



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ KLİNİK,
EŞLİK EDEN HASTALIKLAR, LABORATUVAR VE
TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül SARI KALIN

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2022**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ KLİNİK,
EŞLİK EDEN HASTALIKLAR, LABORATUVAR VE
TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül SARI KALIN

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Danışman
Prof. Dr. Ali ŞAHİN**

**SİVAS
2022**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Prof. Dr. Ali ŞAHİN**

Prof. Dr. Ferhan Candan

Doç. Dr. Şafak Şahin

Bu tez, tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet ALİM

Tıp Fakültesi Dekanı.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, her zaman tecrübelerinden ve bilgi birikiminden fayda gördüğüm danışman hocam sayın Prof.Dr. Ali ŞAHİN'e sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Tez yazma dönemi boyunca motivasyonumu yükselten, desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları AD bünyesindeki asistan arkadaşlarım Merve YILDIRIM ve Gözde KURNAZ'a çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Yorucu ve yoğun çalışma dönemlerimde sabrını ve sonsuz desteğini esirgemeyen sevgili eşim Burhan KALIN'a

Tüm içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Betül SARI KALIN

Sivas, 2022

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ KLİNİK, EŞLİK EDEN HASTALIKLAR, LABORATUVAR VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül SARI KALIN, İç Hastalıkları A.D., Sivas, 2022

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA, Familial Mediterranean Fever (FMF)) , otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, serözit atakları ile klinik tabloya neden olan otoinflamatuvar hastalıktır. Türkiye’de özellikle Sivas, Tokat, Ankara, Erzincan, Çorum, Erzurum ‘da sık görülmektedir. Hastalık genetik yatkınlığın homozigot veya heterozigot olmasına göre farklı şiddetlerde seyir etmektedir. Homozigot gen mutasyonuna sahip bireylerde hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve bu hastaların kliniği daha ağır olmaktadır. Aynı zamanda homozigot gen mutasyonuna sahip bireylerin kolşisin tedavisine yanıtları da daha az olmaktadır. Hastaların atak dönemlerindeki semptomları buldukları etnik grup, cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik gösterse de genel olarak ataklarda ateş, karın ağrısı, kas ve eklem ağrıları sık olmaktadır. Hastaların hastalık şiddetini göstermede kullanılan laboratuvar belirteçleri beyaz küre, sedimentasyon, c-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A değeridir. Sık sık atak geçiren hastaların bu laboratuvar belirteçleri daha az atak geçiren hastalara göre daha yüksektir. FMF olan birçok hasta grubu çeşitli diğer otoimmün/ otoinflamatuvar hastalıklarla kliniğe başvurmaktadır. FMF’ e eşlik eden önemli romatolojik hastalıkların başında ankilozan spondilit, romatoid artit, Behçet hastalığı gelmektedir. Romatolojik olmayan diğer otoimmün/otoinflamatuvar hastalıkların başında ise ülseratif kolit ve multipl skleroz gelmektedir. Biz bu çalışmamızda FMF tanısı alan erişkin hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastaların genetik sonuçlarına göre hastalık şiddeti, eşlik eden otoimmün/ otoinflamatuvar hastalıklar ve bunların varlığında tercih edilen tedavi yöntemlerini belirlemeyi amaçladık. Son 5 sene içinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 786 FMF hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalarımız yaş, cinsiyet, ailede FMF olan kişi sayısı, MEFV gen mutasyon sonuçları hasta epikrizlerinden veya hastalar ile yapılan görüşmelerden elde edildi. Hastaların radyolojik görüntüleri ve laboratuvar sonuçları da hasta epikrizinden, hastane sisteminden veya hastalar ile görüşülerek elde edildi. Hastalarımızın yüzde 67’si kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastalarımızın atak anında en sık görülen semptomları kas-eklem ağrısı, karın ağrısı ve ateş idi. Ateş kliniği ile hastaneye başvuran hastaların aynı zamanda karın ağrısı da mevcuttu ve sadece kas-eklem ağrısı ile kliniğe gelen hastalara göre akut faz reaktanları daha yüksekti. Aynı zamanda ateş, karın ağrısı ile gelen hastaların genetik sonucunda homozigot mutasyon olduğu görüldü. Bu durum klinik bulgular ile gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösterdi($p<0,05$). Kadın hastalarda ataklar daha çok karın ağrısı ve artralji kliniği ile olmaktadır ve buna göre de klinik

semptomların da cinsiyete göre değişkenlik gösterdiğini bulduk. Hastaların yaşına göre atak durumundaki şikayetleri de değişkenlik göstermekteydi. Yaş ile karın ağrısı arasında anlamlı ilişki mevcuttu($p<0,05$). Daha küçük yaşta atak yaşayan bireylerde ateş ve karın ağrısı daha çok olmaktaydı. Hastalarımızın gen mutasyonlarına göre analizinde en sık görülen gen mutasyonunun M694V olduğunu gördük. Ailesinde FMF olan kişi sayısı fazla olan bireylerin gen mutasyonunun homozigot olduğu tespit edildi ve bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi($p<0,05$). Aynı zamanda homozigot mutasyona sahip olan hastaların kolşisin tedavisine cevaplarının heterozigot hastalara göre daha az olduğu tespit edildi. Hastalarımızın FMF dışında var olan diğer otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklarına bakıldı. Birçok anlamlı değer elde edildi. FMF' e eşlik eden en sık otoinflamatuvar hastalık ankilozan spondilit idi. İkinci sıklıkta romatoid artrit eşlik ettiği tespit edildi. Daha az sıklıkla da olsa ülseratif kolit, multipl skleroz hastalıklarının da FMF'e eşlik ettiği belirlendi. Bu durum herhangi bir otoimmün hastalığa etkin tedavi verilmesine rağmen istenilen cevap alınmadığı durumlarda klinik belirteçlere göre ayırıcı tanı yapılarak diğer otoimmün/otoinflamatuvar hastalıkların araştırılması gerektiğini göstermekteydi.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi (FMF), Ankilozan Spondilit, eşlik eden hastalık, laboratuvar, Romatoid Artrit, multipl skleroz, tedavi.

ABSTRACT

EVALUATION OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS IN TERMS OF CLINICAL FINDINGS, ACCOMPANYING DISEASES, LABORATORY AND TREATMENT OPTIONS

Dr. Betül SARI KALIN, Department of Internal Medicine, Sivas, 2022

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease that causes clinical picture with recurrent fever and serositis attacks. It is common in Turkey, especially in Sivas, Tokat, Ankara, Erzincan, Çorum and Erzurum. The disease progresses in different intensities depending on whether the genetic predisposition is homozygous or heterozygous. In individuals with homozygous gene mutations, the disease occurs at earlier ages and the clinic of these patients is more severe. At the same time, individuals with homozygous gene mutations have less response to colchicine treatment. Although the symptoms of the patients during the attack periods vary according to the ethnic group, gender and age. In general, fever, abdominal pain, muscle and joint pain are common in the attacks. Laboratory markers used to show the disease severity of patients are white blood cell, erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), fibrinogen and serum amyloid A (SAA) value. These laboratory markers of patients who have frequent attacks are higher than patients who have fewer attacks. Many patient groups with FMF present to the clinic with various other autoimmune/autoinflammatory diseases. Ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and Behçet's disease are the leading rheumatological diseases accompanying FMF. Ulcerative colitis and multiple sclerosis are at the forefront of other non-rheumatic autoimmune/autoinflammatory diseases. In this study, we aimed to determine the age, gender, disease duration, disease severity according to the genetic results of the patients, accompanying autoimmune/autoinflammatory diseases and the preferred treatment methods in the presence of these in adult patients diagnosed with FMF. 786 FMF patients who applied to the Rheumatology outpatient clinic of Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital in the last 5 years were included in the study. Our patients' age, gender, number of people with FMF in the family, MEFV gene mutation results were obtained from patient epicrisis or interviews with patients. The radiological images and laboratory results of the patients were also obtained from the patient epicrisis-files, the hospital system or by interviewing the patients. 67 percent of our patients consisted of female patients. The most common symptoms of our patients at the time of attack were muscle-joint pain, abdominal pain and fever. Patients who applied to the hospital with fever clinic also had abdominal pain and acute phase reactants were higher than patients who came to the clinic with only muscle and joint pain. At the same time, a homozygous mutation was observed in the genetic result of the patients presenting with fever and abdominal pain. This showed that there was a statistically significant relationship between clinical findings and

