



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE TAKİPLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
İLİŞKİLİ AMİLOİDOZ GELİŞMİŞ HASTALARDA ANTI
İTERLÖKİN-1 TEDAVİNİN GERÇEK HAYAT
VERİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şule Erel

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE TAKİPLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
İLİŞKİLİ AMİLOİDOZ GELİŞMİŞ HASTALARDA ANTİ
İNERLÖKİN-1 TEDAVİNİN GERÇEK HAYAT
VERİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şule Erel

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi İsmail Doğan

Ankara, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile bana ilham kaynağı olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman ERSOY'a;

Öğrencileri olmaktan gurur duyduğum hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU'na, Doç. Dr. Kamile SILAY'a;

Tezimin her aşamasında ve her satırında emeği olan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İsmail DOĞAN'a;

Beraber çalıştığım tüm uzmanlarımıza ve iyi, kötü herşeyi paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez süreci boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen sevgili kardeşim Dr. Hale Nur CANSEVER ve değerli eşi Dr. Üzeyir CANSEVER'e;

Benimle birlikte üzülen benimle birlikte sevinen ve bana her daim sevgi ve sabır gösteren canım annem ve canım babama;

Hayatımın her anına güzellik ve anlam katan, iyiki de katan, biricik oğlum Mete'ye ve değerli eşim, yol arkadaşım Fırat EREL'e en kalbi duygularımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şule EREL

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi periyodik ateş sendromlarının en sık görülenidir. Türkiye AAA insidansının ve prevalansının yüksek olduğu ülkelerden birisidir. Hastalığın tedavisinde 1972 yılından beri kolşisin kullanılmaktadır. Ancak kolşisin tedavisinin direnç ya da intolerans nedeni ile yetersiz olduğu hastalarda, ileri basamak tedavi seçeneği olarak anti interlökin-1 ilaçlar kullanılmaktadır. Literatürde çok sayıda çalışma ile, anti IL-1 ilaçların AAA tanılı hastalar üzerindeki etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmıştır. Bu çalışmada, merkezimiz özelinde takipli AAA ilişkili amiloidoz gelişen hastalarımızda anti IL-1 ilaçların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili gerçek hayat verilerinin elde edilmesi amaçlandı.

Materyal ve Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi, Atatürk ve Numune Eğitim ve Araştırma Hastaneleri romatoloji poliklinikleri verileri retrospektif olarak 2010 yılından 2020 yılına kadar tarandı ve AAA ilişkili amiloidoz tanısı ile anti IL-1 tedavi alan hastalar belirlendi. Hastaların her biri en az altı ay boyunca anti IL-1 tedavi almış, 18 yaşından büyük, Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış ve AAA ilişkili AA tipi amiloidoz gelişmiş hastalardı. Hastaların sadece kolşisin kullanımı altında atak sıklığı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein düzeyi, fibrinojen düzeyi, 24 saatlik idrar protein miktarı, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı belirlendi. Sonra bu değerler en az altı aylık anti IL-1 tedavi sonrası kontrolde ve en son vizitteki kontrol değerlerle karşılaştırıldı. Ayrıca hastalarla telefon görüşmeleri yapılarak anti IL-1 tedaviye uyumları ve tedavinin yan etki profili, atak sayısı ve şiddetinde azalma da değerlendirmeye alındı. Elde edilen veriler SPSS veri tabanına yüklenip, istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 26 hastaya ulaşıldı. Bu hastaların %34.6'sı kadın %65.4'ü erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 41 ± 9.5 (24-65) idi. Tüm hastalar tolere edebildikleri maksimum dozda kolşisin kullanıyorlardı ve bu tedavi üzerine anti IL-1 tedavi eklenmişti. Toplam 26 hastanın tamamına ilk olarak anakinra başlanmıştı, yedi hastada ise daha sonra kanakinumab tedavisine geçiş yapılmıştı. Hastaların son altı ay

içindeki atak sıklıkları belirlendi. Anti IL-1 tedavisi öncesi atak sıklığı 5 ± 3.3 (min:1-maks:12) iken altı aylık tedavi sonrası atak sıklığı 0.8 ± 1.1 (min:0-maks:3) 'e gerilemişti ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.002$). ESH, CRP, fibrinojen düzeylerindeki gerileme de istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Sedimentasyon için anti IL-1 tedavisi öncesi değer 55 ± 25.4 54 (min:7-maks:112) mm/sa iken altı aylık tedavi sonrası 24 ± 22.3 14 (min:3-maks:76) mm/sa'e gerilemişti. Anti IL-1 tedavisi öncesi CRP değeri 31.4 ± 36.7 19 (min:1-maks:159) mg/l iken altı aylık tedavi sonrasında 7.9 ± 14 3 (min:0.3-maks:54) mg/l saptandı. Fibrinojende ise başlangıç ortalama değer 578 ± 193 575 (min:286-maks:900) mg/l ölçülmüştü ve altı aylık tedavi sonrasında 379 ± 173 342 (min:191-maks:884) mg/l değerlerine gerilemişti. Ayrıca hastaların 24 saatlik idrar proteinüri seviyeleri anti IL-1 tedavi öncesi 5454 ± 7396 2075 (min:229-maks:30211) mg/gün'den altı aylık tedavi sonrası 2703 ± 3179 1175 (min:100-maks:10759)'e gerilemişti ve bu değer de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Hastalarımızın beyaz küre seviyelerindeki ($p = 0.007$), platelet seviyelerindeki ($p = 0.002$) ve nötrofil seviyelerindeki gerileme de ($p = 0.02$) anti IL-1 tedavisi öncesi ve tedavi sonrası altıncı ay değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlıydı. Anti IL-1 tedavi altında böbrek fonksiyon testlerinde ise bozulma gözlemlendi. Tedavi öncesi kreatinin düzeyi 1.6 ± 0.97 1.3 (min:0.52-maks:4.11) mg/dl iken tedavi sonrası 6. ayda 1.87 ± 1.24 1.5 (min:0.5-maks:4.41) mg/dl düzeyine ilerlemişti ($p = 0.007$). Bu veri ile uyumlu olarak GFR'de de azalma saptandı ($p < 0.05$). Ortalama 44 aylık takip süresinin sonunda bir hasta amiloidoz ilişkisiz bir nedenle ex oldu, beş hastaya böbrek nakli yapıldı ve dokuz hastada son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize başlandı. Kalan 11 hastada kreatinin ve GFR düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmazken 24 saatlik idrar protein düzeyindeki gerileme devam etmekteydi ($p < 0.05$). Takip süresinin sonunda hastaların %50'sinde lokal reaksiyon, %11'inde allerjik döküntü, %23'ünde lökopeni ve %11'inde enfeksiyon sıklığında artış görüldü. Enfeksiyon sıklığında artış görülen hastaların ikisi yoğun bakım tedavisi görmüştü. Lökopeni gelişen hastalardan ikisine kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılmış ve malign dönüşüme rastlanmamıştı.

Sonuç: Anti IL-1 tedavisi amiloidoz gelişmiş AAA hastalarında klinik, akut faz cevabı ve proteinüri seviyesi üzerinde etkin görünmektedir. Bir kısım hastada proteinüride gerileme sağlayarak kronik böbrek hastalığına ilerlemeyi geciktirebilir. Ancak bir kısım hastada

ise, amiloidoz birikimin devam ettiği ve uzun dönemde amiloidozlu birçok hastanın renal replasman tedavisine ihtiyaç duyduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Amiloidoz, Anti IL-1 tedavi, Anakinra, Kanakinuma



ABSTRACT

Aim: Familial Mediterranean Fever is the most common periodic fever syndrome in the world. Especially it's affecting the ethnic groups originating from Mediterranean basin but our country has the highest incidence and prevalence all over the world. Colchicine is used for treatment of FMF since 1972. Patients who didn't respond well to colchicine treatment for many reason; now have a second option called anti IL-1 treatment. There are many trials and case reports on anti IL-1 use in FMF that demonstrates their efficacy and safety. The objective of this study is to demonstrate efficacy of anti IL-1 therapy in FMF patients with AA amyloidosis.

Materials and methods: In our study, we evaluated all data since 2010 from database of Ankara city hospital rheumatology department, Ankara Numune research hospital and Ankara Atatürk research hospital rheumatology department and we found all patients who use anti IL-1 therapy for FMF associated AA amyloidosis. All of the patients were older than 18; diagnosed as FMF according to Tel Hasomer criteria and diagnosed AA amyloidosis associated FMF, too. Also they have used anti IL-1 therapy minimum six months regularly. We have determined patients' attack frequency, sedimentation levels, fibrinogen levels, C reactive protein levels, proteinuria levels and renal function parameters before anti IL-1 therapy and after six months regular therapy and at the last visit. We had phone calls with patients about their therapy, anti IL-1's affect on FMF attack frequency, disease severity, side affects and patients' compliance to anti IL-1 therapy. The obtained data were uploaded to the SPSS database and analyzed statistically.

Results: A total of 26 patients were reached in our study. Women were 34.6% of these patients and 65.4% were men. The mean age of the patients was 41 ± 9.5 (24-65). All patients were using colchicine (min:1.5mg/hf-max:2mg/day) at the maximum dose they could tolerate and anti IL-1 treatment was added on this treatment. Anakinra was started for the first time in all 26 patients, and seven patients later switched to kanakinumab treatment. The attack frequencies of the patients in the last six months were determined. While the attack frequency before anti IL-1 treatment was 5 ± 3.3 (min: 1-max: 12), after six months of treatment the attack frequency decreased to 0.8 ± 1.1 (min: 0-max: 3) and

this value was statistically significant ($p < 0.002$). The decrease in ESR, CRP, and fibrinogen levels was also statistically significant ($p < 0.001$). For ESR, the value before anti IL-1 treatment was 55 ± 25.4 54 (min: 7-max: 112) mm / hr, but after six months of treatment, it decreased to 24 ± 22.3 14 (min: 3-max: 76) mm / hr. While the CRP value before anti IL-1 treatment was 31.4 ± 36.7 19 (min: 1-max: 159) mg / l, it was found to be 7.9 ± 14 3 (min: 0.3-max: 54) mg / l after six months of treatment. In fibrinogen, the initial mean value was 578 ± 193 575 (min: 286-max: 900) mg / l, and after six months of treatment it regressed to 379 ± 173 342 (min: 191-max: 884) mg / l. In addition, the 24-hour urinary proteinuria levels of the patients decreased from $5\ 454 \pm 7\ 396$ 2 075 (min: 229-max: 30 211) mg / day before the anti IL-1 treatment to $2\ 703 \pm 3\ 179$ 1 175 (min: 100-max: 10 759) after six months of treatment, and this value was also statistically significant ($p < 0.01$). The decrease in the white blood cell levels ($p = 0.007$), platelet levels ($p = 0.002$) and neutrophil levels ($p = 0.02$) of our patients were also statistically significant before anti IL-1 treatment and six months after treatment. Impaired renal function tests were observed under anti IL-1 treatment. While pre-treatment creatinine level was 1.6 ± 0.97 1.3 (min: 0.52-max: 4.11), it increased to 1.87 ± 1.24 1.5 (min: 0.5-max: 4.41) at six months after treatment ($p = 0.007$). Consistent with this data, a decrease in GFR was also detected ($p < 0.05$). At the end of a mean follow-up period of 44 months, one patient died of an unrelated cause of amyloidosis, kidney transplantation was performed in five patients, and hemodialysis was initiated in nine patients due to end-stage renal disease. While there was no significant change in creatinine and GFR levels in the remaining 11 patients, the decrease in urine protein continued ($p < 0.05$). At the end of the follow-up period, 50% of the patients had local reaction, 11% allergic rash, 23% leukopenia and 11% increase in the frequency of infection. There was an increase in the frequency of infection in three patients. Two of them who experienced an increase in the frequency of infection were treated in the intensive care unit. Bone marrow aspiration biopsy was performed in two of the patients who developed leukopenia and malignant transformation was not found.

Conclusion: Anti IL-1 therapy appears to be effective on clinical, acute phase response and proteinuria level in FMF patients with amyloidosis. In some patients, it may delay the progression to chronic kidney disease by providing regression in proteinuria. However, in

some patients, it was observed that amyloidosis accumulation continued and many patients with amyloidosis needed renal replacement therapy in the long term.

