciences: The Official Journal Of Isfahan University Of Medical Sciences*, 22.
- (175) Akar, S., Cetin, P., Kalyoncu, U., Karadag, O., Sari, I., Cinar, M., ... & Onen, F. (2018). Nationwide Experience With Off-Label Use Of Interleukin-1 Targeting Treatment İn Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care & Research*, 70(7), 1090-1094.

- (176) Seyahi, E., Ozdogan, H., Masatlioglu, S., & Yazici, H. (2002). Successful Treatment Of Familial Mediterranean Fever Attacks With Thalidomide In A Colchicine Resistant Patient. *Clinical And Experimental Rheumatology*, 20(4; Supp/26), S-43.
- (177) Calguneri, M., Apras, S., Ozbalkan, Z., Ozturk, M. A., Ertenli, I., & Kiraz, S. (2004). The Efficacy Of Continuous Interferon Alpha Administration As An Adjunctive Agent To Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever Patients. *Clinical And Experimental Rheumatology*, 22, S41-S44.
- (178) Onat, A. M., Öztürk, M. A., Özçakar, L., Üreten, K., Kaymak, S. U., Kiraz, S., ... & Çalgüneri, M. (2007). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Reduce The Attack Frequency In Familial Mediterranean Fever. *The Tohoku Journal Of Experimental Medicine*, 211(1), 9-14.
- (179) Langevitz, P., Livneh, A., Zemer, D., Shemer, J., & Pras, M. (1997, October). Seronegative Spondyloarthropathy In Familial Mediterranean Fever. In *Seminars In Arthritis And Rheumatism* (Vol. 27, No. 2, Pp. 67-72). Wb Saunders.
- (180) Hashkes, P. J., Spalding, S. J., Giannini, E. H., Huang, B., Johnson, A., Park, G., ... & Lovell, D. J. (2012). Rilonacept For Colchicine-Resistant Or-Intolerant Familial Mediterranean Fever: A Randomized Trial. *Annals Of Internal Medicine*, 157(8), 533-541.
- (181) Sakallioğlu, O., Duzova, A., & Ozen, S. (2006). Etanercept In The Treatment Of Arthritis In A Patient With Familial Mediterranean Fever. *Clinical And Experimental Rheumatology*, 24(4), 435.
- (182) Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med* 1958; 102: 50.
- (183) De Benedetti, F., Gattorno, M., Anton, J., Ben-Chetrit, E., Frenkel, J., Hoffman, H. M., ... & Junge, G. (2018). Canakinumab For The Treatment Of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal Of Medicine*, 378(20), 1908-1919.
- (184) Zemer, D., Revach, M., Pras, M., Modan, B., Schor, S., Sohar, E., & Gafni, J. (1974). A Controlled Trial Of Colchicine In Preventing Attacks

- Of Familial Mediterranean Fever. *New England Journal Of Medicine*, 291(18), 932-934.
- (185) Varan, O., Kucuk, H., Babaoglu, H., Atas, N., Salman, R. B., Satis, H., ... & Tufan, A. (2019). Effect Of Interleukin-1 Antagonists On The Quality Of Life In Familial Mediterranean Fever Patients. *Clinical Rheumatology*, 38(4), 1125-1130.
- (186) Livneh, A., Zemer, D., Siegal, B., Laor, A., Sohar, E., & Pras, M. (1992). Colchicine Prevents Kidney Transplant Amyloidosis In Familial Mediterranean Fever. *Nephron*, 60(4), 418-422.
- (187) Zemer, D., Livneh, A., Danon, Y. L., Pras, M., & Sohar, E. (1991). Long-Term Colchicine Treatment In Children With Familial Mediterranean Fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal Of The American College Of Rheumatology*, 34(8), 973-977.
- (188) Topcuoglu, M. A., & Karabudak, R. A. N. A. (1997). Familial Mediterranean Fever And Multiple Sclerosis. *Journal Of Neurology*, 244(8), 510-514.
- (189) Grateau, G. (2004). Clinical And Genetic Aspects Of The Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Rheumatology*, 43(4), 410-415.
- (190) Kliegman Rm, Nelson Wwe. Nelson Textbook Of Pediatrics: Elsevier Science Health Science Division; 2007.
- (191) Tøndel C, Bostad L, Larsen Kk, Et Al. Agalsidase Benefits Renal Histology In Young Patients With Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137-48
- (192) Shohat M, Livneh A, Zemer D, Et Al. Twin Studies In Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet* 1992; 44:179-82
- (193) Solak M, Yıldız H, Köken R, Et Al. Ailevi Akdeniz Ateşi Ön Tanısı Alan 165 Olgunun Mefv Geni Mutasyonlarının İncelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 117-122.
- (194) <http://Fmf.lgh.cnrs.fr/Issaid/Infivers/Search.Php?N=1> , (2016)
- (195) Touitou, I., 2001, The Spectrum Of Familial Mediterranean Fever (Fmf) Mutations, *European Journal Of Human Genetics*, 9, 473-483 P

- (196) Çetin N, Yıldız B, Kural N Ailevi Akdeniz Ateşli Hastalarda Gen Mutasyonu İle Klinik Bulgular Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi
- (197) Sohar, E., J. Gafni, M. Pras And H. Heller. 1967. "Familial Mediterranean Fever. A Survey Of 470 Cases And Review Of The Literature." *Am J Med*, 43(2); 227-53.
- (198) Li, J., Wang, W., Zhong, L., Pan, J., Yu, Z., Jian, S., ... & Song, H. (2019). Familial Mediterranean Fever İn Chinese Children: A Case Series. *Frontiers İn Pediatrics*, 7, 483.
- (199) Yalçınkaya, F., Çakar, N., Mısırlıoğlu, M., Tümer, N., Akar, N., Tekin, M., Taştan, H., Koçark, H., Özkaya, N., And Elhan, A.H., 2000, Genotypephenotype Correlation İn A Large Group Of Turkish Patients With Familial Mediterranean Fever: *Evidence For Mutation Independent Amyloidosis, Rheumatology*, 39, 67-72 P.
- (200) Majeed Ha, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The Cutaneous Manifestations İn Children With Familial Mediterranean Fever (Recurrent Hereditary Polyserositis). A Six-Year Study. *The Quarterly Journal Of Medicine*. 1990 Jun;75(278): 607-16.
- (201) Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoglu S, Karaca N, Et Al. Association Of Clinical And Genetic Alfeatures İn Fmf With Focus On Mefv Strip Assay Sensitivity İn 452 Children From Westernanatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;30;493-501.