gene mutation ($p < 0.05$). In female patients, attacks were mostly with abdominal pain and arthralgia, and accordingly, we found that clinical symptoms also varied according to gender. According to the age of the patients, the complaints in the attack state also varied. There was a significant relationship between age and abdominal pain ($p < 0.05$). Fever and abdominal pain were more common in individuals who experienced attacks at a younger age. In the analysis of our patients according to gene mutations, we found that the most common gene mutation was M694V. It was determined that the individuals with a high number of people with FMF in their family were homozygous for the gene mutation, and a statistically significant difference was found between these two conditions ($p < 0.05$). At the same time, it was determined that patients with homozygous mutations had less response to colchicine treatment than heterozygous patients. Other autoimmune/autoinflammatory diseases of our patients other than FMF were examined. Many significant values were appreciated. The most common autoinflammatory disease accompanying FMF was ankylosing spondylitis. It was found that rheumatoid arthritis coincided with the second frequency. It was determined that ulcerative colitis and multiple sclerosis diseases, which were less common, also accompanied FMF. This showed that in cases where the desired response is not obtained despite effective treatment for any autoimmune disease, differential diagnosis should be made according to clinical markers and other autoimmune/autoinflammatory disorders should be investigated.

Key words: Familial Mediterranean fever (FMF), Ankylosing Spondylitis, accompanying diseases, laboratory, Rheumatoid Arthritis, multiple sclerosis, treatment.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	2
2.1.1.Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3.Etyopatogenez	3
2.1.4.Klinik.....	5
2.1.5. FMF Tanısı	9
2.1.6.Laboratuvar.....	10
2.1.7. Genetik.....	10
2.1.8.Tedavi.....	11
2.2.Ankilozan Spondilit	13
2.3.Romatoid Artrit	14
2.4.Sistemik Lupus Eritamatozus	17
2.5. Sjögren Sendromu.....	20
2.6.Karışık Bağ Doku Hastalıkları.....	22
2.7.Gut	23
2.8.Psöriatik Artrit.....	24
2.9. Multipl Skleroz	25
2.10.Ülseratif Kolit	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1.Hastalar	27
3.2. Dahil Edilme ve Tanı Kriterleri.....	27
3.3. Dışlama Kriterleri	27

3.4. Verilerin Toplanması	27
3.5. Laboratuvar Ölçümleri	27
3.6. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Özellikler.....	29
4.2. Klinik Özellikleri.....	30
4.3. Laboratuvar Sonuçları	38
4.4. Eşlik Eden Hastalıklar	41
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	68



KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
ACR/EULAR	American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism
ANA	Anti Nükleer Antikor
Anti CCP	Anti Siklik Sitrülenmiş Peptid
Anti-Sm	Anti Smith
Anti-SmRNP	Anti Small NucleoRibonuclear Protein
AS	Ankilozan Spondilit
CRP	C-reaktif Protein
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
Dr	Doktor
EBV	Epstein-Barr Virüs
FMF	Familial Mediterranean Fever
HLA	Human Leukocyte Antigen
Ig	Immunglobulin
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
JIA	Jüvenil İdiyopatik Artrit
L	litre
MCTD	Karışık bağ dokusu hastalığı
Mg	Miligram
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multiple Skleroz
OR	Otozomal resesif
PAH	Pulmoner Arter Hipertansiyonu
PsA	Psöriatik Artrit
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör

Sedim	Sedimentasyon
SLE	Sistemik lupus eritamatozus
SpA	Spondiloartrit
SI	Sakroiliak
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences
SS	Sjögren Sendromu
SS-A	Anti-Sjögren's-Syndrome-Related Antigen A
SS-B	Anti-Sjögren's-Syndrome-Related Antigen B
TNF	Tümör Nekroz Faktör
Ü.K	Ülseratif Kolit
WBC	Beyaz Küre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sıklıkla Saptanan Mutasyonların MEFV Geni Boyunca Dağılımı.....	4
Şekil 2. Pýrinin Fonksiyonel Parçalarının şematik gösterimi.....	5



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tel Hashomer Kriterleri.....	10
Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit (RA) tanı kriterleri.....	16
Tablo 3. ACR 2012 Sjögren sendromu sınıflama kriterleri.....	21
Tablo 4. Cinsiyete Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	30
Tablo 5. Atak sırasında görülen semptomlar.....	30
Tablo 6. Ateş Durumu ile Bazı nitel değişkenler arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları.....	31
Tablo 7. Cinsiyet ile Bazı nitel değişkenler arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları.....	32
Tablo 8. Ateş Durumuna Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	33
Tablo 9. Peritonit Durumuna Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	34
Tablo 10. Artrit Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	34
Tablo 11. Artralji Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	34
Tablo 12. Miyalji Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	35
Tablo 13. MEFV Genetik Mutasyonlarının Dağılımı.....	36
Tablo 14. MEFV gen mutasyonu ve demografik özellikler arasındaki ilişki	37
Tablo 15. Hastaların kolşisin tedavisine cevabı.....	38
Tablo 16. Kolşisine Yanıt ile Mefv Gen Mutasyonu arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları.....	38
Tablo 17. Cinsiyete Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	38

Tablo 18. Kolşisine Yanıtına Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	39
Tablo 19. Artrit Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	40
Tablo 20. Artralji Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	40
Tablo 21. Erizipel Benzeri Eritem Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	41
Tablo 22. Plörit Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları.....	41
Tablo 23. FMF 'e Eşlik Eden Otoimmün/Otoinflamatuvar Hastalıklar ve Sıklıkları.....	42
Tablo 24. Sakroiliak MR görüntülemesi Olan Hastaların Sıklığı.....	42
Tablo 25. Eşlik Eden Hastalıkları Ankilozan Spondilit ve Behçet Hastalığı Olan Hastaların Genetik Tahlilleri.....	43
Tablo 26. HLA Değeri ile Radyolojik Görüntü arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları.....	43
Tablo 27. Hastaların HLA Değerleri ile Bazı Değişkenler Arasındaki Farklılığın Tespiti.....	44
Tablo 28. Mefv Gen Mutasyonu ile bazı değişkenler arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları.....	45
Tablo 29. Kolşin tedavisine dirençli hasta ve anakinra/ kanakinumab kullanan hasta sonuçları.....	45

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA, Familial Mediterranean Fever (FMF)), tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli bir inflamatuvar hastalık olup, ateşin eşlik ettiği akut, kısa süreli atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir (1). AAA; Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi Akdeniz ve Orta Doğu kökenli toplulukları etkileyen bir hastalıktır (1,2). Hastalık klinik olarak farklı şekillerde görülebileceğinden patognomonik klinik ve laboratuvar bulguların yokluğunda tanı oldukça zorlaşır. 1997 yılında; hastalıktan sorumlu olan genin saptanması ile birlikte; gen mutasyon analizi incelemeleri şüpheli olgularda yardımcı tanı yöntemi olarak gündeme gelmiştir (1).

Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir (3). Türkiye’de Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, aile kökenleri Kastamonu, Sinop, Tokat, Sivas, Ankara, Çorum, Çankırı, Kayseri, Malatya, Kars, Erzurum, Ağrı ve Erzincan’a dayanan bireylerde daha sık görülmektedir (4).

AAA esas klinik olarak teşhis edilir ve tipik vakaların teşhisi için en yaygın kabul gören kriterler Tel Hashomer tanı kriterleridir (5).

AAA’li önemli sayıda hasta, çeşitli diğer inflamatuvar hastalıklarla başvurmaktadır. AAA’e eşlik eden spondiloartrit (SpA), Behçet hastalığı (BD), vaskülit, ülseratif kolit ve multipl skleroz (MS) gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklar bildirilmiştir. Bu inflamatuvar hastalıkların bazıları rastlantısal olarak eşlik ettiği açıklanabilir, ancak bazıları ilişkili bir durumu düşündürülen önemli sayılara ulaşmıştır. Bu ilişkinin kesin mekanizması bilinmemektedir; bununla birlikte, AAA’de bozulmuş bağışıklık yollarının predispozan etkilerinden kaynaklanabilir (6).

Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda AAA hastalarının en az %7’ sinde juvenil idiyopatik artrit (JIA), %3 IgA nefropatisi ve %1,4 inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) görülmektedir. Normal popülasyonda bu oranlar %0,05 ile %0,8 arasındadır (7).

AAA tanılı hastaların genetik testlerine göre klinik durumu değerlendirildiğinde; homozigot, heterozigot ve bileşik (compound) heterozigot

genotip grupları arasında cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, klinik ve laboratuvar bulguları, hastalık şiddeti, ilaç direnci ve örtüşen hastalıkların varlığı karşılaştırılmış ve homozigot gen mutasyonu olan hastalarda daha şiddetli hastalık aktivitesi, daha erken hastalık başlangıcı, daha yüksek eklem ve deri tutulumu, sakroiliit ve amiloidoz olduğu gözlenmiştir (8). Bazen de mutasyon saptanmayıp, AAA olan vakalar da olabilmektedir.

AAA hastalarında hastalığın başlangıç yaşı <20 yaştır. Ancak tanıda ortalama yaklaşık 10 yıllık bir gecikme vardır. Semptom başlangıcındaki ortalama yaş ise 18 ± 11 yıldır. Hastaların demografik özellikleri ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması sonrası erken hastalık başlangıçlı hastaların hastalık şiddeti, atak sıklığı oranları ve kolşisin direncinin daha yüksek olduğu doğrulanmıştır (8).

Bu çalışmamızın amacı Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı alan erişkin hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, akut faz reaktan yüksekliğine, genetik sonuçlarına göre hastalık şiddeti, eşlik eden otoimmün hastalıklar ve bunların varlığında tercih edilen tedavi yöntemlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA,FMF); daha çok Akdeniz kökenli toplumlarda görülen, genellikle otozomal resesif (OR) olarak geçen, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile giden atak şeklinde semptomlarla ortaya çıkan familial otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan bir hastalıktır (9).

İlk kez 1908 yılında T.C. Janeway ve H.O. Mosenthal FMF hastalığını tanımlamıştır (10,11). 16 yaşındaki genç Yahudi bir kızda, küçük yaşlardan beri olan ayda bir kez tekrarlayan ataklar şeklinde gelen karın ağrısı, göğüs ağrısı ve ateş gözlemlenmişler ve hastada bu semptomlar olduğu dönemde lökositoz olduğunu da göstermişlerdir (10).

Fakat 1908'den sonra 1945'e kadar FMF ile ilgili çalışma yapılmamış. 1945 senesinde Shepard Siegal, kendisinde ve New York'da yaşayan 10 Askenazi Yahudisi'nde aynen 16 yaşındaki Yahudi kızdaki gibi semptomların olduğunu fark etmiş. Ataklar halinde semptomları olduğu için bu durumu "benign paroksizmal peritonit" olarak yayınlamışlardır. 1950 senesinde Fransız Mamou ve Cattan, hastalığın ilk kez irsi olduğunu ve ölümlerle sonuçlanan böbrek hastalığına yol açtığını bildirmiştir (12). 1958 senesinde Heller ve Sohar bu şekilde semptomları olan hastalar için 'Ailevi Akdeniz Ateşi' tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında da hastalığın ailesel olarak çekinik şekilde aktarıldığını belirtmişler. Türkiye'den ilk vaka ise 1946 yılında ortaya çıkmıştır. Dr.Abrevia Marmaralı tarafından "Garip Bir Karın Sendromu" tanımı ile hasta bildirilmiştir (13). Yapılan yayınlarda aynı hastalık tablosu "rekürren poliserozit, periyodik peritonit, rekürren herediter poliserozit ve periyodik hastalık" başlıkları altında da bildirilmiştir (12).

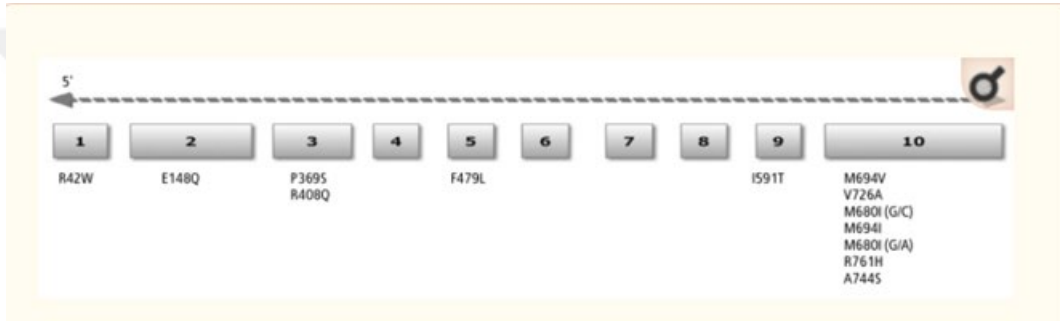
2.1.2.Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Askenazi olmayan Yahudilerde diğer toplumlara göre daha fazla görülmektedir. Nadir de olsa Yunanlılar, İtalyanlar, Kübalılar ve Belçikalılarda da görülmektedir. Ülkemizde görülme sıklığı ise 1/1073 kişi civarındadır. Fakat ülkemizde de FMF görülme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Orta Anadolu'da bu oran 1/395 kadardır (14,15). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada FMF prevalansı, genel populasyonda % 0,093 ve % 0,11 olarak belirtilmiştir; fakat bu çalışmalarda da FMF'in daha sık görüldüğü Orta Anadolu da prevalans % 0,25'e kadar çıkmıştır. Ülkemizde FMF'in en sık görüldüğü şehirler Ankara, Kayseri, Tokat, Sivas, Sinop, Kastamonu, Gümüşhane, Bayburt, Giresun, Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrıdır (16). Cinsiyet olarak kadın erkek eşitliği olduğunu belirten yayınlar olduğu kadar erkeklerde daha fazla görüldüğünü belirten yayınlar da mevcuttur (14,15).