Key words: Familial mediterranean fever, Amyloidosis, Anti IL-1 treatment, Anakinra, Canakinumab



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	XII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Genetik	4
2.4. Patogenez.....	5
2.5. Klinik Özellikler.....	8

2.5.1.	Ateş	8
2.5.2.	Karın Ağrısı.....	9
2.5.3.	Akciğer Bulguları.....	9
2.5.5.	Kas-iskelet Sistemi.....	10
2.5.6.	Cilt Bulguları.....	11
2.5.7.	Göz Bulguları	11
2.5.8.	Nörolojik Tutulum	12
2.5.9.	Karaciğer ve Dalak Tutulumu	12
2.5.10.	Genito-üriner Sistem Bulguları	13
2.5.11.	Prodrom	13
2.5.12.	Eşlik Eden Durumlar	14
2.5.13.	Amiloidoz	14
2.6.	Tanı	15
2.7.	Tedavi	19
2.7.1.	Kolşisin	19
2.7.2.	Anti IL-1 Tedavi	21
3.	MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1.	Hastalar ve Yöntem	23
3.2.	Çalışma Tasarımı.....	23
3.3.	İstatistiksel Analiz	24

4. BULGULAR.....	26
5. TARTIşMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR	41



KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ASC	: Apoptozis associated spect like protein with caspase recruitment domain
MEFV	: Mediterranean Fever
IL-1	: İnterlökin-1
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SAA	: Serum amiloid A
PKN-1	: Protein kinaz 1
PKN-2	: Protein kinaz 2
KAH	: Koroner arter hastalığı
MS	: Multiple skleroz
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
CRP	: C reaktif protein
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
CARD	: Caspase recruitment domain
CC	: Coiled-coil
REDD1	: Regulated in development and damage responses-1
Kr	: Kreatinin
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
ACEi	: Anjiotesin converting enzim inhibitörü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 Tel Hashomer kriterleri.....	16
Tablo 2.2 Livneh kriterleri.....	17
Tablo 2.3 Türk AAA çocuk kriterleri.....	18
Tablo 4.1. AAA tanılı hastaların dermografik ve klinik özellikleri.....	26
Tablo 4.2. Eşlik eden semptomların sıklığı.....	27
Tablo 4.3. AAA tanılı hastaların aile öyküsü.....	28
Tablo 4.4. Kolşisin ve Anti IL-1 tedavisi başlama yaşı.....	28
Tablo 4.5. Anti IL-1 öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin dağılımı.....	29
Tablo 4.6. Anakinra kullanım süresi ve yan etkileri.....	30
Tablo 4.7. Anakinra tedavisinden kanakinumab tedavisine geçilme nedenleri ve kanakinumab kullanım süresi.....	30
Tablo 4.8. Anti IL-1 kullanımı öncesinde ve tedavi altındaki son poliklinik görüşmesinde hastaların laboratuvar verilerinin dağılımı.....	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: 10 ekzondan oluşan MEFV geni ve kodladığı pyrin proteini.....6



1. GİRİŞ

Yapılan araştırmalar AAA'nın insidans ve prevalansının en yüksek olduğu ülkenin Türkiye olduğunu göstermektedir. Nüfus bazında değerlendirildiğinde en çok hasta popölasyonuna da Türkiye sahiptir. Ülkemizde insidans yaklaşık 1/400-1/1000 olarak tahmin edilmektedir ve taşıyıcılık oranı 1/5'e kadar yükselmektedir. AAA otozomal resesif kalıtmalıdır; akraba evliliğinin nispeten sık olduğu ülkemizde taşıyıcı oranının da yüksek olması nedeniyle hastalık varlığını devam ettirmektedir. Hastalığın korkulan komplikasyonlarından amiloidoz gelişimi hastalıktan sorumlu mediterranean fever (MEFV) geninin exon 10 bölgesindeki 680-694 aralığındaki mutasyonlarla yakından ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlar aynı zamanda daha sık ve şiddetli ataklarla da ilişkili bulunmuştur ve bahsi geçen bu mutasyonlar ülkemizdeki AAA hastalarında sık görölen mutasyonlardır. Bu mutasyonlar Japonya, İtalya gibi ölkelerde daha az görölmektedir ve bu bölgelerdeki hastaların prognozu da oldukça iyidir, amiloidoz gelişme oranları düşüktür. Beklendiği üzere ülkemizde AAA ilişkili amiloidoz oranları da diğer ölkelere oranla yüksektir. Türk Nefroloji Derneğinin yaptığı çalışmalarda ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların %1-2'sinin etyolojisinde amiloidoz bulunmaktadır. Oran son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemeye neden olan diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklarla kıyaslandığında küçük olsada, bu hastalardaki yaşam yılı kaybı, yaşam kalitesindeki azalma ve başlanan renal replasman tedavisinin maddi tutarı göz önüne alındığında daha önemli hale gelmektedir. Ülkemizdeki amiloidoz vakalarının %60'ından fazlasından AAA sorumludur (1). Oysa erken tanı, uygun tedavi, aile taramaları ve ilaç uyumu gibi şartlar sağlandığında bu komplikasyonları azaltmak mümkün olabilir.

AAA otozomal resesif kalıtılan bir periyodik ateş sendromudur. Genellikle yüksek ateş ve serözit bulguları ile kendini gösterir. Hastalığın şiddeti ve bulguları etkilenen bireyler arasında farklılıklar gösterir. Ataklar şiddetli ağrı ve ateş ile seyretse de bir süre

sonra kendiliğinden düzelir ve genelde sekel bırakmaz. Ancak bazı hastalarda uzun dönemde devam eden subklinik inflamasyon sistemik amiloid A birikimi ile sonuçlanabilir. Bu durum AAA'nın en korkulan komplikasyonudur. Birikim genelde böbreklerde olmaktadır ve progresif böbrek hasarına bağlı SDBY gelişir (2). Kolşisin atakları önlemenin yanısıra amiloidoz gelişimini önlemede de etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış bir ilaçtır (3). Ancak intolerans nedeni ile yeterli dozda kolşisin kullanamayan veya maksimum dozda kolşisin kullanımına rağmen hastalık progresyonu devam eden hastalarda alternatif ilaçların tedaviye eklenmesi zorunlu hale gelmektedir. Bu hastalar kolşisin dirençli kabul edilmekte ve tedavilerine biyolojik ajanlar, özellikle de anti IL-1 ilaçlar eklenmektedir (4). Anti IL-1 ilaçların AAA hastalarında etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu verilerden yola çıkarak mevcut endikasyonla sıkça kullanılmaktadırlar. Biz ise çalışmamızda kolşisine dirençli olarak kabul edilen bu hasta grubunun içinden, amiloidoz gelişmiş olan hastaları seçerek anti IL-1 ilaçların bu hasta grubundaki sonuçlarının verilerini derlemeyi amaçladık. Amiloidoz gelişmiş hasta grubu dirençli atakları, şiddetli hastalık aktivitesi ve zaten gelişmiş olan renal hasarı nedeniyle özel bir hasta grubudur. Bu gruptaki birçok hastanın glomerüler filtrasyon hızı normalin altındadır, aralarında rutin hemodiyaliz desteği alan, böbrek nakli yapılmış olan ve bu nedenle çoklu ilaç kullanımı olan, immunsupresif tedavi alan hastalar bulunmaktadır. Belirttiğimiz bu farklılıklar nedeniyle biz bu çalışmada AAA ilişkili amiloidoz gelişmiş hastaların anti IL-1 tedaviyle oluşan yan etkilere ilişkin verilerini ayrıca değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

AAA periyodik ateş sendromları arasında sınıflandırılmaktadır ve otozomal resesif geçiş gösterir (5). Oluşumunda pyrin inflamazomunu kodlayan MEFV geni mutasyonuna ek olarak epigenetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı bilinmektedir (6). Günümüz şartlarında tüm dünyada rastlanan bir hastalık olmasına rağmen özellikle Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi topluluklarında daha sık görülmektedir (7). Çalışmalara göre Türkiye hem hastalığın en sık görüldüğü ülke olup; hem de dünya genelinde en kalabalık hasta popülasyonuna sahip konumdadır (8).

2.2.Epidemiyoloji

AAA halen belli etnik gruplarda sık görülmekle beraber, artık dünya genelinde rastlanabilen bir hastalıktır (9). Bu durumun nedeni olarak 20. yüzyılda yaşanan göçler ile hastalığın dünyanın farklı bölgelerine taşınması ve artan çalışmalar sonucunda hastalık ile ilgili farkındalığın artması sayılabilir. Hastalık yapılan tarama çalışmaları sonucunda Japonya, İtalya gibi ülkelerde de gözlenmiştir ancak farklı genetik mutasyonlarla oluştuğu ve nispeten selim seyrettiği düşünülmektedir (10).

Ülkemizde AAA prevalansının 1/400-1/1000 arasında olduğu tahmin edilmektedir ve bölgeler arası farklılıklar gözlenmektedir. Hastalıkta erkek/kadın oranı 1.2/1 olarak tespit edilmiştir (11).

Irak kökenli Yahudilerde prevalans 1/248'e kadar yükselmektedir. Hastalığın sık görüldüğü etnik gruplarda (Türkler, Ermeniler, Sefarik Yahudileri ve Araplar) taşıyıcılık 1/3-1/7 arasında olabilmektedir (12).

2.3. Genetik

AAA ülkemizdeki en sık kalıtsal romatizmal hastalıktır. Hastalığa neden olarak gösterilen gen ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır (13). Tanımlanan bu lokusa Mediterranean fever (MEFV) geni denilmiştir. Gen 16. kromozom kısa kolunda 16p13.3 lokusunda bulunmaktadır. Kodladığı proteine pyrin adı verilmiştir ve pyrin ateş anlamına gelmektedir.

Literatür bilginiz hastalığın otozomal resesif kalıtım paternine sahip olduğu yönündedir ancak tanı kriterlerine göre AAA tanısı alan birçok hastada mendelien kalıtıma uyan bir patern tespit edilememiştir (14). Örneğin AAA tanısı alan hastaların genetik analizinin yapıldığı çalışmalarda bileşik heterozigot mutasyona sahip olan ve hatta tek heterozigot mutasyonu olan hastalar tespit edilmiştir (15). Önceleri bu durum MEFV geninin taranan bölgeleri haricinde bir bölgenin mutasyonuna yorumlanmışsa da; sonrasında tüm gen sekansının analizleri göstermiştir ki birçok AAA hastası heterozigot tek MEFV geni mutasyonu ile AAA kliniği göstermektedir (16, 17). Bu durumun modifiye edici diğer genlerde mutasyon sonucu olabileceği ve epigenetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. AAA hastalığının farklı fenotipleri olduğu ve bazı tiplerinde otozomal dominant kalıtım paterninin geçerli olabileceği görüşü de bulunmaktadır.

AAA'nın genetiği konusunda bir diğer önemli başlık genetik-fenotip korelasyonudur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar özellikle bazı homozigot mutasyonların hastalık şiddetinde artış, amiloidoz gelişimi ve kötü prognoz ile birlikte olduğunu göstermiştir (18). Yine de aynı mutasyonlara sahip hastalar arasında çok farklı klinik prezentasyon ve survey görülebilmektedir. Araştırmalar göstermiştir ki hastalığın prezentasyonunda çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır ve aynı mutasyonlara sahip aynı soydan bireyler dahi sadece farklı coğrafyalarda yaşadıkları için farklı klinik seyir sergileyebilmektedir (19). Konu ile ilgili bir hipotezde, mikrobiyatanın hastalığın kliniğini etkilediği yönündedir. 2008 yılında yapılan bir araştırmada AAA hastalarının atak ve remisyon dönemlerinde barsak floraları incelenip veriler sağlıklı gönüllü grubu ile karşılaştırılmış; her iki dönem mikrobiyatası tür ve çeşitlilik açısından sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (20).

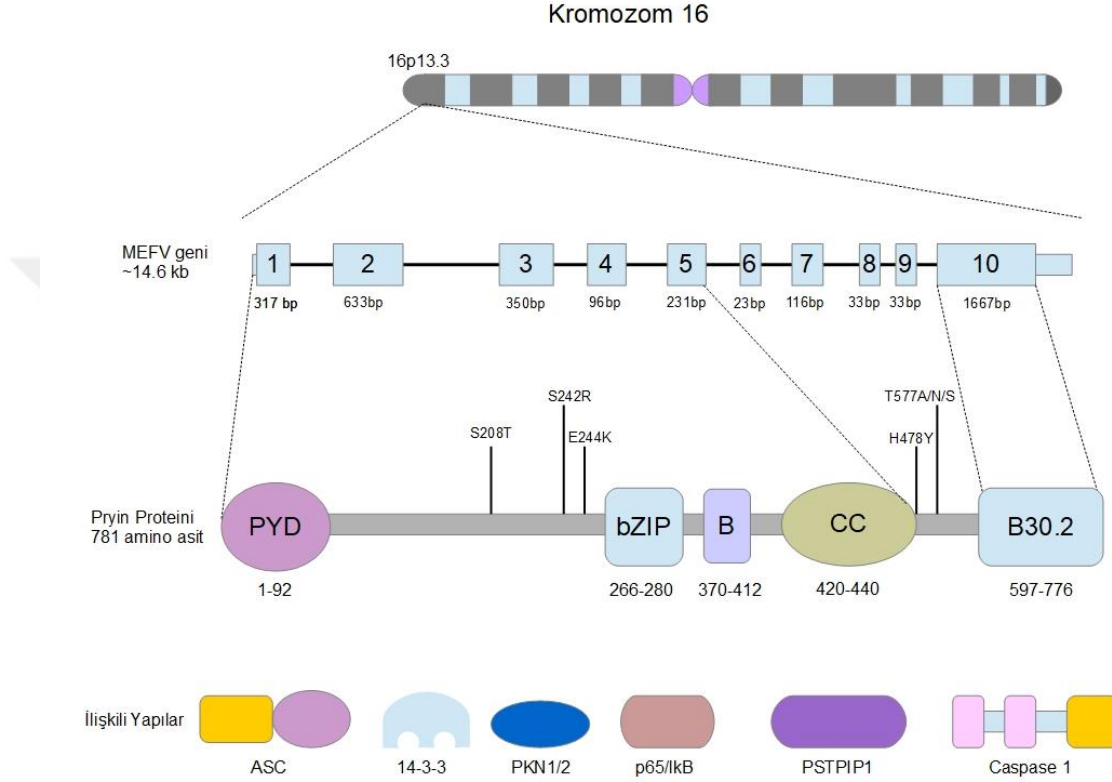
Şu an *'infevers*, veri tabanında belirtilmiş AAA ve MEFV geni ile ilişkilendirilebilecek 377 mutasyon saptanmıştır. Ancak bunların birçoğunun hastalığa katkısının olup olmadığı veya varsa katkısının ne derecede olduğu bilinmemektedir. Aslında AAA tanı kriterleri klinik verilere dayanmakta olup tanıda genetik analizin yeri kısıtlıdır. Yine de günlük pratiğimizde klinik şüphe durumunda genetik analiz tanıya yardımcıdır. Her hasta için tüm MEFV gen sekansının taranması etkin ve efektif görünmemektedir. Bu nedenle hastaların büyük çoğunluğunda bulunan patojen olduğuna kesin gözüyle bakılan M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I, E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T mutasyonları taranmaktadır (21).

2.4. Patogenez

AAA hastalığı temelde kalıtsal bir hastalıktır ve 16. kromozomun kısa kolundaki hastalık ile ilişkisi tanımlandıktan sonra MEFV (MEditerraneanFeVer) ismi verilen genin mutasyonları sonucu gelişmektedir. MEFV geni proteinine de hastalık ilişkisi tanımlandıktan sonra yunanca ateş anlamına gelen pyrin adı verilmiştir. Pyrin proteini 781 aminoasit içeren 95 kilodalton büyüklüğünde bir proteindir (22). AAA hastalığının patogenezini tam olarak anlayabilmek için öncelikle pyrin proteininin yapısı ve hücre içi fonksiyonları anlaşılmalıdır.

Pyrin proteininin beş ana parçası bulunur. Bu parçalardan ilki PYD parçası olup inflamatuvar yolda işlev gören birçok proteinin daha yapısında bulunan bir parçadır. Bu parçanın ana görevi sitozoldeki ASC (*apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain*) proteini ile etkileşime girerek inflamazom oluşumunu başlatmaktır (23). Zaten ASC proteininin diğer adı inflamazom adaptör proteindir ve yapısından bulunan CARD (*caspase recruitment domain*) parçası ile caspase-1 aktivasyonu yapar (24). Pyrin'in ikinci parçası bZIP bölgesidir ve bir transkripsiyon faktörü içermektedir. Pyrin'in üçüncü parçası B-box parçası dördüncü parçası ise CC (*coiled-coil*) parçasıdır. Üçüncü ve dördüncü parçaların pyrin proteininin oligomerizasyonunda görevli olduğu düşünülmektedir (25). Son parça ise B30.2 bölgesidir ve pyrin proteininin caspase-1 ile etkileşime giren bölgesidir (26). Bilinen MEFV geni mutasyonlarının birçoğu bu son bölgede lokalizedir. Bu mutasyonlar M694V,

M680I, V726A gibi AAA ile ilgili en bilindik mutasyonlardır. Pyrin proteininin yapısı ve bahsedilen bölgeler ve bölgelere ait mutasyonlar şekil-1’de görülmektedir.



Şekil-1: 10 ekzondan oluşan MEFV geni ve kodladığı pyrin proteini

Pyrin proteininin aktivasyonundan sonraki basamaklar adeta domino taşları gibi ilerlemektedir. Pyrin proteini aktive olunca moleküler formasyonu değişir ve daha önce bahsettiğimiz 5 bölümden biri olan PYD parçası aktif hale gelir. Pyrin’in PYD parçası ASC proteini ile ASC’nin PYD parçası üzerinden birleşir (27). Bu birleşme ile ASC’nin önemli bir parçası olan CARD aktif hale gelir. CARD’ın görevi de inaktif olan pro-caspase-1’i parçalayıp aktif caspase-1’e dönüştürmektir. Aktive olan caspase-1 ise pro-IL-1B’yı ve pro-IL-18’i parçalayacak ve aktif IL-1B ve IL-18 oluşturacaktır (28). Bu iki

sitokin aracılığıyla hastalığın ateş, lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi, hematopoez gibi klinik bulguları oluşur (29).

Pyrin aktivasyonu sitozoldeki bir protein olan Rho GTPaz bağımlıdır. RhoA'nın hücre içi aktin filamentlerinin fonksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir ve birçok patojenin virulans faktörünün hücre içine girerek RhoA'yı inhibe ettiği gösterilmiştir. Pyrin proteini de RhoA'nın aktivasyonu veya inhibisyonunu fark ederek buna yanıt verir (30). RhoA ile pyrin arası etkileşimin RhoA aktif haldeyken onunla birlikte aktif olarak çalışan protein kinazlar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Bunlar PKN-1 (protein kinaz 1) ve PKN-2 (protein kinaz 2)'dir. RhoA etkisinde PKN-1 ve PKN-2 aktiftir ve pyrin'i fosforile ederler. Pyrin fosforile haliyle inaktiftir. RhoA inhibisyonu ile yolak tam tersine döner ve PKN-1 ve PKN-2 aktifliği azalır böylece yeterince fosforillenemeyen pyrin aktif hale geçer ve inflamatuvar süreç başlamış olur (31).

AAA kliniği oluşturan MEFV geni mutasyonlarının sonucunda pyrin proteininde aktivasyon artışı olmaktadır ve yukarda bahsedilen inflamatuvar süreçte artış görülmektedir. MEFV mutasyonlarının nasıl pyrin fonksiyonlarında artışa yol açtığı kesin olarak belirlenememiştir ancak bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri Park ve arkadaşlarının fareler üzerinde gerçekleştirdiği ve fare MEFV geni mutasyonlarının fare pyrin proteinine PKN-1 ve PKN-2'nin bağlanmasını azalttığını ve farede AAA benzeri otoinflamatuvar ataklar oluştuğunu gösterdiği çalışmadır (32). İnsanlarda da MEFV mutasyonlarının böyle bir etkisinin olabileceği ve pyrin'in inhibisyonunun bozulabileceği düşünülmektedir. Nasıl olduğu netleşmiş olmasa da bu mutasyonların pyrin fonksiyonlarında artışı desteklediği ve inflamasyonu artırdığı açıktır. Bu durum da AAA hastalığının temelini oluşturmaktadır.

Ayrıca hastalığın patogeneze katkı sağladığı düşünülen ancak henüz daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmemiş birçok veri bulunmaktadır. Bunlar; strese bağlı nötrofillerde REDD1 geni aktivasyonu olması, AAA tanılı hastalarda nötrofillerin otofaji fonksiyonunun yetersiz olması, AAA atağı sırasında nötrofillerden bol miktarda NET salgılanması gibi verilerdir ve hepsinin patogeneze katkısını anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (33, 34).

2.5. Klinik Özellikler

AAA klinik olarak tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterize bir hastalıktır (35). AAA'nın üç tipi bulunmaktadır. Tip 1 hastalarda tipik ateş ve poliserozit atakları olup, ataklar arası hasta normale döner. Tip 2'de hastanın ilk klinik bulgusu gelişmiş olan amiloidoza sekonder oluşmuş klinikte ve tanıya aile öyküsü ile genetik testler yardımcı olmaktadır. Tip 3'de ise hastada MEFV geni mutasyonu mevcut olmasına rağmen hastanın amiloidozu ve kliniği yoktur. Hastaların en az yarısı 10 yaşına kadar ilk ataklarını geçirir ve %90'ı 20 yaşına kadar hastalığa ait bulguları göstermeye başlar (36). Hastalığın en tipik bulgusu ateş ve karın ağrısıdır, ancak çok farklı sistemleri tutup çok farklı klinik prezentasyonlarla da ortaya çıkabilir (37). Bazı romatolojik hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Atak süreleri ve tekrarlama periyotları hastadan hastaya değişmektedir. Genelde ataklar 12-72 saat içerisinde spontan olarak sonlanır. Birtakım tetikleyici faktörler atak oluşumu hızlandırabilir. Bunlardan en bilinenleri; menstruasyon, stres, bazı ilaçlar, soğuk maruziyeti, enfeksiyonlardır. Yine hastalar atak öncesi prodrom dönemi yaşayabilirler. Atak gelişeceğini anlamalarını sağlayan duygusal, fiziksel birtakım belirtilerden bahsedebilirler (38). Hastalığın tutulan sisteme özel birçok bulgusu mevcuttur.

2.5.1. Ateş

En sık görülen bulgudur. Nadiren ateşsiz atak görülür veya bazen tedavi altındaki hastalarda anlamlı seviyelere yükselmeyebilir, bu nedenle gözden kaçabilir (9). Sadece ateş atakları geçiren hastalarda literatürde tarif edilmiştir (39). Ateş genellikle atak başlangıcında 38°C üzerine çıkar ve atak boyunca da yüksek kalır, 2-3 gün devam ettikten sonra kendiliğinden düşer. Hastalar bu dönemde tonsillit, faranjit vb gibi yanlış tanımlar alabilirler (11).

2.5.2. Karın Ağrısı

Bazı çalışmalara göre en sık semptom ve kalan diğer çalışmalara göre ise ateşten sonra ikinci sıklıkta görülen semptomdur. Lokalizasyonu ve şiddeti hastadan hastaya ve ataktan atağa değişmektedir. Yaygın şiddetli ağrı ile peritoniti taklit edebileceği gibi lokalize hafif ağrı ve bulantı, kusma, ishal gibi semptomlarla dispepsi veya irritabl barsak sendromu gibi de görünebilir (38). Şiddetli ağrı ve peritonite bağlı barsak hareketlerinde yavaşlama, kabızlık semptomları olan hastalar akut karın tanısı ile yanlışlıkla apendektomi, kolesistektomi geçirebilirler veya ürolitiazis tedavisi alabilirler (40).

2.5.3. Akciğer Bulguları

AAA akciğerde en çok plörezi olarak kendini gösterir. Hastada sık ve yüzeysel nefes, inspirasyonla artan göğüs ağrısı, nefes darlığı vardır. Görüntülemelerde sinus kapalı olabilir. Sık tekrarlaması durumunda plevral yapışıklıklara neden olabilir. Plevral mayi örneği nötrofilden zengindir. Tekrarlayan pulmoner atelektazilerde hastalığın manifestasyonu olabilir (41). Pulmoner amiloidoz gelişebilir, pnömoni benzeri görünüm oluşturabilir (42). Her durumda hasta alt solunum yolu enfeksiyonuna benzer bulgular nedeniyle aylarca hatta yıllarca gereksiz antibiyoterapi alır ve tanı gecikmeleri yaşanır.

2.5.4. Kardiyak Bulgular

Seröz membranları tutma eğiliminde olan AAA'nın perikardiyal tutulum yapması beklenen bir bulgudur ancak oldukça nadirdir. Yapılan retrospektif çalışmalarda prevalans %0.7 olarak bildirilmiştir (43). Hatta 470 hasta ile yapılan bir çalışmada hiç kardiyak tutulumu olan hastaya rastlanmamıştır (44). Tanı oranları göğüs semptomu olmayan hastalarında değerlendirmeye alınması ve tanı araçlarının artırılması gibi durumlarla artmaktadır. Nadir görülüyor olsa da literatür bilgisi olarak AAA akut perikardit, konstriktif perikardit, perikardiyal effüzyon yapabilir. Hatta effüzyon çok şiddetlenebilir, kardiyak tamponad gelişebilir ve perikardiyosentez ile müdahale gerektirebilir (45).

AAA hastalarında atak sırasında artmış inflamatuvar aktivite belirgindir, ancak bazı hastalarda atak dışı süreçte de inflamatuvar yanıt azalmış olarak devam etmektedir. Bu durumun koroner arter hastalığına (KAH) yatkınlığı artırabileceği öne sürülmüştür (46). Erken yaşta KAH nedeniyle tedavi gören hastalarda MEFV geni mutasyonları normal popülasyona göre artmış olarak bulunmuştur (47). Yine olgu sunumu bazında kolşisin tedavisini bıraktıktan sonra miyokard enfarktüsü geçiren hastalar bildirilmiştir. Son yıllarda kolşisin tedavisini düzenli kullanan hastalarda KAH ilişkili mortalitenin azaldığını gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır (48). Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalığın bir başka kalp tutulum şekli ise miyositlerde amiloid birikimine ikincil kardiyak amiloidoz, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişimidir. Hem sol hem sağ ventrikülü ayrı ayrı veya birlikte tutabilir. Tanı için ekokardiyografik inceleme hatta gerekirse biyopsi yapılmalıdır (49).

Çok nadir görülen bir durum ise pulmoner hipertansiyondur. Pulmoner amiloidoza ikincil gelişmiş olabileceği gibi tek başına da görülebilir. Klasik pulmoner hipertansiyon klinik bulguları tabloya hakimdir. Dispne en sık semptomdur (50).

2.5.5. Kas-iskelet Sistemi

AAA'da eklem tutulumu genelde ataklar sırasında şişlik kızarıklık ve ağrı ile karakterizedir. Eklem hasarı yapmaz ve kendi kendini sınırlayıp hafifleyerek sonlanır. Genellikle monoartikülerdir ve bu tek eklem özellikle diz, ayak bileği gibi alt ekstremité büyük eklemleridir (51). Nadiren de olsa AAA'da temporomandibuler veya sternoklaviküler eklem gibi atipik eklem tutulumları olabilir, artrit atağı çok uzun süre devam edebilir veya eklemde hasar gelişebilir ve bu hasar nedeniyle ortopedik girişim ihtiyacı oluşabilir (52). Tipik olarak tutulan eklemde sıcaklık artışı ve kızarıklık sonlanır, hastanın atağı sonlanır ancak eklemdeki şişlik devam eder ve kronik bir artrit gelişir. Bu formun yıllarca sürdüğü olgular bildirilmiştir. AAA ilişkili kronik artrit kolşisin tedavisine yanıtı az olabilir ve steroid ihtiyacı doğabilir. Tüm medikal tedaviye rağmen eklem hasarı gelişebilir ve cerrahi girişim gerekebilir. AAA hastalarında eklem tutulumu ırksal

farklılıklar da göstermektedir. Ülkemizde hastalığa artrit eşlik etmesi %30-40 civarında görülürken farklı toplumlarda %70-75 kadar sık olabilmektedir (53).

AAA hastaları kas ağrısı gelişimine eğilimli hastalardır. Zaten tanı kriterleri arasında egzersizle tetiklenen ekstremité ağrısı bulunmaktadır, hatta egzersiz atak gelişimi için de tanımlanmış bir kolaylaştırıcı faktördür. Bazen hastalığın seyri sırasında uzamış febril miyalji gelişebilir. Hastada atak bulgularına eşlik eden şiddetli kas ağrısının olduğu, kas enzimlerinin normal veya minimal yüksek seyrettiği, akut faz reaktanlarının çok yükselebildiği bir durumdur. Kas ağrısı 4-6 haftayı geçen süre boyunca devam eder. Bu durum da steroide iyi yanıt verir (54). Son yıllarda biyolojik ajanlarla da uygun şekilde tedavi edilebildiğini gösteren olgu sunumları vardır (55, 56).

2.5.6. Cilt Bulguları

AAA'da çeşitli cilt lezyonları %25-47 oranında görülmektedir, ancak tipik cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Genelde iç malleol çevresinde ayağın dorsal yüzünde oluşur (57). Erizipel benzeri eritem AAA'nın en sık rastlanan cilt bulgusudur ve aynı zamanda hastalık için tipiktir ancak daha azınlıkta çok farklı bulgularla da karşılaşılabilir. Non-spesifik purpurik raş, Henoch-schönlein purpurası, yüz veya avuç içi veya ayak tabanında diffüz eritem, anjionörotik ödem, reynaud fenomeni, eritema nodozum AAA hastalarında daha az sıklıkla karşılaşılacak diğer cilt bulgularıdır (58). Nadiren büllöz lezyonlar veya atipik makülopapüler döküntüler gelişebilir (59, 60). Özellikle büllöz lezyonlar başka birçok dermatolojik hastalığı akla getirebilir ve tanı karmaşasına yol açabilir.