2.1.3.Etyopatogenez

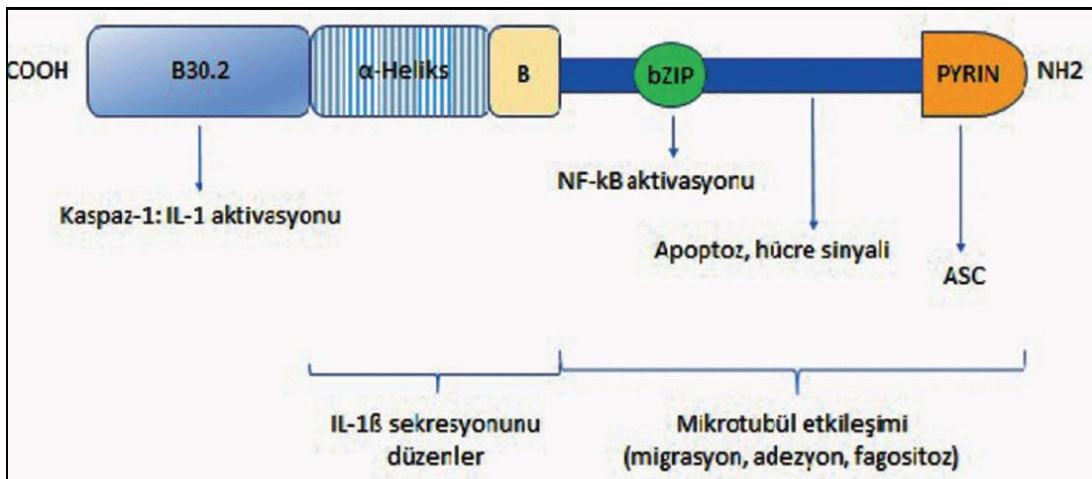
Ailesel Akdeniz Ateşi, genetik geçişli periyodik ateş sendromlarının en sık olanı ve ilk olarak tanımlanmış olanıdır (17). FMF hastalarının birçok kısmı otozomal resesif olarak aktarılmaktadır. Ancak; 1997 yılında MEFV geninin tanımlanması ile

FMF'in etyolojisi ve genetik aktarımı ile ilgili yeni bilgiler literatüre girmiştir. Gelişen teknoloji ve yapılan laboratuvar çalışmaları ile hastalığın patogeneğinde aydınlanmalar olmuştur (15). Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında; pyrin/marenostrin proteinini kodlayan 16. kromozomdaki MEFV (MEditerraneanFeVer) geninin mutasyonu olmaktadır. Akdeniz ülkelerinde MEFV mutasyonları değişiklik göstermektedir. Akdeniz ülkelerindeki mutasyonlar genelde 10.ekzonda yer almaktadır. Bunların en sık rastlanılanları; M694V, V726A, M680I ve M694I nokta mutasyonlarıdır. 10.ekzonda mutasyon olmayan hastaların mutasyonları ise çoğunlukla 2, 3 ve 5. Ekzondadır (Şekil 1) (18).



Şekil 1. Sıklıkla Saptanan Mutasyonların MEFV Geni Boyunca Dağılımı (18).

Pyrin proteini, genellikle bağışıklık sistemi elemanlarından nötrofillerde, monositlerde bulunur. Toplamda 781 aminoasitten oluşmaktadır. Pyrin tubüline bağlı bir şekilde hücre sitoplazmasında yer alır ve bu şekilde sitoplazmada bulunur. IL-1 β nin aktivasyonunda rol alır. FMF hastalarındaki pyrin proteinde meydana gelen mutasyonlar sonrasında IL-1 aktivasyonu ve IL-1 salınımı çok fazla olur; bunun sonucunda da artmış bir inflamatuvar cevap meydana gelmiş olur (Şekil 2) (19).



Şekil 2. Pyrinin Fonksiyonel Parçalarının şematik gösterimi (19).

Pyrin esas olarak nötrofillerde bulunmaktadır ve inflamasyonda C5a'yı inhibe eder. FMF ataklarında meydana gelen klinik tabloda esas olarak artmış IL-1 β yapımı ve artmış inflamasyon söz konusudur. FMF hastalarında pyrin mutasyonu olduğu için atak sırasında oluşan inflamasyonda pyrin C5a'yı tam inhibe edemez ve nötrofiller tam olarak kontrol edilemez. Kontrol mekanizmaları olmayan nötrofiller nedeni ile seröz sıvılarda ve sinovial bölgeyelerde inflamasyon meydana gelir. Bu şekilde hastalarda olan atak kliniği (karın ağrısı, plörit, eklem ağrısı vb.) meydana gelir (19).

2002 yılında inflamazom kompleksi (NALP3, ASC, TUCAN) olarak da bilinen, inflamasyonda görev alan sitokinleri aktive eden kaspaz-1'i aktive eden protein kompleksi tanımlanmıştır. Kompleksteki NALP3 proteininin FMF ataktaki klinik tabloya yol açan IL-1 aktivasyonunun primer başrolünde olduğu düşünülmektedir (20).

2.1.4. Klinik

FMF ataklar halinde gelen genellikle karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ile seyir eden, 3-5 gün atak hali kliniği oluşturan inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalar genellikle çocukluk döneminde ataklar ile hastaneye başvurdukları için çoğunlukla çocukluk döneminde tanı alırlar. Hastaların yaklaşık % 65-90'ı 10-20 yaş aralığında tanı almaktadırlar. Nadir de olsa aile taramalarında ortaya çıkan veya geç dönemde bulgu veren hastalar da 50 yaşından sonra tanı alabilmektedir. Atak

döneminin en sık klinik bulgusu olan ateş ve inflamasyona sekonder gelişen ağrı ani ve şiddetli olarak meydana gelmektedir.

FMF ataklarının tipik özelliği 1-3 gün sürmesidir. Ataklar 1-3 gün sonrasında kendiliğinden geçmektedir. Atak sıklığı kişiden kişiye değişmektedir. Bazı hastada atak sıklığı günler haftalar olabildiği gibi bazı hastada yıllar boyunca atak olmamaktadır. Atak olmadığı dönemlerde hastaların herhangi bir şikâyeti yoktur. Çoğunlukla atakların ne zaman geleceği belirsizdir. Atak öncesi prodromal dönem çoğu hastada yoktur. Fakat bazı hasta grupları menstrüel dönemde, egzersiz sonrasında, stresli dönemlerde, enfeksiyon döneminde atakların sıklaştığını ifade etmektedir. Gebelik döneminde de FMF seyri değişkenlik göstermektedir. Bazı gebelerde atak sıklığı azalırken bazı gebelerde sıklığı artmaktadır (18,21).

2.1.4.1. Tekrarlayan Ateş

FMF atağında olan çoğu hastada ortak semptomlardan birisidir. Atakta olan hastaların genelinde 38°C- 40°C kadar olmaktadır. Azınlık bir grupta subfebril ateş meydana gelmektedir. Ateşin yanı sıra yorgunluk, kas eklem ağrısı, göğüs ağrısı, bulantı ishal de olabilmektedir. Ateş, bebeklik döneminde FMF atağının tek bulgusu olabilmektedir. Eğer hasta kolşisin tedavisi altında ise; ateşsiz, sadece inflamasyona sekonder serozit atakları ve laboratuvar bulguları ile de atak dönemi geçirebilir (18).