2.5.7. Göz Bulguları

Romatizmal hastalık grupları göz bulguları açısından zengin hastalıklardır ancak AAA bu genellemeye uymamaktadır. Literatürde tariflenen göz bulguları genelde AAA ilgili merkezlerden birkaç olgu sunumu şeklindedir. En sık rastlanan görme bulgusu episiklerittir (61). Sklerit daha az görülmektedir. Tekrarlayan anterior, posterior ya da

panüveit gelişebilir. İyileşirken sekel gelişebilir ve oluşan sineşilerle görmede azalmaya neden olabilir. Bu hastalarda lokal hatta sistemik steriod ihtiyacı gelişebilir (62). AAA ilişkili optik nörit de tarif edilmiştir (63).

2.5.8. Nörolojik Tutulum

Yapılan çalışmalarda AAA tanılı hastalarda birçok nörolojik hastalık prevalansı artmış bulunmuştur. Bunlardan ilki MS (multiple skleroz)'dir. Yapılan birçok çalışmada MS tanılı hastalarda AAA'nın normal popülasyona göre 2-4 kat artmış sıklıkta olduğu bulunmuştur. Dahası hem MS hem AAA tanılı hastalarda neredeyse sadece homozigot M694V mutasyonu tespit edilmiştir (64, 65). AAA ve MS ilişkisi net olarak tanımlanamamıştır ancak MEFV geni mutasyonlarının MS aktivitesini etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca AAA hastalarında inme sıklığının arttığına ve inme görülme yaşının düştüğüne dair gözlemler vardır (65). Rekürren aseptik menenjit atakları geçiren ve sonrasında amiloidoz geliştiren, kolşisin ile menenjit atakları tedavi altına alınan vakalar bildirilmiştir (66). Baş ağrısı sıklığında artış olduğuna dair, epileptik atakların artmış olduğuna dair kısıtlı veriler literatürde bulunmaktadır ancak bu durumların AAA ile ilişkisi netleşmemiştir ve açıklanmaya ihtiyacı vardır (67).

2.5.9. Karaciğer ve Dalak Tutulumu

Karaciğer ve dalak AAA hastalarında amiloidoza sekonder tutulabilir .Genelde asemptomatiktir, organda büyüme ve laboratuarda alkalin fosfataz yüksekliği ile kendini belli eder (68). Amiloidoz gelişmiş olmasa dahi hastalarda karaciğer, dalak tutulumu olabileceği düşünülmekle beraber patogenezi aydınlatılamamıştır (69). Amiloidoz dışı bilinen tutulumlar; hepatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, Budd-chiari sendromu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kriptojenik karaciğer sirozu olarak sıralanabilir. Amiloid veya non-amiloid karaciğer dalak tutulumu M694V homozigot hastalarda diğer hastalara kıyasla daha sık bulunmuştur (70).

2.5.10. Genito-üriner Sistem Bulguları

AAA'da tunica vaginalis tutulumu nedeniyle testis distorsiyonu benzeri ödem, şişlik ve kızarıklık ile karakterize bir tablo oluşabilir (71). Genellikle prepubertal dönemde görülür. AAA'nın atipik tutulumlarından sayılabilir ve karın ağrısı, artrit gibi bulgulara kıyasla seyrek görülür (72). Bu klinik tablonun önemi atipik bir prezentasyon olması nedeniyle tanınmasının zorluğu ve AAA'ya yönelik tedavi verilmemesi durumunda tekrarlayarak infertiliteye neden olmasıdır.

AAA'nın gebelik üzerine etkileri konusunda birçok araştırmalar bulunmaktadır. Tanılı ve kolşisin kullanmayan gebeler üzerinde sağlıklı kontrollere göre yapılan çalışmalarda preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, malprezentasyon gibi durumlar sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (73). Sonraki bir çalışmada bu sefer kolşisin düzenli kullanan gebeler ile sağlıklı gebeler karşılaştırılmış ve kolşisin kullanımı ile gebelikte artmış risk bulunmamıştır (74).

AAA hastaları için bir klinik bulgu da testiküler veya ovaryen amiloidozistir. Bu durum genelde sistemik amiloidoza ek olarak görülür, azospermiye sıklıkla neden olur ve hem kadın hem erkek hastada infertilite nedenidir (75).

2.5.11. Prodrom

Hastaların yaklaşık olarak %35'inde atak öncesi haberci olarak nitelenebilecek semptomlar geliştiği bildirilmektedir. Bu özellik tedavide ikincil koruma sağlama çalışmalarına neden olmuştur. Önceleri aralıklı kolşisin kullanımı veya prodrom döneminde kolşisin kullanımını artırma denemeleri yapılmıştır. Yakın zamanda da anti IL-1 rutin kullanımı olmayan hastalara prodrom döneminde kısa süreli anakinra başlanmış, olumlu etkiler gözlenmiştir; ancak önerilmesi için veriler yeterli değildir (76). Prodromal dönem daha sıklıkla erkek hastalarda, M694V homozigot olanlarda ve sık peritonit atağı geçirenlerde görülmektedir. Prodrom bulguları süre ve çeşitlilik bakımından hastadan hastaya ciddi değişiklik göstermektedir. En sık rastlanan prodrom semptomları; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, anksiyete, irritabilitedir (77).

2.5.12. Eşlik Eden Durumlar

Mekanizması henüz net olarak açıklanamamış olsa da AAA'ya birçok otoimmün ve otoinflamatuvar hastalığın eşlik edebileceği bildirilmektedir. MEFV geni muatsyonları sonucunda hücre içinde artış gösteren IL-1'in başka birçok sitokinin oluşumunu tetiklediği ve bu yolaktaki sitokinlerin eşlik eden diğer hastalıkların patogenezinde rol oynadığına dair bir teori bulunmaktadır. Bu konu klinisyenler açısından da oldukça önemlidir çünkü, tedaviye yanıtız AAA hastalarında veya subklinik inflamasyonu devam eden hastalarda dirençli hastalık ile birlikte mutlaka hatırlanması ve ekarte edilmesi gereken durumları oluşturur.Yapılan bir çalışmada AAA tanılı hastanın ikinci bir inflamatuvar hastalık bulundurma oranı %21.1 olarak bulunmuştur (78). Ayrıca eşlik eden hastalık tipi pediatrik popülasyonda farklılıklar da göstermektedir (79). Erişkin popülasyonda en sık birlikteliği ile karşılan hastalık seronegatif spondiloartropatidir. Bunu vaskülitler (Henoch-schönlein purpura, poliarteritis nodoza, behçet), çeşitli cilt hastalıkları (psöriazis, kontakt dermatit), inflamatuvar barsak hastalıkları (crohn hastalığı, ülseratif kolit), glomerülonefritler ve multiple skleroz gibi santral demiyelinizan hastalıklar takip eder (80).

2.5.13. Amiloidoz

Amiloidoz bir grup serum proteininden köken alan düşük molekül ağırlıklı subunitlerin oluşturduğu fibriler yapıların hücre dışı dokularda birikimidir. AAA'da bu birikime sebep olan serum proteini bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA)'dır (81). SAA karaciğerde yapılır, IL-1 gibi proinflamatuvar birtakım sitokinler SAA'nın karaciğerden salınımını artırmaktadır. SAA'nın artmış patolojik düzeyde yapımı, birikim ve amiloidoz ile sonuçlanır. Amiloidoz tüm vücutta tutulum yapabileceği gibi farklı bölgelerde farklı düzeyde tutulumda da sebep olabilir (82). Genelde süreçte ilk olarak böbrekler tutulur ve proteinüri veya nefrotik sendrom olarak kendini gösterir. Birçok farklı tedavi yöntemi kullanılmasına rağmen birçok hasta son evre böbrek yetmezliğine ilerler (83). AAA hastalarını amiloidoz gelişiminden korumak için hastaya mutlaka uygun dozda kolşisin başlanmalı ve hastanın kolşisini düzenli kullanması sağlanmalıdır. Hasta kolşisin dirençli ise vakit kaybetmeden uygun biyolojik ajan tedaviye eklenmelidir (84). Hastada

son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda renal transplantasyon denenebilir (85).

Amiloidoz nadiren kardiyak tutulum yapıp kardiyomiyopatiye yol açabilir veya periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı periferik nöropatiye neden olabilir. Ciltte amiloid birikimi deride kalınlaşma, subkutan plak ve nodül gelişimine neden olur (86). Gastrointestinal sistemin amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon ve diyare gelişebilir. Bakteriyel aşırı çoğalma, perforasyon ve gastrointestinal sistemde kanama da oluşabilecek ek bulgulardır (87). Zaten amiloidoz hem damar duvarı birikimi yaparak hem de faktör X aktivitesini bozarak kanamaya eğilim yaratmaktadır (88). Tüm bu ve diğer nadir sistemik tutulumlar, birçok hastada uygun kolşisin tedavisi ile engellenebilmektedir.

Özellikle tanı anında amiloidoz açısından risk faktörlerini barındıran hastalara dikkat etmek önemlidir. Bu hastaların ilaç uyumunun sağlanması, amiloidoz gelişimi açısından yakın takiplerinin yapılması ve amiloidoz ilişkili bulguların erken saptanarak agresif tedavi edilmesi önemlidir. Amiloidoz gelişimi açısından önemli risk faktörleri erken başlangıçlı hastalık, geç tanı almak, M680V-M694V aralığındaki mutasyonları taşıyor olmak ve ailede amiloidoz öyküsü sayılabilir (89, 90).

2.6. Tanı

AAA tanısı klinik bir tanıdır ve klinisyenin şüphesi, hasta anamnezi, fizik muayenesi ile şekillenmektedir. Birçok klinisyenin üzerinde fikir birliği oluşturduğu klinik kriterler tanı için kullanılmaktadır. Biyokimyasal ve genetik tetkikler tanıya yardımcı parametrelerdir. Tedavi başladıktan sonra hastanın tedaviye yanıtı da tanıya yardımcı bir parametredir. Doğru tanı için tüm bu basamaklar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Çünkü atipik semptomları olan veya tip 2 AAA olan hastalarda tanı çoğu zaman zorlukla konabilmektedir (38).

Tanı için hala en çok kullanılan kriterlerden biri olan Tel Hashomer kriterleri ilk olarak 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş (44). Bu kriterlerde üç major ve üç minör olmak üzere toplamda altı kriter vardır. iki veya üzeri major kriter ya da bir majör kritere eşlik eden iki minör kriter tanı için gereklidir. Hastada bir majör ve bir minör

kriterin varlığı ise olası AAA olarak tanımlanmıştır. Tel Hashomer kriterleri tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 2.1: Tel Hashomer kriterleri

<i>Major kriterler</i>	<i>Minor kriterler</i>
Peritonit, serozit veya plörezinin eşlik ettiği tekrarlayıcı ateş atakları	Tekrarlayan ateş atakları
Başka bir nedenle açıklanamayan AA tip amiloidoz varlığı	Erizipel benzeri eritem varlığı
Kolşisin tedavisine yanıt alınmış olması	Birinci derece akrabalarda ailevi Akdeniz ateşi tanısı varlığı

Tel Hashomer kriterleri halen günümüzde yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılmaktadır ancak aynı kullanım amacı ile benzer etkinlik ve güvenilirlik düzeyine sahip tanı kriterleri de sonradan literature kazandırılmıştır. Bunlardan en çok bilineni 1997 yılında tanımlanmış olan Livneh kriterleridir (91). Livneh kriterleri, Tel Hashomer kriterlerine kıyasla daha kapsamlıdır ve AAA’nın atipik prezentasyonlarını içeren maddeler bulundurmaktadır. Tablo 2’de Livneh ve arkadaşlarının AAA tanısı için önerdiği kriterler görülmektedir

Tablo 2.2 Livneh kriterleri

<i>Major kriterler</i>	<i>Minor kriterler</i>
Tipik peritonit atağı	İnkomplet abdominal ataklar
Tipik plörit veya perikardit atağı	İnkomplet göğüs atakları
Tipik artrit atağı	İnkomplet artrit atakları
Yalnızca ateş atağı	Egzersizle bacak ağrısı
	Kolşisine iyi yanıt
<i>Destekleyici kriterler</i>	<i>Destekleyici kriterler</i>
Ailede FMF öyküsü	Ataklar arası bulgusuz dönem
Etnik köken	Ailede akraba evliliği olması öyküsü
Atakların 20 yaşından önce başlaması	Lökosit, sedimentasyon, serum amiloid A, fibrinojen artışı
Ağır, yatak istirahati gerektiren atak	Aralıklı proteinüri, aralıklı hematüri
Atağın kendiliğinden geçmesi	Apendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü

Livneh kriterlerine göre bir ve üzeri major kriter veya iki ve üzeri minor kriter AAA tanısı koymak için yeterlidir. Ayrıca bir minör kritere ek olarak herhangi beş destekleyici kriter de AAA tanısı koydurur. Sadece bir minör kritere ek olarak ilk dört destekleyici kriter varsa başka destekleyici kriter aranmasına gerek kalmaz ve AAA tanısı bu durumda da doğrulanmış olur (6).

Yukarıda bahsedilen iki tanı kriteride yetişkin hastalar üzerinde değerlendirilmiş olup pediatrik hasta popülasyonlarında sensitiviteyi yüksek olmasına rağmen spesifiteyi düşük bulunmuştur. Bu nedenle çocuk hastalar için yeni tanı kriterleri geliştirme ihtiyacı doğmuş ve bu yönde yapılan çalışmalarla Türk AAA çocuk kriterleri geliştirilmiştir (92). Bu kriterler de tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 2.3 Türk AAA çocuk kriterleri

Ateş	Aksiller ölçüm ile 38 C üzerinde olmalıdır ve en az 6 en çok 72 saat sürmüş olmalı, en az 3 atak geçirmiş olmalı
Karın ağrısı	6-72 saat, en az 3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat, en az 3 atak
Oligoartrit	6-72 saat, en az 3 atak
Ailede AAA öyküsü	

Tanımlanmış 5 kriterden en az 2 tanesini karşılayan pediatrik hastanın AAA tanısı alması önerilmiştir ve yapılan çalışmalarda bu kriterler çocuk hasta grubunun değerlendirilmesinde etkin bulunmuştur (93).

AAA tanısı klinik olarak konmasına rağmen; 1997 yılında MEFV geni ve gendeki hastalık ilişkili mutasyonların gösterilmesi ile birlikte tanı alan hastalarda veya tanısı şüpheli olan tüm hastalarda tanıya yardımcı olması amacıyla genetik analiz yapılmaktadır (94). Mutasyonların hastanın kliniğine ve prognozuna etkisini araştırmak amacıyla da birçok çalışma yapılmıştır ve bazıları halen devam etmektedir (95-97). Ancak tüm çalışmalara rağmen net bir genotip-fenotip ilişkisi ortaya konamamıştır. Şu an için genetik çalışmaların tanıya katkısı şöyle özetlenebilir; pozitifliği tanıya yardımcıdır ancak negatifliği hastalığı ekarte ettirmez, klinik kriterlerin tamamlanması tanı için yeterlidir. Genetik analizin kliniğe etkisi ise şöyle tanımlanabilir; özellikle ekzon 10 üzerinde bulunan 680-694 aralığındaki alanda homozigot veya bileşik heterozigot mutasyona sahip olunması erken hastalık başlangıcı, amiloidoz oluşumu, şiddetli hastalık gelişimi ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir (94). Bu mutasyonlara sahip hastalar yakın takip edilmelidir.

2.7. Tedavi

AAA tedavisinin iki ana amacı vardır. Bunlardan birincisi atakları minimuma indirmek, ikincisi ise subklinik inflamasyonu sonlandırarak hastada uzun dönemde gelişebilecek AA amiloidoz riskini ortadan kaldırmaktır (38). Bu amaçla en sık başvurulmuş ilaç kolşisinidir. Kolşisin 1972 yılından beri AAA tanılı hastalarda atak sıklığını azaltmak ve amiloidoza progresyonu engellemek amacıyla kullanılmaktadır ve hem etkinliği hem güvenilirliği birçok çalışmayla, klinisyenlerin deneyimleriyle ispatlanmıştır (98, 99). Ancak kolşisin kullanımıyla birlikte literatüre kolşisin direnci kavramı da eklenmiştir çünkü azınlık bir hasta grubunda kolşisin yan etkileri nedeniyle veya ilaç etkileşimleri nedeniyle kullanılamamakta veya maksimal dozda kolşisine rağmen hastada yeterli yanıt alınamamaktadır (100). Bu sorun ise zaman içerisinde biyolojik ajanların keşfedilmesi ve bu ajanların AAA tedavisinde kullanılması ile kısmen çözülmüştür (101).

2.7.1. Kolşisin

Kolşisin adını ilk kez elde edildiği *colchium autumnale* bitkisinden almıştır. Bu bitkiye ilk olarak milattan önce tıp ile ilgilenen kimselerin notlarında rastlanmıştır. Az miktarda kullanımı ile eklem ağrılarını azalttığı farkedilmiş ve o dönemden bu günlere geliştirilerek kullanılmaya devam edilmiştir (102). Yıllarca gut tedavisinde kullanılmış olan kolşisinin AAA üzerine etkisi ilk olarak Goldfinger tarafından 1972 yılında keşfedilmiştir. Goldfinger hem gut hem AAA tanısı olan bir hastasının kolşisin kullanımı ile ataklarının azaldığını gözlemlemiş sonra bu veriyi diğer hastalarında teyit etmiştir ve böylece kolşisin AAA'da kullanılmaya başlanmıştır (103).

Kolşisin yapısal olarak bir trisiklik alkaloiddir ve vücuttaki temel işlevi hücre iskeletindeki beta-tubuline bağlanarak onu defonksiyone hale getirmektir. Bu etkisi ile migrasyon, degranülasyon gibi hücre iskeletine ihtiyaç duyan birçok inflamatuvar yanıt mekanizmasını baskılamaktadır (104). Aynı zamanda kolşisin TNF-alfa sentezini bloke etmekte; lökotrien B₄, siklooksijenaz-2, prostaglandin E₂, tromboksan A₂ aktivitesini baskılamaktadır (105). Bu etkiler de anti-inflamatuvar özelliğine katkı sağlamaktadır. Oral biyoyararlanımı %50'dir, jejunum ve ileumdan emilmektedir, plazmada maksimum

konsantrasyona yaklaşık 2 saatte ulaşır ve yarı ömrü ise dört saattir (12).Yüzde 10-25 kadarı değişmeden idrarla atılırken kalan kısmı karaciğerde metabolize edilir (106). Bu nedenle kronik böbrek hastalığında ve karaciğer yetmezliğinde dikkatle kullanılmalı, doz azaltılmalı ve gerekirse ilaç kesilmelidir.

Kolşisin kullanımı için doz önerileri yaşa, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre değişmektedir. 5 yaş ve altında günlük 0.5 mg'lık dozlar yeterli olmaktadır ancak 5-10 yaş aralığında günlük doz 0.5mg-1mg olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. 10 yaş üzeri çocuklarda minimum doz 1mg olmalıdır ve yaşla birlikte 1.5 mg'a çıkılabilir. Yetişkinler içinse minimum doz 1mg'dır ancak hastanın tolere edebildiği ve atakların kontrol edilebildiği daha yüksek dozlar denenebilir. Bir yetişkin için maksimum kolşisin dozu 3mg/gün olarak kabul edilmektedir, çocuklar için ise maksimum doz 2mg/gün'dür (107). Kolşisin belirtilen dozlarda kullanılabildiği takdirde hastaların büyük kısmında atakları engellemekte veya azaltmakta ve hastalık ilişkili amiloidoz gelişimini engellemektedir. Ancak yan etki profili nedeniyle kolşisinin etkin dozuna çıkılamaması ve bazı hastalardaki ilaç uyumsuzluğu bahsedilen koruyucu seviyelere çıkılmasını engellemektedir. Kolşisin ile ilgili sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler; karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı artış, azospermi, alopesi, nötropeni, periferik nöropati ve miyopati sayılabilir (107). Bu gibi durumlarda hastayı kolşisin dirençli olarak kabul edip tolere edilebilen maksimum kolşisin dozuna düşülmesi ve hastaya alternatif tedavilerin eklenmesi gerekmektedir.

Kolşisin direncinin tam tanımında, konunun uzmanları arasında görüş birliğine halen varılamamıştır. Hastayı kolşisine yanıtızsız kabul edilecek kriterleri net bir şekilde tanımlamak için birçok çalışma yapılmış ve öneri sunulmuştur (108, 109). Ortak bir karar halen alınamamış olsada bir hastanın kolşisin dirençli sayılmasında öne çıkan parametreler hastanın tolere edebildiği maksimum kolşisin dozuna rağmen sık atak geçiriyor olması ve atakları kontrol altına alınmış olsada subklinik inflamasyonunun devam ediyor olması olarak sıralanabilir (110). Bu durumlarda kolşisin tedavisine devam edilerek hastaya ikinci bir medikasyon başlanması gereklidir (107).

2.7.2. Anti IL-1 Tedavi

Bu grupta şu an kullanımda olan dört ilaç formu bulunmaktadır. Bunlar anakinra, kanakinumab, rilonasept ve gevosizumab'tır. Gevosizumab henüz AAA üzerinde etkinliği tam belirlenmemiş bir alternatiftir. Rilonasept ise sınırlı sayıda çalışmada AAA hastaları üzerinde değerlendirilmiş, etkin bulunmuştur. Ancak diğer iki alternatife kıyasla AAA hastaları üzerinde daha az tecrübe edilmiş olduğu söylenebilir (111, 112).

Anakinra bu grupta kullanıma giren ilk ilaçtır. 2001 yılında dirençli romatoid artrit hastalarında kullanım için onay almıştır. Rekombinant, non-glikolize IL-1 reseptör antagonistidir (113). AAA patogenezinde IL-1'in yeri ve etkinliği anlaşıldıkça AAA hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Önceleri olgu sunumu bazında etkinliği değerlendirilmiş sonra daha büyük hasta gruplarında çalışılmıştır. Verilerin tamamı değerlendirildiğinde birçok hastada tam veya kısmi remisyon sağladığı, kronik inflamasyona bağlı tedavisi zorlaşan anemi ve şeker regülasyonu gibi durumlarında kontrol altına alınmasını sağladığı görülmüştür. AAA'ya sekonder gelişmiş uzamış artrit, uzamış miyalji ve uzamış ateş gibi kolşisine yanıt vermeyen birçok durumda da fayda sağladığı görülmüştür (114). Tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler ise; enjeksiyon bölgesinde ağrı ve eritem, nötropeni, enfeksiyona yatkınlıktır (115). Yan etkiler yanıtızlığa bağlı doz artışına gidilen hastalarda daha ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Anakinra için karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olan erişkin hastada günlük dozu 100mg/gün'dür ve bu da günde bir enjeksiyondur. Ancak yanıtız bazı hastalarda günde 200mg'a ıkıldıkında yan etkilerde artış ve nötropenide derinleşme görülmektedir. Hastanın yakın takibi ve gereğinde doz azaltılması bu durumlarda gündeme gelmelidir.

Kanakinumab ise IL-1-beta monoklonal antikorudur. İlk olarak 2009'da kryoprin ilişkili periyodik ateş sendromlarında kullanılmak üzere onay almıştır. Yarı mr 26 gündür (116). Anakinraya kıyasla daha az tecrübe edilmiş bir ilaç olmasına rağmen dirençli AAA tedavisinde hem Avrupa, hem Amerika da onay almıştır. Bu nedenle üzerinde sıkça çalışma yapılmaktadır ve ilaca ilişkin tecrübeler her geçen gün artmaktadır. Kanakinumabın en önemli avantajı uzun yarı ömrü nedeniyle pediatrik hasta popülasyonunda ve ilaç uyumsuz hastalarda da etkin olabilmesidir. Literatürde dirençli

AAA hastalarında kanakinumabın denendiği ilk çalışma 2011 yılında yayınlanmıştır (117). Sonrasında ise birçok çalışmada bu endikasyonla etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (119, 120, 121). Kanakinumab'ın anakinra ile etkinlik açısından kıyaslandığı az sayıda çalışma da literatürde bulunmaktadır ve bu çalışmalarda etkinlik açısından arada anlamlı fark görlmemiştir (84, 118, 119). Her iki ilaçta etkin, güvenilir birer alternatif olarak kabul edilmektedir. Anakinra ile kıyaslandığında enjeksiyon yeri reaksiyonlarına çok daha az sebep olmaktadır ve anakinra kullanımında görlmeyen bir yan etki olarak baş ağrısı sıklığında artışa neden olmaktadır. Enfeksiyona yatkınlık ve nötropeni de kanakinumab tedavisi sırasında rastlanabilecek diğer yan etkilerdir (120). Kanakinumab için önerilen doz 150mg/8 hafta'dır ancak hasta yanıtına göre doz 300mg/4 hafta'ya kadar çıkarılabilir (121).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Yöntem

Araştırmamızda Ankara Şehir Hastanesi, Atatürk ve Numune Eğitim ve Araştırma Hastaneleri veri tabanında bulunan AAA tanılı tüm hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi ve kriterlerimize uygun olan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Dahil olma kriterleri:

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. Tel Hasomer kriterlerine göre AAA tanısı almış olmak
3. Biyopsi ile amiloidoz tanısı almış olmak ve amiloidoz nedeni olarak AAA kabul edilmesi
4. Amiloidoz nedeniyle en az altı ay boyunca bir anti IL-1 kullanmış olmak

Dışlanma kriterleri

1. 18 yaş altında olmak
2. Tanılı amiloidoz bulunmaması
3. Hastanın proteinüri nedeni olabilecek başka hastalığının olması
4. Hastanın aktif malign hastalığının olması

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza kolşisin tedavisine ek olarak en az altı ay süreyle herhangi bir anti IL-1 kullanmış olan, AAA ilişkili amiloidoz tanısı olan 26 hasta dahil edildi. Hastaların veri tabanındaki epikrizleri, doktor notları, dış merkez başvurularını değerlendirmek için de e-nabız muayene notları, reçeteleri, laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

Tüm hastalarımızda yaş, cinsiyet, hastalık bulgularının başladığı yaş, AAA tanısı aldığı yaş, atak özellikleri, ailesindeki AAA tanılı birey sayısı, anne-baba arasında akrabalık bağı olup olmadığı, geçirdiği ameliyatlar, kolşisin başlanma yaşı, kullanım süresi ve dozu, yapılmış biyopsi varlığı ve sonucu, AAA açısından yapılmış genetik

analiz, eşlik eden diğer hastalıklar, kullanılan anti IL-1 tipi ve kullanım süresi, gelişmiş yan etkiler, ilaç uyumsuzluğu, uyumsuzluk nedeni, ailede böbrek hastalığı ve hemodiyaliz öyküsü varlığı, hastanın böbrek nakli olup olmadığı sorularına yanıt arandı.

Tariflenen sorularla çalışmaya alınmasına karar verilen hastaların, anti IL-1 tedavi kullanımına ilk başladıkları tarih belirlendi ve bu tarihteki hemogram, sedimentasyon, CRP (C reaktif protein), fibrinojen, 24 saatlik idrar protein, kreatinin, GFR tetkik sonuçları kaydedildi. Kaydedilen tetkik sonuçları ile aynı tarihli muayene notları ve epikrizleri karşılaştırılarak hastanın atak döneminde olmadığı ve akut faz reaktanlarında artışa neden olabilecek herhangi bir enfeksiyonu olmadığı teyit edildi ve sonrasında sonuçlar değerlendirmeye alındı. Tariflenen sonuçlar en az altı aylık tedavinin ardından tekrar değerlendirildi. Üçüncü değerlendirme de hastanın en son poliklinik vizitindeki bilgileri kaydedilerek yapıldı. Önceki ve sonraki değerler karşılaştırıldı. Hastaların tedavi uyumunu ve anti IL-1 tedavinin yan etkilerini değerlendirmek amacıyla hastalarla telefon görüşmeleri yapıldı ve ilaç uyum düzeyleri, varsa uyumsuzluk nedenleri, gözlemledikleri ilaç etkileri ve yan etkileri sorgulandı.

Hastalarımızın tamamı tolere edilebilen maksimum doz kolşisin tedavisi altındaydı, ayrıca tüm hastalarımız hastanemiz nefroloji kliniği tarafından da proteinüri ve/veya kronik böbrek hastalığı nedeniyle takipliydi, bu durumlar için uygun tedavi alıyorlardı. Tüm hastalarımız tolere edilebilen maksimum dozda anjiotensin converting enzim inhibitörü (ACEi) veya anjiotensin reseptör blokörü (ARB) kullanıyordu.