2.1.4.2. Gastrointestinal Sistem Semptomları

Atak sırasında hastaların yüzde 90'ında ateşin yanı sıra karın ağrısı da olmaktadır. IL-1 aktivasyonu ile başlayan inflamasyonun peritonu da etkilemesi klinikte kendini karın ağrısı ile göstermektedir. Öte yandan karın ağrısının hastaların yarısından fazlasında hastalığın en sık görülen semptomu olduğu bildirilmiştir. Karın ağrısının spesifik olarak başladığı bir bölge yoktur. Genellikle ateşle birlikte ani olarak başlamaktadır. Hastaların fizik muayenesinde akut batın tablosu olarak da bilinen rebound defans hassasiyet olmaktadır. Ayakta direkt batın grafisinde yer yer gaz gaita, hatta hava sıvı seviyeleri de olabilmektedir. Fizik muayene ve bazı görüntüleme bulguları akut batın tablosu ile karışabildiği için gereksiz cerrahi operasyon öyküsü olan çok hasta mevcuttur (18).

Yapılan çalışmalara göre Türkiye’de FMF hastalarının yüzde yirmisi tanıdan önce apendektomi operasyonu olmuştur. FMF tanısı alan hastaların bazılarında ise atak sırasında grafide görülen hava sıvı seviyeleri nedeni ile ileus ön tanısı ile operasyon öyküsü mevcuttur (22). FMF atak kliniği ve ileus kliniği karışıklığından ziyade atak döneminde meydana gelen eksudatif sıvının periton zarında yapışıklık yapması nedeni ile hastalarda mekanik ileus tablosu da oluşabilmektedir. Bu durum atak döneminin sık karşılaşılan komplikasyonudur. Yapılan çalışmalarda görülmüş ki FMF’ li hastaların ileus olma olasılığı FMF olmayan hastalara göre daha sıktır (18,22).

2.1.4.3. Kas İskelet Sistemi

Kas-eklem ağrıları olarak bilinen artralji ve artrit FMF atak dönemindeki hastaların çoğunda mevcuttur. Artrit bazı hastalarda ilk atak sırasında tek başına dahi gelişebilmektedir. Artrit genellikle alt ekstremitte büyük eklemlerinde meydana gelmektedir. Artriti olan hastalarının yüzde 40’ ında erizipel benzeri eritem de olmaktadır. Artritle seyir eden ataklar 1-3 günden ziyade 1 haftaya kadar uzayabilmektedir. Artrit kliniği ile gelen hastalarda yapılan artrosentez sonrası incelenen sıvılarda çoğunlukla polimorfonükleer lökosit hakimiyeti saptanmıştır. Öyle ki incelenen sıvılardaki inflamasyon yükünün fazla olması nedeni ile atak tablosu ve septik artrit tablosu karışabilmektedir. FMF atak artritinin en belirgin özelliği art arda artritler olmasına rağmen eklemlerde hasar meydana gelmemektedir. Fakat bu durum kalça artriti durumunda geçerli değildir. Sık sık kalça artriti olan hastalarda uzun dönemde kalça operasyonu ihtiyacı doğmaktadır (23). Kalça artriti sekel bırakarak iyileşebilir. FMF hastalarında sakroiliit sıklığı da oldukça fazladır. Öyle ki sakroiliit Spondiloartropatilerin (SpA) bir özelliğidir ve FMF artritinin özelliği de aynen bunlara benzemektedir.

FMF'in SpA ile ilişkisi 1960 yıllarında yaklaşık 3000 FMF hastası ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaklaşık % 0,4 ünün SpA olduğu bulunmuştur. Türkiye’ de de benzer çalışmalar mevcuttur. Yaklaşık 500 hasta ile yapılan bir çalışmada FMF hastalarının yüzde 10’ nunda sakroiliit gözlenmiş olup, bunların çoğunluğunda HLA-B27 negatiftir (18).

Artritin yanı sıra kas ağrıları olarak da ciddi semptom gösteren hasta grubu bulunmaktadır. Kas ağrılarının bir kısmı egzersiz sonrası olabildiği gibi bir kısmı da kolşisin kullanımına sekonder ortaya çıkan miyopatiler nedeni ile de olabilmektedir. Kas ağrıları genelde akşam saatlerinde istirahat durumuna geçince kendini göstermektedir. Bir grup hastada da fibromyalji sendromu ile birliktelikte olmaktadır. Miyopati ile fibromyalji semptomunun önemli farkı kas enzimlerinin fibromyaljide artmaması ve fibromiyaljide fizik muayenede tetik noktalarının olmasıdır. Kolşisine sekonder ortaya çıkan miyopatide özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük mevcuttur (18,24).

2.1.4.4. Erizipel Benzeri Cilt Lezyonu

Erizipel benzeri cilt lezyonu genellikle alt ekstremitede diz altında ayak sırtında olan sıcak hassas plaklardır. FMF hastalarında ilk tanı anında da bu lezyonlar ile tanı alan hastalar da mevcuttur. Hastaların yaklaşık yüzde 40' unda olabilmektedir. FMF tanısı olmayan hastalar ilk olarak bu lezyonlar ile doktor başvurusu yaptığında ısı artışı kızarıklık tablosu da olan bir lezyon olduğu için selülit ile karışabilmekte ve hastalara antibiyotik tedavisi verilebilmektedir. Oysaki erizipel benzeri eritem kendiliğinden zamanla iyileşir, antibiyotik tedavisi verilmez (25).

2.1.4.5. Amiloidoz

Amiloidoz; normal yapısını kaybetmiş proteinlerin dokularda birikmesidir. Bu proteinin patolojide dokuda gösterilmesine de amiloid denilmektedir. FMF' in en önemli ve hayatı en çok etkileyen komplikasyonudur. FMF' e özgü amiloid birikimi AA tipi amiloiddir. Özellikle böbreklerde birikim olmakta ve hastalarda bunun sonucunda proteinüri tablosu ve ilerleyen dönemlerde de son dönem böbrek yetmezlikleri meydana gelebilmektedir. Bu nedenle FMF hastalarında düzenli proteinüri takibi yapılmalıdır. Erken tedavi edilmez ise ilerleyen süreç çok kısa sürer ve hasta yaklaşık 7 sene içinde son dönem böbrek yetmezliğine girer. Böbreklerin yanı sıra kolonda özellikle rektumda, testislerde, karaciğerde, kemik iliğinde de amiloidoz görülebilmektedir. Amiloidlerin patolojik olarak gösterilmesi için kolondan, gingivadan, böbrekten biyopsiler alınmaktadır.

FMF olgularının nadir bir kısmında ilk tanı, proteinüri etyolojisi araştırılırken yapılan renal biyopside amiloid gösterimi ile olabilmektedir. Bu olgular oldukça nadirdir ve Fenotip II olarak adlandırılmıştır. Türkiye’de Özen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre FMF hastalarının amiloidoz sıklığı % 2,9 dur. Amiloidoz Türklerde, Ermenilere göre ve Sefardik Yahudilerinde de Askenazi Yahudilerine göre daha çok olmaktadır (26).

2.1.4.6. Perikardit

FMF hastalarında perikardiyal effüzyon, perikardit, tamponad gibi perikard tutulumu ile giden klinik tabloda oldukça çoktur. Genellikle klasik FMF atağı olduğu dönemde yaklaşık 4 gün süren ve daha sonra spontan düzelen göğüs ağrısı olmaktadır. Hastaların EKG de yeni meydana gelen yaygın ST elevasyonu veya PR segment depresyonu olmaktadır (27). Bazı hastalarda kolşisin ve steroid tedavilerine rağmen tekrarlayan perikardit de olabilmektedir (28).

2.1.4.7. Plörezi

Bazı hastaların FMF atak döneminde nefes darlığı, çoğunlukla tek taraflı olan göğüs ağrısı ile seyir eden plörezi olmaktadır. Bu hastaların akciğer grafisinde sinüslerinde kapanma gözlenmektedir. Sık plörezi atağı geçiren hastalarda inflamasyon sekeli kalabilir ve sonuçta plevrada kalınlaşmalar görülebilmektedir. Plörezi ile giden ataklar hastaların yaklaşık yüzde 35’ inde olmaktadır (29).