Hastaların proteinüri düzeyleri 24 saatlik idrar tetkikleri üzerinden mg/gün olarak belirlenerek değerlendirmeye alındı. Ayrıca CRP düzeyi için laboratuvar referans aralığı 0-5 mg/l, fibrinojen için referans aralık 150-400 mg/dl, sedimentasyon için referans aralık 0-20 mm/sa idi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum-medyan), sayı

(n) ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile normal dağılıma uyum değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler nonparametrik testler (Wilcoxon testi) ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2010 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda, Ankara Numune ve Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanelerinde takip ve tedavileri yapılan AAA tanısı almış toplam 197 hastanın dosyası tarandı. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre hastalar değerlendirildikten sonra verileri değerlendirmeye uygun olduğu düşünülen 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yer alan hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

26 hastanın 9'u kadın (%34.6), 17'si erkekti (%65.4). Hastalarımızın ilk atak yaşı 12 ± 6.7 (min:4-maks:29) yaş; tanı yaşı ise 18 ± 12.1 (min:4-maks:59) yaş olarak tespit edildi. Hastalarımızın semptomatik olmasından tanı almasına kadar geçen sürenin 74 ± 85 (min:2-maks:360) ay olduğu görüldü (tablo 4.1).

Tablo 4.1. AAA tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri

n=26	ort $\pm$ SD (min-maks)
Yaş (yıl), ort $\pm$ SD (min-maks)	41 $\pm$ 9.5 (24-65)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	9 (34.6)
Erkek	17 (65.4)
İlk Atak Yaşı (yıl), ort $\pm$ SD (min-maks)	12 $\pm$ 6.7 (4-29)
Tanı Yaşı (yıl), ort $\pm$ SD (min-maks)	18 $\pm$ 12.1 (4-59)
Tanıya Kadar Geçen Süre (ay), ort $\pm$ SD (min-maks)	74 $\pm$ 85 (2-360)

(n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: minimum değer maks: maksimum değer)

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda en sık gözlenen semptomlar karın ağrısı (%90), ateş (%80) ve miyalji (%72.2) idi. Miyalji ile neredeyse benzer sıklıkta gözlenen iki semptom ise artrit (%69.2) ve artralji (%69.2) idi. Hastalarımızda en az görülen semptomun ise uzamış febril miyalji (%11.1) olduğu görüldü. Skrotal tutulumda (%14.2) seyrek görülen semptomlardan biriydi (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Eşlik eden semptomların sıklığı

(n=26)	(%)
Ateş	80
Karın ağrısı	90
Plörötik göğüs ağrısı	35
Yalnızca ateş atakları	22.2
Artrit	69.2
Artralji	69.2
Erizipel benzeri eritem	47.3
Uzamış febril miyalji	11.1
Skrotal tutulum	14.2
Miyalji	72.2

(n: hasta sayısı, %: yüzde)

Hastalarımızın %36.8'inde ailede KBH öyküsüne rastlandı ve hastalarımızın %31.5'i akraba evliliğinden dünyaya gelmiş bireylerdi. Ailesinde hemodiyalize giren hastaların oranı (%21) ile amiloidoz gelişmiş hastaların oranı (%21) eşit ağırlıktaydı. Çalışmamızda hastalarımızın AAA tanılı aile bireyi sayısının ortalama 1.5 ± 1.5 (min:0-maks:5) kişi olduğu görüldü (tablo 4.3).

Tablo 4.3. AAA tanılı hastaların aile öyküsü

(n=26)	(%)
Akraba evliliği	31.5
Ailede hemodiyaliz öyküsü	21
Ailede KBH öyküsü	36.8
Ailede amiloidoz öyküsü	21
	ort±SD (min-maks)
AAA'lı aile bireyi ort±SD (min-maks)	1.5±1.5 (0-5)

(n: hasta sayısı, %: yüzde ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: minimum değer maks: maksimum değer)

Hastalarımıza ortalama 18±12.1 (min:4-maks:59) yaşında kolşisin tedavisi başlandığı ve ortalama 35±10.1 (min:19-maks:59) yaşında tedavilerine anti IL-1 preparat eklendiği görüldü (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kolşisin ve Anti IL-1 tedavi başlama yaşı

(n=26)	ort±SD (min-maks)
Kolşisin başlama yaşı ort±SD (min-maks)	18±12.1 (4-59)
Anti IL-1 başlama yaşı ort±SD (min-maks)	35±10.1 (19-59)

(n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: minimum değer maks: maksimum değer)

AAA tanılı hastalarda anti IL-1 tedavi öncesine göre tedavi sonrası altıncı ayda atak sıklığı ($p<0.002$), beyaz küre sayısı ($p<0.007$), CRP ($p<0.001$), ESH ($p<0.001$), fibrinojen ($p<0.001$), 24 saatlik idrar proteini ($p<0.01$), nötrofil sayısı ($p<0.02$) ve platelet sayısında ($p<0.002$) olumlu yönde istatistiksel olarak anlamlı değişimler olmuştur. Ama aynı zamanda kreatininde artış ve GFR de azalma olduğu gözlemlendi. Tablo 4.5'deki diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Anti IL-1 öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin dağılımı

N=26	Anti IL-1 tedavisi öncesi		Anti IL-1 tedavisi sonrası 6. ay		p
	ort±SD	med(min-maks)	ort±SD	med(min-maks)	
Atak sıklığı (son 6 ay)	5±3.3	6(1-12)	0.8±1.1	0(0-3)	0.002
BK	9877±2619	9890(4200-14270)	8050±2811	7420(3840-16430)	0.007
Hemoglobin	11.8±2.3	12(7.2-17.1)	11.9±2.07	12.4(8.1-16)	0.58
CRP	31.4±36.7	19(1-159)	7.9±14	3(0.3-54)	0.001
ESH	55±25.4	54(7-112)	24±22.3	14(3-76)	0.001
Fibrinojen	578±193	575(286-900)	379±173	342(191-884)	0.001
İdrar proteini	5454±7396	2075(229-30211)	2703±3179	1175(100-10759)	0.01
Notrofil	6472± 2488	6000(2680-12390)	4814±2415	4060(2120-13650)	0.02
Lenfosit	2396±1153	2170(620-5320)	2356±2236	2070(730-5000)	0.41
Plt	348±164	330(116-737)	275±112	236(95-535)	0.002
OPV	9.4±1.4	9.2(6-13)	9.8±1.3	9.7(7.1-13)	0.69
Plt/lf	161±138	113(0-638)	120±74.4	100(0-301)	0.33
kreatinin	1.60 ± 0.97	1.3(0.52-4.11)	1.87 ± 1.24	1.5(0.50-4.41)	0.007
GFR	69 ± 41	50(12-145)	65 ± 44	51(11-143)	0.034

(n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart sapma, Wilcoxon Testi, p <0.05, med: medyan, min: minimum değer, maks: maksimum değer)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarımızda anakinra kullanılmıştı. Anakinra kullanım süresi 44±23 (min:6-maks:88) ay bulundu. Hastalarımızın %50'sinde anakinraya bağlı lokal reaksiyonlar gözlemlendi. Allerji, döküntü %11; lökopeni, trombositopeni %23 ve enfeksiyon artışı ise %11 oranında gözlemlendi

Tablo 4.6. Anakinra kullanım süresi ve yan etkileri

(n=26)	ort±SD (min-maks)
Anakinra kullanım süresi ortalama (ay)	44±23 (6-88)
Anakinra yan etkileri	N (%)
lokal reaksiyon	13 (%50)
Sistemik alerji, döküntü	3 (%11)
lökopeni, trombositopeni	6 (%23)
enfeksiyon artışı	3 (%11)

(n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: minimum değer maks: maksimum değer)

Takip süresi boyunca toplam yedi hastamızda anakinra tedavisi kanakinumab tedavisi ile değiştirildi. Tedavi değişikliği nedenleri ise üç hastada (%42) anakinra tedavisine yanıtızsızlık, bir hastada (%14) alerji, bir hastada (%14) enfeksiyon artışı, iki hastada ise (%28) tedavi uyumsuzluğu olarak saptandı.

Tablo 4.7. Anakinra tedavisinden kanakinumab tedavisine geçilme nedenleri ve kanakinumab kullanım süresi

(n=7)	ort±SD (min-maks)
Kanakinumab kullanım süresi ortalama (ay)	17±9 (6-28)
Anakinra tedavisinin değiştirilme nedenleri	N (%)
Anakinra cevap alamama	3 (%42)
Alerji	1 (%14)
Enfeksiyon artışı	1 (%14)
Tedavi uyumsuzluğu	2 (%28)

(n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart sapma, min: minimum değer maks: maksimum değer)

Hastalarımızın anti IL-1 tedavi altında son poliklinik başvurularındaki labaratuvar değerleri ile anti IL-1 ilaçlarla tedavinin başlangıcındaki labaratuvar değerleri karşılaştırıldı (tablo 4.19). Sedimentasyon ve CRP değerlerinde gerileme olduğu görüldü ve bu gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Takipler sırasında bir hasta yaşamını yitirdi, beş hastaya böbrek nakli yapıldı ve dokuz hasta ise son dönem böbrek yetmezliğine ilerledi. Bu hastaların uzun dönem takip edilen kreatinin, GFR ve 24 saatlik proteinüri sonuçları tablo 4.9’a dahil edilemedi. Takipteki diğer 11 hastanın anti IL-1 tedavi altında kreatinin düzeyinin sabit olduğu görüldü. GFR değerinde çok az bir gerileme saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.59$). 24 saatlik idrar proteinüri düzeyinde 2783 ± 3803 1107 (min:234-maks:12900) mg/gün’dan 1048 ± 802 769 (min:170-maks:2274) mg/gün’e gerileme olduğu görüldü. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.8. Anti IL-1 kullanımı öncesinde ve tedavi altındaki son poliklinik görüşmesinde hastaların laboratuvar verilerinin dağılımı

(N =26)	Tedavi başlangıcı		Son vizit		p
	ort ± sd	med(min-max)	ort ± sd	med(min-max)	
Sedimentasyon	55±25.4	54(7-112)	20 ± 20	12(5-81)	0.001
CRP	31.4±36.7	19(1-159)	14 ± 17	8(0.5-78)	0.003
(N =11)					
Kreatinin	0.92 ± 0.42	0.7(0.53-1.9)	0.91 ± 0.28	0.8(0.54-1.4)	0.68
Gfr	94 ± 31	110(44-127)	92 ± 20	95(59-118)	0.59
Proteinuri	2783 ± 3803	1107(234-12900)	1048 ± 802	769(170-2274)	0.026

(n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart sapma, Wilcoxon Testi, p <0.05, med: medyan, min: minimum değer, maks: maksimum değer)

5. TARTIŞMA

IL-1'in AAA patofizyolojisindeki yeri saptandığından beri birçok anti IL-1 preparat AAA tedavisinde kullanılmakta ve bu preparatların etkinliğini belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. AAA tanılı hastaların yaklaşık %10'unda kolşisin direnci veya intoleransı nedeniyle anti IL-1 tedaviye geçilmektedir (110). Anti IL-1 ilaçlar bu endikasyonda etkinliğini ve güvenilirliğini ispatlamış görünmektedir ancak daha hassas hasta gruplarındaki çalışmalar kısıtlıdır. Örneğin AAA ilişkili amiloidoz gelişmiş hastalarda veya amiloidoz nedeniyle böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda bu grup ilaçların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz çalışmamızda bu amaçla AAA nedeniyle amiloidoz gelişmiş hastaları seçtik ve bu hastaların anti IL-1 tedaviye olan yanıtlarını derledik. Hasta grubumuzda, anti IL-1 tedavi alan 26 hastanın tedavinin altıncı ayındaki atak sayısı, akut faz reaktanları ve proteinürisinde başlangıç değerlerine göre azalma olduğu saptanmasına rağmen kreatinin ve GFR değerlendirildiğinde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olduğu ve 15 vakada (% 58) SDBY gelişimini engelleyemediğini gördük. Son vizitte değerlendirilen ve SDBY gelişmeyen 11 vakada ise anti IL-1 tedavi ile akut faz yanıtının alınmaya devam edildiği, proteinürideki azalmanın devam ettiği, GFR ve kreatininin ise stabil seyrettiği; en azından böbrek fonksiyonlarının korunduğunu tespit ettik.

Literatür taraması ile bu konuda yapılmış diğer çalışmaları ve elde edilen verileri gözden geçirdiğimizde bu konudaki ilk çalışmalardan biri 2014 yılında Özçakar ve arkadaşlarının anti IL-1 tedavi alan 15 pediatrik AAA hastası ile yaptıkları retrospektif çalışmaydı. Hastaların altı tanesinde AAA ilişkili amiloidoz tanısı vardı (122). Hastaların hepsinde tedavi öncesi ve sonrası sedimentasyon, CRP, atak sıklığı ve atak süresi kıyaslandığında anlamlı azalma tespit edilmiş ve major bir yan etki gözlenmemişti. Bu çalışmada vakaların proteinüri değerleri üzerine herhangi bir analiz yapılmamıştı.

Varan ve arkadaşlarının 2018'de yayınlanan çalışmasında AAA ilişkili amiloidoz tanısı almış 17 hasta değerlendirilmişti. Bu çalışma anti IL-1 tedavinin amiloidoz gelişmiş hastalar üzerindeki etkinliğine yönelik literatürdeki ilk çalışmalardan biridir (123). Yaş

ortalaması 39 (min:25- maks:59) yaş olan on kadın yedi erkek toplamda 17 hastaya anakinra başlanmış, çeşitli nedenlerle sonrasında yedi hastada kanakinumaba geçilmişti. Hastalar ortalama 16 ay (min:3-maks:58) takip edilmiş ve tedavi öncesi sonrası sedimentasyon, CRP, 24 saatlik idrar proteini ve kreatinin düzeyleri kıyaslanmıştı. Tedavi öncesi sedimentasyon düzeyi ort:52 (min:9-maks:92) mm/sa'den tedavi sonrasında 21 (min:8-maks:51) mm/sa'e gerilemişti ($p<0.001$). CRP değerinde de ort:15.85 (min:2.11-maks:82) mg/l'den ort:3.63 (min:1-maks:37) mg/l'ye gerileme görülmüştü ($p<0.05$). Proteinüri ortalama 1 606mg/gün'den 519mg/gün'e gerilemiş ve $p=0.008$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ancak benzer gerileme hastaların kreatinin değerlerinde gözlenmemişti. Başlangıç kreatinin düzeyi ortalama 0.83mg/dl iken tedavi sonrası kr düzeyi 0.79mg/dl saptanmıştı. Bir miktar gerileme olmuş olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.07$). Bizim çalışmamızda ise altı aylık takip süresinin sonunda hastaların kreatinin düzeyi ortalama 1.60 ± 0.97 1.3 (min:0.52-maks:4.11) mg/dl'den ortalama 1.87 ± 1.24 1.5 (min:0.50-maks:4.41) mg/dl'ye ilerlemişti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.007$). GFR düzeylerinde ise altıncı ayda ortalama 69 ± 41 50 (12-145) ml/dk'dan 65 ± 44 51 (11-143) ml/dk'ya gerileme saptandı ve bu fark da $p<0.05$ olup istatistiksel açıdan anlamlıydı. Hastalarımızın son poliklinik vizitinde saptanan kreatinin ve GFR düzeylerini kıyasladığımızda ise hasta sayımız 26'dan 11'e geriledi çünkü 15 hastada SDBY gelişmiş veya böbrek transplantasyonu yapılmıştı ve bu bulgu da saptadığımız kreatinin artışı ve GFR azalmasıyla uyumluydu. Varan ve arkadaşlarının çalışmasında kreatinin değerinin sabit kalmasının nedeni bizim çalışmamıza nazaran daha kısa takip süresine sahip olmaları ve başlangıç ortalama kreatinin değerlerinin daha düşük olması olabilir. Anti IL-1 tedavi öncesi ve son hastane viziti kreatinin, GFR ve proteinüri düzeylerini kıyasladığımız 11 hastamızda Varan ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak kreatinin ve GFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). 11 hastanın kreatinin düzeyi ortalama 0.92 ± 0.42 0.7 (min:0.53-maks:1.9) mg/dl iken son vizitte ortalama 0.91 ± 0.28 0.8 (min:0.54-maks:1.4) mg/dl bulundu ($p=0.68$). GFR ise ortalama 94 ± 31 110 (44-127) ml/dk'den ortalama 92 ± 20 95 (59-118) ml/dk'ya gerilemişti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0.05$). Tedavi öncesi ve son vizit parametrelerinin kıyaslanmasında ise elde ettiğimiz en önemli veri hastaların proteinüri düzeyindeki gerilemenin devam ediyor olmasıydı. 11 hastanın başlangıç

proteinüri düzeyi $2\ 783 \pm 3\ 803\ 1\ 107$ (min:234-maks:12 900) mg/gün'den son vizitte ortalama $1\ 048 \pm 802\ 769$ (170-2 274) mg/gün'e gerilemişti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.026$). Tüm hastalarımızın tedavi öncesi ve son vizitteki sedimentasyon ve CRP değerlerinin kıyaslanmasında ise altıncı aydaki gerilemenin son vizitte de devam ettiği görüldü ($p<0.05$).

Uğurlu ve arkadaşlarının anti IL-1 tedavinin AAA ilişkili amiloidoz gelişmiş hastalardaki sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmaya 40 hasta dahil edilmiş (124). Hastaların hepsi Tel Hasomer kriterlerine göre AAA tanısı almış ve biyopsi ile amiloidoz olduğu gösterilmiş; en az üç aydır anti IL-1 tedavi alan hastalarmış. 40 hasta ortalama 25.92 ay boyunca takip edilmiş. Başlangıç tedavisi olarak 36 hastada anakinra dört hastada ise kanakinumab kullanılmış. 36 hastasının 20 tanesinde tedavi değişikliğine gidilmiş ve bu hastaların 13 tanesinde tedavi değişikliği endikasyonu anakinraya klinik veya labaratuvar olarak yetersiz yanıt alınmasıymış. Yenilenen tedavi rejiminde 14 hastaya kanakinumab dört hastaya ise tosilizumab başlanmış. Bizim çalışmamızda toplam 26 hastanın tamamına ilk olarak anakinra başlanmıştı ve çeşitli nedenlerle yedi hastada kanakinumaba geçilmişti ancak anakinra etkisizliği nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hasta sayımız sadece üçtü. Bu farklılığın nedeni Uğurlu ve arkadaşlarının %50'si M694V homozigot ve kalan %50'si M694V heterozigot mutasyona sahip hasta popülasyonu ile çalışmış olmaları ve hastalarının eşlik eden komorbid inflamatuvar hastalıklarının bizim hasta popülasyonumuza oranla daha fazla olması olabilir. Örneğin Uğurlu ve arkadaşlarının yedi hastasında aynı zamanda ankilozan spondilit tanısı varken bizde bu rakam sadece bir hastaydı. Uğurlu ve arkadaşlarının çalışmasında 40 hasta kreatinin düzeyi 1.5mg/dl alınarak iki gruba ayrılmıştı. Kreatinin düzeyi bu sınırın altında olanlarda proteinüri düzeyi ort: 1 525 (min:300-maks:4 650) mg/gün iken anti IL-1 tedavi sonrasında 252 (min:120-maks:1 600) mg/gün'e gerilemişti ve $p<0.01$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı gruptaki sedimentasyon ve CRP değerlerindeki gerileme de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ($p<0.01$). Ancak kreatinin düzeyi 1.5mg/dl üzerinde olan grupta benzer sonuçlar elde edilemedi. Bu grupta toplamda 16 hasta vardı ve bu hastaların proteinüri düzeyi tedavi öncesi 2 362 (min:1000-maks:10 800) mg/gün iken tedavi sonrasında 2 595.9 (min:322.5-maks:5 246.75) mg/gün'e yükseldi. Tedavi öncesi sedimentasyon düzeyi 37 (27.5, 66) mm/sa iken tedavi sonrasında 25 (18, 45)

mm/sa'e geriledi, CRP düzeyi tedavi öncesi 25 (10.25, 33) mg/l iken tedavi sonrası 6 (3, 27.5) mg/l saptanmıştı. Sedimentasyon ve CRP düzeyindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) ancak fark birinci grup kadar belirgin değildi. Bizim çalışmamızda hastalarda böyle bir sınıflandırmaya gidilmeksizin proteinüri düzeyindeki gerileme $p<0.01$ olup bu çalışma ile benzerdi. Sedimentasyon ve CRP düzeyindeki gerileme bizim çalışmamızda ($p<0.001$) daha belirgindi. Hastalarımızın tedavi öncesi 24 saatlik idrar proteinüri düzeyi ortalaması 5454 ± 7396 2 075 (min:229-maks:30 211) mg/gündü ve tedavi sonrasında 2703 ± 3179 1 175 (min:100-maks:10 759) mg/gün'e gerilemişti. Hastalarımızın sedimentasyon düzeyi 55 ± 25.4 54 (min:7-maks:112) mm/sa'den 24 ± 22.3 14 (min:3-maks:76)mm/sa'e gerilerken CRP başlangıçta 31.4 ± 36.7 19 (min:1-maks:159) mg/l olup tedavi sonunda 7.9 ± 14 3 (min:0.3-maks:54) mg/l saptandı.

Şahin ve arkadaşlarının kolşisin dirençli hastalar üzerinde anti IL-1 kullanımını değerlendirdikleri çalışmada bizim çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmıştır (125). Bu çalışmada toplamda 65 hasta vardı ve ortalama takip süresi yedi ay (min:3ay-maks:30ay)'dı. Hastaların sedimentasyon değerleri tedavi öncesinde ort 33 (min:9-maks:85) mm/sa'den ort:29 (min:2-maks:106) mm/sa'ya gerilemiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bizim hastalarımızın sedimentasyon değerlerindeki gerilemenin Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha belirgin olduğunu gördük. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi hastalarımızın sedimentasyon değeri 55 ± 25.4 (7-112) mm/sa'ten tedavi sonrasında 24 ± 22.3 (3-76) mm/sa'e gerilemişti ve $p<0.001$ bulundu. Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında CRP ortalaması 16 (min:1 maks:80) mg/l'den 2 (min:1-maks:12) mg/l'ye gerilemişti, aynı zamanda hastaların üç aylık süredeki atak sayıları da 3 (min:1-maks:6)'den 0 (min:0-maks:1)'a gerilemişti. Her iki sonuç içinde $p<0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızda hastalarımızın atak sıklıkları tedavi sonrası altı aylık süre için değerlendirilmişti. Atak sayısı 5 ± 3.3 (min:1-maks:12)'den 0.8 ± 1.1 (min:0-maks:3)'e gerilemişti ($p<0.002$). Her iki çalışmada da atak sayısına belirgin azalma görülmüş olup ataksız takip edilen hastaların varlığı dikkat çekicidir. Ayrıca bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 44 (min:6-maks:88)ay olup yedi yıldan uzun süredir takipli hastalarımız mevcuttu. Bizim çalışmamızda takip süresinin nispeten uzun olmasının bir avantaj olduğunu düşünüyoruz.

2019 yılında yayınlanan Bodur ve arkadaşlarının yaptığı, ülkemizden 22 merkezin katıldığı ve 979 hastanın toplandığı AAA çalışmasında, hastaların demografik verileri değerlendirilmiş (126). Çalışmada hastaların yaş ortalaması 35.92 ± 11.97 yıl bulunmuş; bizim hasta yaş ortalamamız ise $41 \pm 9,5$ yıl idi. Bodur ve arkadaşlarının çalışmasında ilk semptom gelişen yaş ortalama 18.64 ± 11.17 idi; bizim hasta popülasyonumuzda ilk semptom gelişen yaş ise 12 ± 6.7 yaştı. Ortalama yaş farkının nedeni, hasta popülasyonumuzun amiloidoz gelişmiş nispeten kötü prognozlu hastalar olması olabilir. Literatürde erken başlangıç kötü prognostik bir belirteç kabul edilmektedir. Literatürde AAA tanılı hastaların %90 oranda 20 yaşından önce ilk ataklarını geçirdiği belirtilmektedir (35). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %85 oranda 20 yaşından önce ilk ataklarını geçirdiği görülmüştür. Bodur ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama tanı yaşı 28.14 ± 13.28 yaş bulunmuştur; bizim çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı 18 ± 12.1 'dir. Her iki çalışmada da AAA tanısının maalesef geciktiği görülmektedir. Geç tanı mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır.

Hastalarımızın atak sırasındaki semptomları sorgulandığında birinci sırada %90 oranla karın ağrısı vardı. Karın ağrısını %80 oranla ateş, %72 oranla miyalji, %69 oranla artrit ve artralji izliyordu. Hastalarımızın yaklaşık yarısında (%47) erizipel benzeri eritem bulunmaktaydı. Yüzde 35 hasta atak sırasında plöritik göğüs ağrısı yaşamaktaydı. Uzamış febril miyalji (%11.1), skrotal tutulum (%14.2), sadece ateş ile seyreden atak (%22.2) nispeten nadir görülen semptomlardı. Literatürde de hastaların yaklaşık %90'ında peritonit geliştiği ve buna bağlı karın ağrısı şikayeti geliştiği belirtilmiştir (127). Skrotal tutulum daha çok pediatrik hasta grubunda görülen bir semptom olarak bilinmektedir ve oranı %2-8'dir. Bizim hasta grubumuzda skrotal tutulum %14.2 oranında görüldü. Çalıştığımız hasta grubu AAA tanılı hastalar arasında kötü prognozlu olarak kabul edilebilecek bir hasta grubu olduğu için semptomlar açısından zengindi ancak literatürle uyumsuz olarak hastalarımızın sadece %80'i ateş tarifledi. Literatürde ateş neredeyse %100 görülen bir semptom olarak değerlendirilmektedir. Bizim hasta grubumuzdaki bu farklılığın nedeni net belirlenememiştir ancak literatürde bizim verimizle uyumlu karın ağrısının ateşten daha sık bir semptom olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (128). Ayrıca ateş seröz tutulumla kıyasla kısa süren bir bulgudur ve bu nedenle bazı hastalar tarafından yeterince önemsenmiyor ve bahsedilmiyor olabilir (129).

Çalışmamıza dahil edilen toplam 26 hastanın 17'si erkek (%65.4) ve 9'u kadındı (%34.6). Erkek kadın oranı 1.88 olarak bulundu. Literatür verilerinde AAA hastalığının erkeklerde kadınlara oranla daha sık olduğu bilinmektedir ancak oran çalışmalar arası farklılıklar göstermektedir. 2005 yılında ülkemiz FMF çalışma grubunun ülke genelinde çok merkezli olarak yürüttüğü 2838 hasta ile yapılan çalışmasında erkek/ kadın oranı:1.2/1 olarak bulunmuştur (11). Bu çalışmada bizim çalışmamız ile farklı cinsiyet oranı olmasının sebebini hasta sayılarının çalışmamıza oranla oldukça fazla olmasına bağlıyoruz. Yine literatür verilerine göre erkek cinsiyet amiloidoz gelişimi için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (130). Bu nedenle amiloidoz gelişmiş hastalardan oluşan çalışmamızda erkek/kadın oranı yüksek olabilir.