2.1.5. FMF Tanısı

Ataklar halinde karın ağrısı, eklem ağrısı, artrit, ateş şikayetleri olan ve akut batın tablosu nedeni ile birçok kez acil operasyon öyküsü olan hastalarda FMF ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastanın ailesinde FMF olan bireyler var ise ön tanı kuvvetlenmelidir. Bu şekilde aile öyküsü olan ve klinik atakları olan hastalarda FMF gen testi istenmelidir. Genetik sonucu negatif gelen veya taşıyıcı olarak gelen fakat belirgin FMF atak gibi semptomları olan, aile öyküsü de olan hastalara kolşisin tedavisi verilir. Tedaviden fayda görmesi durumunda hastada negatif genetiğe rağmen FMF tanısı kuvvetle düşünülür (30).

FMF tanısı için günümüzde en sık kullanılan kriterler Tel Hashomer kriterleridir (Tablo 1) (16).

Tablo 1.Tel Hashomer Kriterleri (16).

Tel Hashomer kriterleri
<p>Majör kriterler</p> <p>1-Poliserozit ile giden tekrarlayan ateş atakları 2- Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz 3-Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt*</p> <p>Minör kriterler</p> <p>1-Yineleyen ateş atakları* 2-Erizipel benzeri döküntü 3-Birinci derece akrabada Ailesel Akdeniz Ateşi varlığı</p>
<p>Kesin tanı: iki major veya 1 major + iki minör kriter; muhtemel tanı için bir major* + bir minör kriter* varlığı gerekebilir.</p>

2.1.6.Laboratuvar

Atak döneminde hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında beyaz küre, c-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, fibrinojen yüksek görülür. Hastaların ataksız olduğu dönemde bu parametreler normal aralıktadır. Hastaların hemogramları incelendiğinde bazı hastalarda da kronik hastalık anemisi ile uyumlu tablo görülmektedir. Hasta takiplerinde amiloid birikiminin erken dönemde fark edilmesi ve proteinürinin erken müdahalesi için hastalardan spot idrarda protein / kreatin oranı faydalı olabilir (31,32).

2.1.7. Genetik

FMF ilişkili genetik çalışmalar ilk olarak 1990' lı yıllarda olmuştur. FMF tanılı hastaların kromozom analizi incelendiğinde 16.kromozomda bulunan ve on ekzondan meydana gelen MEFV geninde değişiklikler tespit edilmiştir. MEFV geni toplamda 781 amino asitten oluşan pyrin adı verilen bir protein kodlamaktadır (33). Pyrin proteini insan vücudunda meydana gelen inflamasyonun başrolünde görev alan interlökin (IL)-1 β üzerinde etkilidir. Bu gende olan mutasyonlar pyrinin ekspresyonunu azaltır, sonuçta inflamasyonun kontrolü bozulur, inflamasyon durdurulamaz ve hastada aşırı inflamatuvar bir cevap oluşur (33,34).

MEFV geni üzerinde 300' den fazla mutasyon belirtilmiştir. En sık görülen mutasyonlar M694V, E148Q, M680I, V726A ve M694I' dir (35). Hastaların etnik grubuna göre MEFV genindeki mutasyonlar aynı etnik grupta bulunan hastalarda benzerdir. Örnek vermek gerekirse Türklerde en sık M694V ve M680I; Yahudilerde, Ermenilerde, Araplarda en yaygın mutasyon M694V, V726A ve M680I' dir. MEFV geninde olan mutasyonlar heterozigot veya homozigot olmasına göre klinik durumu değiştirebilmektedir. Homozigot olan hastalarda semptomlar ve seyir daha ağır olabilmektedir (18). Tek olarak tespit edilen E148Q mutasyonu klinik olmadığı durumda FMF tanısı koydurmaz (36).

2.1.8.Tedavi

FMF tedavisinin esas amacı atak sıklığını en aza indirmek ve ilerleyen dönemde amiloidoz oluşumunu önlemektir (37). 1972' den beri FMF' in primer ilacı kolşisinidir. Amiloidoz ve atak sıklığını azaltmadaki etkinliği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (38). Kolşisin "colchium autumnale" bitkisinden ismini almaktadır (39). Kolşisin FMF tedavisinden önce gut için kullanılmaktaymış. 1972 yılında Goldfinger hem FMF hastalarında hem de gut hastalarında kullanmış ve bunun sonucunda FMF hastalarının daha az atak geçirdiğini görmüştür. Ondan beridir de kolşisin FMF için tedavide kullanılmaya başlanmıştır (40). Kolşisin hücre iskeletinin beta tubulinlerine bağlanarak hücre iskeletinin işlevini bozmaktadır ve böylelikle de inflamasyon sırasında olması gereken degranülasyon, migrasyon işlemleri sekteye uğramaktadır (41). İnflamasyonun en önemli mediatörlerinden olan TNF-alfa sentezine de etki eden kolşisin bu şekilde de inflamasyonu baskılayabilmektedir (42). İleum ve jejunumdan emilimi olan kolşisin biyoyararlanımı yüzde elli civarındır. Plazma yarılanma ömrü ise yaklaşık 4 saattir (43). Hastaların yaşı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerine göre kolşin dozu ayarlanmaktadır. Erişkin hastada en düşük doz 1 mg olup, en yüksek doz ise 3 mg' dir. Kolşisin uygun doz ile kullanıldığında atak sıklığını ciddi derece azaltmakta ve amiloidoz oluşumunu da engel olmaktadır.

Fakat yan etkilerinin oldukça rahatsız edici olması ve hasta uyumsuzluğu nedeni ile kullanımı her hastada etkin dozda olamamaktadır. En sık yan etkileri ishal, bulantı, kusma olup, karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Aynı zamanda sperm sayısında azalma, alopesi, nöro-myopati, nötropeniye de sebep olabilmektedir (44).

Kolşisin tedavisini etkin dozda almasına rağmen atak sıklığı çok olan hastalar kolşisin dirençli hasta olarak kabul edilmekte olup, bu hastalarda kolşisin tedavisine ek olarak alternatif tedaviler verilmektedir (45). Kolşisin tedavisine dirençli vakalarda kolşisine ek olarak kanakinumab, anakinra verilmekle birlikte rilonasept de FMF hastalarında tedavi için verilmiş ve etkili olduğu görülmüştür (46). Anakinra IL-1 antagonistidir. FMF patogenezinde önemli yer alan IL-1 reseptörleri üzerinde etki ederek FMF' in neden olduğu artrit, ateş, myalji üzerinde oldukça etkilidir. Uygun doz ve düzenli şekilde kolşisin kullanan fakat atak sıklığı çok olan hastalarda tercih edilmektedir (47). Anakinra etkin dozu 100 mg/gün olacak şekilde olup, subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Enjeksiyon şeklinde olması önemli bir dezavantaja neden olmaktadır. Enjeksiyon yerinde ağrı sık görülen yan etkisi olup, aynı zamanda ilacın bırakılmasına neden olan önemli yan etkisi de nötropeniye ve dolayısı ile de enfeksiyonlara neden olmasıdır (48).