Anti IL-1 tedavinin yan etki profilini değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan 1947-2019 yılları arasında yayınlanan 61 tanesinin değerlendirildiği Hentgen ve arkadaşlarının çalışmasında ciddi yan etkinin çok az olduğu belirtilmiştir (131). Çalışmada en sık yan etkinin enjeksiyon yeri lokal reaksiyonları olduğu, bunu enfeksiyonların takip ettiği ancak ciddi hospitalizasyon gerektiren enfeksiyonun nadir olduğu vurgulanmıştır. Anakinranın daha çok lökopeni ve allerjik-anaflaktik reaksiyona neden olurken, kanakinumab ile enjeksiyon yeri reaksiyonlarının daha az olduğu ve kanakinumab kullanan hastalarda baş ağrısına daha sık rastlandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da enjeksiyon yeri reaksiyonlarına sık rastlandı. Hastalarımızın %50'sinde lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları gözlemlendi. Anakinranın enjeksiyon yeri reaksiyonlarını tanımlayan Kaiser ve arkadaşlarının çalışmasında anakinra ilişkili akut gelişen lokal reaksiyonun oranı %70 bulunmuştur (132). Romatoid artrit hastalarında anakinra ile yapılan randomize kontrollü beş çalışmanın dahil edildiği derlemede toplam 2 846 hastadan çıkan sonuçta lokal reaksiyonun plasebo alanlarda %28 anakinra alanlarda %71 olduğu gösterilmiş (133). Bizim çalışmamızda ise lokal reaksiyon oranı %50 saptandı. Çalışmamızda hastalarımızın %11'inde enfeksiyon sıklığında artış olduğu belirlendi. Özellikle iki hastamızda (bir hasta sitomegalovirüs pnömonisi, bir hasta bakteriyel pnömoni) enfeksiyon şiddetli seyretti ve hastalarımız yoğun bakım tedavisi gördü. Akar ve arkadaşlarının Türkiye geneli çok merkezli çalışmasında anti IL-1 tedavi alan 143 AAA hastasında gelişen yan etkiler analiz edilmiş ve toplamda dört ciddi reaksiyon gözlenmişti (134). Pnömoni nedeniyle tedavi alan iki hastaları olmuş, bir

bakteriyel pnömoni ve bir fungal pnömoni görülmüştü. Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç gözlemlendi ancak Akar ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek oranda enfeksiyon tespit etmemizin nedeninin amiloidoz ve farklı düzeylerde renal hasarı olan hasta grubuyla çalışmamız olabileceğini düşünüyoruz. Hastalarımızın %23'ünde lökopeni geliştiği gözlemlendi ve hastalar daha yakın takibe alındı. Lökopenisi derinleşen bir hastamızda ise anakinradan kanakinumaba geçildi. Lökopenisi olan iki hastamıza hematoloji kliniğinde kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı ve malign dönüşüme rastlanmadı. Literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha fazla yan etki ile karşılaşmamızın bir diğer sebebi de takip süremizin uzun olması ve daha fazla hasta viziti olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi, kontrol grubunun olmamasıdır. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar ihtiyaç duyulduğu açıktır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile veri kayıplarımızın olabileceğini hatırlamamız gerekir. Tüm vakalara başlangıçta anti IL-1 tedavi olarak, ekonomik temelli nedenlerle, ülke sağlık politikası olarak anakinra başlanmıştır. Yan etki, ya da etkisizlik nedeni ile kanakinumab bir kısım hastada uygulanmıştır. İki preparat arasındaki etkinlik farkı için bir değerlendirme yapmak bu nedenle mümkün olmamıştır.

Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak, hastaların anti IL-1 tedavi altında hem klinik hem akut faz değerlerinde iyileşme olduğunu düşündürmektedir. Ancak anti IL-1 tedavinin proteinüriyi azaltsada, bir kısım vakada böbrek fonksiyonlarını, bizim çalışmamızda olduğu gibi, koruyamadığı ve progresyonu önleyemediği görülmüştür. Bu hastaların hem tedavisinin sağlanması, hem de oluşmuş hasar üzerine geri dönüştürücü etkisi olan ilaçlar için alternatif tedavi arayışı devam etmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız süresince hem erken dönemdeki tedavi yanıtında hem de geç dönemdeki tedavi yanıtında hastalarımızın akut faz reaktanlarında gerileme olduğu ve anti IL-1 tedavi ile AAA'nın inflamatuvar aktivitesinin kontrol altına alınabildiği görülmüştür.

Amiloidoz gelişimi nedeniyle proteinürisi olan ve böbrek fonksiyonları bozulmaya başlamış olan hastalarımızın uzun süreli takipte anti IL-1 tedavi altında da son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği ve hemodiyalize alındığı görülmüştür. Bu hasta grubunda tedavi ile SDBY'ye ilerleme durdurulamamıştır.

Böbrek fonksiyon testleri daha iyi olan amiloidozlu hastalarımızda ise takip süresinin sonunda proteinürideki azalma devam etmiş ve GFR sabit kalmıştır. Bu grupta böbrek fonksiyonları tedavi ile korunabilmiş görünmektedir.

Hastalarımızın anti IL-1 tedavi altında karşılaştıkları yan etkiler literatür ile uyumludur. Lokal yan etkiler nedeniyle hastaların ilaç uyumunun azalabileceği gözlenmiştir. Ayrıca enfeksiyonlara yatkınlık ciddi sonuçlar doğurabilmekte ve hastaları yoğun bakım yatışı gerektiren enfeksiyonlarla karşı karşıya bırakabilmektedir.

Bizim çalışmamızda dahil olmak üzere literatürdeki anti IL-1 tedavi ile ilgili birçok çalışma retrospektif dizayn edilmiştir. Konu ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1721-5.
2. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1707-13.
3. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;20(4):241-6.
4. Yalçın Kehribar D, Özgen M. Efficacy of anti-interleukin-1 treatment in colchicine-resistant arthritis in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*. 2020.
5. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-32.
6. Manna R, Rigante D. Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019027.
7. Rigante D. A developing portrait of hereditary periodic fevers in childhood. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2018;6(1):47-55.
8. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447-53.
9. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104.
10. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):439.
11. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.

12. Portincasa P. Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare. *Curr Med Chem*. 2016;23(1):60-86.
13. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
14. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol*. 2017;8:253.
15. Cazeneuve C, Hovannesian Z, Geneviève D, Hayrapetyan H, Papin S, Girodon-Boulandet E, et al. Familial Mediterranean fever among patients from Karabakh and the diagnostic value of MEFV gene analysis in all classically affected populations. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2324-31.
16. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1862-6.
17. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851-61.
18. Giancane G, Ter Haar N, Wulffraat N, Vastert B, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(1):1-2.
19. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, Koné-Paut I, Polat A, Woo P, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):662-7.
20. Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, Kelly D, Ghazaryan KA, Aminov RI. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS One*. 2008;3(8):e3064.
21. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1599-605.

22. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019;10:1745.
23. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2001;276(42):39320-9.
24. Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, Stassinopoulos A, Sagara J, Reed JC. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation. *J Immunol.* 2003;171(11):6154-63.
25. Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, et al. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell.* 2007;28(2):214-27.
26. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(26):9982-7.
27. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahimi I, Taniguchi S, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF- κ B, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ.* 2006;13(2):236-49.
28. Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, Datta P, Miller B, Jankowski W, et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death Differ.* 2007;14(9):1590-604.
29. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(4):232-41.
30. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature.* 2014;513(7517):237-41.
31. Masters SL, Lagou V, J  ru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med.* 2016;8(332):332ra45.
32. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016;17(8):914-21.

33. Boeltz S, Amini P, Anders HJ, Andrade F, Bilyy R, Chatfield S, et al. To NET or not to NET:current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ.* 2019;26(3):395-408.

34. Dennis MD, McGhee NK, Jefferson LS, Kimball SR. Regulated in DNA damage and development 1 (REDD1) promotes cell survival during serum deprivation by sustaining repression of signaling through the mechanistic target of rapamycin in complex 1 (mTORC1). *Cell Signal.* 2013;25(12):2709-16.

35. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

36. Yıldız M, Haşlak F, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Balkan Med J.* 2020;37(5):236-46.

37. Shohat M. Familial Mediterranean Fever. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews(®)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

38. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always "fever": from clinical presentation to "treat to target". *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):7.

39. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med.* 2011;13(6):487-98.

40. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003;162(7-8):449-54.

41. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5(5):326-31.

42. Sahan C, Cengiz K. Pulmonary amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Acta Clin Belg.* 2006;61(3):147-51.

43. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *Qjm.* 1997;90(10):643-7.

44. 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.
45. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(1):67-9.
46. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
47. Grimaldi MP, Candore G, Vasto S, Caruso M, Caimi G, Hoffmann E, et al. Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population. *J Leukoc Biol.* 2006;79(3):611-5.
48. Kukuy O, Livneh A, Mendel L, Benor A, Giat E, Perski O, et al. Normal arterial stiffness in familial Mediterranean fever. Evidence for a possible cardiovascular protective role of colchicine. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 108(6):32-7.
49. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna J Med.* 2017;7(4):158-63.
50. Johnson WJ, Lie JT. Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(9):919-25.
51. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1416-9.
52. Jarjour RA, Dodaki R. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep.* 2011;38(3):2033-6.
53. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Qjm.* 1997;90(1):37-43.
54. Öztürk K, Çakan M. Protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever in children: case-based review. *Rheumatol Int.* 2020.
55. Yıldırım DG, Bakkaloglu SA, Buyan N. Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int.* 2019;39(1):147-52.
56. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):458-9.

57. Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(3):232-46.
58. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med.* 1990;75(278):607-16.
59. Akman A, Cakcak DS, Coban E, Ozbudak HI, Ciftcioglu MA, Alpsoy E, et al. Recurrent bullous lesions associated with familial Mediterranean fever: a case report. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):216-8.
60. Takahashi T, Fujisawa T, Kimura M, Ohnishi H, Seishima M. Familial Mediterranean fever variant with repeated atypical skin eruptions. *J Dermatol.* 2015;42(9):903-5.
61. Yazici H, Pazarli H. Eye involvement in a patient with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1982;9(4):644.
62. Yazici A, Ozdal P, Yuksekkaya P, Elgin U, Teke MY, Sari E. Ophthalmic manifestations in familial Mediterranean fever: a case series of 6 patients. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(4):593-8.
63. Lossos A, Eliashiv S, Ben-Chetrit E, Reches A. Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever. *J Clin Neuroophthalmol.* 1993;13(2):141-3.
64. Akman-Demir G, Gul A, Gurol E, Ozdogan H, Bahar S, Oge AE, et al. Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *J Neurol.* 2006;253(7):928-34.
65. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(2):75-84.
66. Schwabe AD, Monroe JB. Meningitis in familial Mediterranean fever. *Am J Med.* 1988;85(5):715-7.
67. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(1):119-33.
68. Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(10):1109-21.

69. Fraisse T, Savey L, Hentgen V, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Grateau G, et al. Non-amyloid liver involvement in familial Mediterranean fever: A systematic literature review. *Liver Int.* 2020;40(6):1269-77.
70. Ong FS, Vakil H, Xue Y, Kuo JZ, Shah KH, Lee RB, et al. The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clin Genet.* 2013;84(1):55-9.
71. Moskovitz B, Bolkier M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. *J Pediatr Surg.* 1995;30(10):1517-8.
72. Yanmaz MN, Özcan AJ, Savan K. The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *Clin Rheumatol.* 2014;33(10):1385-8.
73. Yasar O, Iskender C, Kaymak O, Taflan Yaman S, Uygur D, Danisman N. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):733-6.
74. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):143-8.
75. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(10):916-9.
76. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):577-81.
77. Babaoglu H, Atas N, Varan O, Satis H, Bilici Salman R, Guler A, et al. Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients. *Scand J Rheumatol.* 2020;49(2):154-8.
78. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):41-8.
79. Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba-Zada K, Aydin M, Koker O, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):57-64.

80. Salehzadeh F, Enteshari Moghaddam A. Coexisting Diseases in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:65-71.
81. Kisilevsky R, Manley PN. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles. *Amyloid*. 2012;19(1):5-14.
82. Westermark GT, Sletten K, Grubb A, Westermark P. AA-amyloidosis. Tissue component-specific association of various protein AA subspecies and evidence of a fourth SAA gene product. *Am J Pathol*. 1990;137(2):377-83.
83. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med*. 1961;107:539-50.
84. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, et al. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean Fever. *Inflammation*. 2015;38(1):27-31.
85. Keven K, Sengul S, Kutlay S, Ekmekci Y, Anadol E, Nergizoglu G, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2004;36(9):2632-4.
86. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71.
87. Sattianayagam P, Hawkins P, Gillmore J. Amyloid and the GI tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(6):615-30.
88. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *Jama*. 1983;249(10):1322-4.
89. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int*. 2005;25(6):442-6.
90. Yaşar Bilge N, Bodakçi E, Bilgin M, Kaşifoğlu T. Comparison of clinical features in FMF patients according to severity scores: An analysis with the ISSF scoring system. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(2):68-70.
91. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85.

92. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8.
93. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, et al. Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry. *J Rheumatol*. 2016;43(1):154-60.
94. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-41.
95. Balta B, Erdogan M, Kiraz A, Akalın T, Baştug F, Bayram A. A comprehensive molecular analysis and genotype-phenotype correlation in patients with familial mediterranean fever. *Mol Biol Rep*. 2020;47(3):1835-43.
96. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet*. 2006;49(6):481-6.
97. Aktaş A, Karadavut M, Cansu D, Korkmaz C. The influence of genotype on disease severity and concomitant diseases in familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):93-7.
98. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1974;81(6):792-4.
99. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314(16):1001-5.
100. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-91.
101. Koga T, Migita K, Kawakami A. Biologic therapy in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2016;26(5):637-41.

102. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):117-24.
103. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
104. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):89-97.
105. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(3):252-6.
106. Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, Guengerich FP, Wood AJ. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochem Pharmacol*. 1997;53(1):111-6.
107. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-51.
108. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):273-82.
109. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S49-51.
110. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):115-20.
111. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):533-41.

112. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johnson A, Barron KS, et al. The effect of rilonacept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever. *Biomed Res Int*. 2014;2014:854842.
113. Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):157-63.
114. Soriano A, Verecchia E, Afeltra A, Landolfi R, Manna R. IL-1 β biological treatment of familial Mediterranean fever. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):117-30.
115. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):825-6.
116. Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. *Clin Immunol*. 2019;206:23-32.
117. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1347-8.
118. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):265-71.
119. Başaran Ö, Uncu N, Çelikel BA, Taktak A, Gür G, Cakar N. Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):621-4.
120. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):243.
121. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):393-404.
122. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçinkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):441-6.

123. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):363-6.
124. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3892-9.
125. Şahin A, Derin ME, Albayrak F, Karakaş B, Karagöz Y. Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):12.
126. Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, Sargın B, et al. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int*. 2020;40(1):29-40.
127. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med*. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
128. Sönmezgöz E, Özer S, Gül A, Yılmaz R, Kasap T, Takcı Ş, et al. Clinical and Demographic Evaluation According to MEFV Genes in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Biochem Genet*. 2019;57(2):289-300.
129. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):477-98.
130. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis--phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*. 2003;16(3):431-4.
131. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2020;11:971.
132. Kaiser C, Knight A, Nordström D, Pettersson T, Fransson J, Florin-Robertsson E, et al. Injection-site reactions upon Kineret (anakinra) administration: experiences and explanations. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):295-9.
133. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1118-25.

134. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, et al. Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):1090-4.