Kolşisin dirençli vakalarda verilen bir diğer tedavi ise IL-1 beta monoklonal antikoru olan kanakinumabdır. İlk olarak 2011 senesinde FMF' li hastalara verilmiş olup, etkinliği görülmüştür. Yarı ömrü yaklaşık 26 gündür, bu da ilaç uyumunda hastalar için oldukça büyük avantaj sağlamaktadır (48,49). Etkin tedavi için uygun dozu 8 haftada bir uygulanan 150 mg' dir. Bazı hastalarda 4 haftada bir 300 mg' a kadar doz artışı yapılabilmektedir. Tıpkı anakinradaki gibi nötropeni ve enfeksiyona neden olması önemli yan etkisidir. Aynı zamanda kanakinumab kullanan hastalarda anakinraya göre daha çok baş ağrısı olabilmektedir (50,51).

Ailesel Akdeniz Ateşi çeşitli otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar ile birliktelik göstermektedir. Bu hastalıklara ayrı ayrı bakacak olursak;

2.2. Ankilozan Spondilit

Seronegatif spondiloartropatiler olarak bilinen hastalık grubunun en sık görülen türü ankilozan spondilittir (AS). Hastalığın dünyadaki prevalansı % 0,9 iken Türkiye’ de görülme oranı % 0,14 dür. Özellikle erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Başlangıç yaşı 15-35 yaş aralığında değişmektedir (52). Ankilozan spondilitte tıpkı FMF’ de olduğu gibi ailesel yatkınlık çoktur. Genetik yatkınlığı olan bireylerin HLA B27 pozitifliği azımsanmayacak kadar çoktur. HLA B27 pozitif hastaların genetik olarak hastalığı sonraki nesillere aktarma riski yaklaşık % 30’ dur (53). HLA B27 negatif olsa dahi sakroiliit bulgusu olan hastalara da AS denilebilmektedir(54). Hastalar genelde gece uykudan uyandıracak kadar olan, dinlenmekle artan, hareket ile rahatlayan ve ağrı kesicilere yanıt veren bir bel ağrısı şikayeti ile kliniğe başvururlar (52). AS en fazla sakroiliak eklemi tuttuğu için hastalarda görülen ilk semptom bel ağrısıdır. Zamanla sakroiliak ekleme meydana gelen inflamasyon artar ve omurgada yeni kemik oluşumlarına giderek, bambu kamışı görünümü şeklinde görüntü oluşturan ankiloz tablosu ortaya çıkar. Bu süreçten sonra hastaların ciddi hareket kısıtlılığı başlar (55). Hastalarda görülen bel ağrısı oldukça sinsi ilerleme gösteren ve en az 3 aydır devam eden bir ağrıdır. Sakroiliak tutulum dışında daha nadir olarak hastalar kliniğe anterior üveit, entezit gibi aksiyel tutulum dışı bulgular ile de başvurabilmektedir (56). AS’ de görülen artrit genelde alt ekstremitelerde ve aynı taraflı olmayan tek eklem tutulumu ile karakterizedir (57). Hastaların fizik muayenesinde entezit bulgusu olarak aşıl tendonu, spinöz çıkıntılar, simpizis pubiste hassasiyet mevcuttur. Servikal omurga tutulumu olan hastalarda boynun öne doğru fleksiyon pozisyonunda olduğu ve kalça tutulumu olan hastalarda da dizlerde fleksiyon pozisyonu olduğu gözlenmektedir (58).

Hastaların laboratuvar değerlerinde hastalık aktivitesini değerlendirmek için sedimantasyon, CRP değerleri kullanılsa da bazı hastaların sedimantasyon, CRP yüksekliği olmamasına rağmen hastalıkları aktif dönemde görülmüştür. Bu da sedimantasyon ve CRP değerleri ile hastalık şiddetinin tam olarak değerlendirilmediğini göstermektedir.

Ankiloz gelişen hastalarda “kambur görüntü” (omurgada öne doğru belirgin fleksiyon) ortaya çıktıktan sonra genelde akciğerlerin de vital kapasitesinde azalma gözlenmektedir (59). Radyolojik görüntüleme hastaların sakroiliak grafilerinde veya manyetik rezonans görüntülerinde sakroiliak eklem yüzlerinde tek taraflı veya bilateral erozyonlar, eklem aralığında daralma, skleroz gözlenmektedir. Omurga tutulumu da olan hastalarda vertebralarda bambu kamışı görünümüne sebep olan sindezmozitler meydana gelmektedir. Ankilozan spondilitin en belirgin özelliği de bu sindezmozitlerdir. MR’ da gözlenen kemik iliği ödemi hastalığın erken evresinde oluşan spondilitin en önemli bulgusudur (60). AS tanısı ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerine göre koyulmaktadır. Bu kriterler 45 yaşından önce ve en az 3 aydır inflamatuvar karakterli bel ağrısı olan hastalarda uygulanmaktadır. Bu kriterlerde belirlenen SpA özellikleri inflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriazis, kron /ülseratif kolit, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlara iyi yanıt, SpA aile öyküsü, HLAB27 pozitifliği ve CRP yüksekliğidir. Manyetik rezonans ve/veya direkt grafi görüntülemesinde sakroiliiti olan hastalarda 1 veya daha fazla SpA özellikleri olması AS için tanı koydurucudur. Ayrıca diğer bir tanı koyduran kriter ise HLA-B27 pozitif olan hastada 2 veya daha fazla SpA özelliklerinin olmasıdır (61). Tedavide nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, hastalık modifiye edici ilaçlar, steroid, anti TNF’ler, biyolojik ilaçlar yer almaktadır. Hastalığı tedavisinde ilaç tedavilerinin yanı sıra hasta eğitimi de çok büyük önem arz etmektedir. Hastaların uygun egzersizleri yapması ve sigarayı bırakması tedavide önemli bir basamaktır (62).

2.3.Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) otoimmunitenin sebep olduğu sinovial sıvı inflamasyonu ile birlikte sistemik etkilerin de olduğu inflamatuvar bir hastalıktır (63). Birçok eklemi tutarak ilerleyen bir hastalık olsa da daha çok el eklemlerinde özellikle de proksimalleri tutmaktadır. Hastalar ellerdeki proksimal eklemlerde meydana gelen hasar nedeni ile sabah uandıktan sonra neredeyse öğlene kadar süren ellerdeki tutukluktan şikayet etmektedirler (64). Hastaların yarısında genetik yatkınlık mevcuttur. Genetik zeminle birlikte sigara, obezite, stres, kadınsal hormonlardaki değişiklik, EBV gibi

virüsler de hastalık oluşumuna neden olmaktadır. Viral etkenler insan vücudunda T ve B hücrelerini uyararak otoantikor üretimine neden olmaktadır (65,66). RA' da TNF- α ' nın aşırı çoğalması esas patolojiyi oluşturmaktadır. Fazlaca salınan TNF- α sinovite ve eklemlerde erozyona neden olmaktadır. Aynı şekilde IL-6, IL-1 de inflamasyonun artmasına ve eklemlerin hasarlanmasına neden olmaktadır (63). Özellikle 40-50 yaş arasındaki kadın hastalarda daha çok görülmektedir. Daha çok eklemleri tutan bir hastalık olarak bilirse de gözleri, akciğerleri, cildi ve sinir sistemini de etkilemektedir. Cilt tutulumu vaskülit şeklinde klinik bulgu verir. Nadir de olsa lenfadenopatilere neden olabilir. Akciğerde romatoid pulmoner nodüllere ve interstisyel akciğer hastalığına benzer paterne ve fibrozise neden olmaktadır. Özellikle seropozitif RA olan hastalarda kardiyovasküler tutulum da görülmekte olup bunlar arasında da en çok perikardit kliniği oluşmaktadır.

Gözlerde keratokonjonktivit sikka olarak da bilinen göz kuruluğu da yapmaktadır. Tuzak nöropatiler de nörolojik olarak etkilenen klinik tabloya neden olmaktadır. Osteoklastik aktivitenin artmış olması nedeni ile hastalarda osteoporoz da yatkınlık oluşmaktadır (67). Romatoid artritteki otoantikor romatoid faktör (RF) olarak isimlendirilmiştir. RF, IgG' nin Fc kısmına karşı oluşan IgM ve IgA yapısındaki antikorlardır. RF pozitifliği her RA hastasında olmadığı gibi, her RF pozitifliği de kesin olarak RA tanısını doğrulamaz. RA da pozitifliği tanı için daha güçlü olan belirteç ise anti-CCP'dir. Anti-CCP hastalık aktivasyonunu da daha iyi göstermektedir. RA hastalarında RF, anti-CCP pozitifliğinin yanı sıra hastalığın aktif olduğu dönemde sedimantasyon, CRP değerleri de artmaktadır. Kronik inflamasyona sekonder hastalarda normositer anemi ve platelet sayısında artış olmaktadır (63). RA tanısı 2010 ACR/EULAR Kriterlerine göre koyulmaktadır (68).

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit (RA) tanı kriterleri (68).

Taranması gereken hedef populasyon	Puan
1. Klinik olarak en az bir eklemden saptanmış sinovit	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti	
Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir.	
A. Eklem tutulumu:	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5
B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)	
Negatif RF ve negatif anti-CCP	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif anti-CCP	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif anti-CCP	3
C. Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)	
Normal CRP veya normal sedim	0
Anormal CRP veya anormal sedim	1
D. Semptom süresi	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

RA tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler, Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar (disease-modifying antirheumatic drugs=DMARD) özellikle metotreksat ve diğer DMARDlar, prednizon ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (68).

2.4.Sistemik Lupus Eritamatozus

Sistemik lupus eritamatozus (SLE) hücre içindeki çekirdek elemanlarına karşı oluşan antikörlerin damarlarda veya interstisyel alanlarda birikmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. SLE vücutta tüm sistemleri etkilemektedir (69). Özellikle üreme dönemindeki kadınlarda görülmektedir. Hastaların yüzde elliden fazlası hatta yüzde 85 civarı kadın hastalardır (70). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik yatkınlık, hormonal denge (kadınlarda östrojen progesteron ve androjenler) ve bunların üzerine binen çevresel etkenlerin neden olduğu düşünülmektedir (71). HLA' nın belirli kısımlarının genetik olarak aktarılması sonucu SLE riski artmaktadır. Özellikle de HLA-DRB1, HLA-DR2, HLA-DR3' e sahip olan kişilerde SLE olma olasılığı epey artmıştır. SLE' de laboratuvar da tanı için kullanılan anti-Ro, anti-Sm, anti-La, anti-snRNP antikörleri esasen de HLA ile ilişkilidir (72). Otoimmun hastalıklar arasında yer alan SLE de hastalığın alevli dönemlerinde kandaki CD4 + ve CD25+ T hücrelerinin sayıca azaldığı gözlenmiştir (73). Aynı zamanda B hücrelerinde apoptoz yolaklarında da bozulmalar olduğu için fazlaca antikör üretimi ve dolayısı ile artmış bir otoantikör oluşumu gözlenmektedir. Bu durum artmış otoinflamasyon ile kendini gösterir (74).

Lupusun esas patogenezinde hücre nükleik asitlerine karşı oluşan antikörlerin olduğu 1967 yılında lupus nefriti tanısı alan hastada yapılan incelemede DNA' ya bağlı görünen antikörler ile kanıtlanmıştır. Bu antikör da laboratuvar da ölçümünü yaptığımız anti-dsDNA antikörüdür. Hastalığın aktivitesi hakkında da bilgi veren anti-dsDNA hastalık şiddetini ölçmek için de kullanılmaktadır (75). Genetik, hormonal yatkınlıkların üzerine binen çevresel faktörler de başlıca sigara, silika, tarım ilacı, UV ışık maruziyeti, EBV enfeksiyonudur (76,77). SLE artriti özellikle el ve diz eklemi başta olmak üzere neredeyse tüm eklemleri tutmaktadır. Eklemlerde özellikle hassasiyete neden olur, şişlik pek yapmaz. SLE artirti eklemlerde kalıcı hasar

bırakmamaktadır. Bazen hastalar kalçada avasküler nekroz ile de gelmektedir (78). Hastaların neredeyse yüzde 70' inde deri tutulumu mevcuttur. Hastalarda alopesi, livedo retikularis, eritema multiforme, alt ekstremitelerde ülser lezyonlar, fotosensitivite ve vaskülitik lezyonlar cilt tutulumunun örnekleridir (79). SLE olan genç kadın hastalarda kalp krizi riski SLE olmayan hastalara göre 50 kata varan yüksek bir oranla daha fazladır (80). Kalp tutulumu olan hastalarda perikardit, myokardit, kardiyak tamponat, kardiyomyopati, kalp kapaklarında vegetasyonlar, mitral kapak yetmezliği, Libman Sacks Endokarditidir (81). Hastaların yaklaşık yüzde 85' inde pulmoner etkiler de görülmektedir. SLE olan erkek hastalarda pulmoner tutulumlar kadınlara oranla çok daha fazla olmaktadır. En sık da plörit olmaktadır, daha nadir de olsa interstisyel hastalık tablosuna neden olmaktadır. SLE' nin etkilerinin yanısıra tedavisinde kullanılan ilaçlar da bağışıklığı düşürdüğü için hastalarda pnömoni gibi enfeksiyonlar da olmaktadır (82). Hastalarda bazen kemik iliği tutulumu da gözlenmekte olup, hasta kliniğe sitopeniye ait semptomlar ile de gelmektedir. En çok anemi görülmekle birlikte aneminin yanı sıra trombositopeni ve lökopeni de sıklıkla olabilmektedir. SLE' de hastalık şiddetine göre de lökopeni derecesi değişmektedir. SLE de kullanılan ilaçlara bağlı olarak nötropeni de çokça görülmektedir. Trombositopenisi olan hastalarda hastalık daha ağır ve daha sistemik seyir etmektedir (83–85). Anti fosfolipid antikolar nedeni ile SLE hastalarında tromboembolik olaylar da görülebilmektedir (86). SLE' nin en önemli tutulumu renal tutulumdur. SLE nefriti olan hastaların çoğu yaklaşık 10 sene sonra hemodiyaliz hastası olmaktadır (87). Lupus nefriti olan hastalarda ciddi proteinüri mevcuttur. Patofizyolojiden antikoların kompleksler oluşturarak çökmesi sorumludur. Kompleman aracılı renal hasar meydana gelmektedir (88,89). SLE nefritinde erken tanı oldukça önemlidir. Erken tedavi prognozu ciddi anlamda etkilemektedir. Bu nedenle hastalarda en azından senede bir kez proteinüri tetkiki yapılması gerekmektedir (87). SLE' nin gastrointestinal sisteme etkisi çok nadir olarak olsa da mevcuttur. İntestinal psödoobstruksiyon, mezenterik vaskülit, protein kaybettiren enteropati, akut pankreatit olabilmektedir (90). Gerek SLE' ye bağlı inflamasyon gerekse de tedavide kullanılan steroidler ve hidrosiklorokine bağlı olarak göz

hasarları da olmaktadır. Genelde retinal hasarlar, makülopati meydana gelmektedir (91). SLE tanısı EULAR/ACR 2019 kriterlerine göre koyulmaktadır. Bu kriterlere göre giriş kriter ANA değerinin 1/80 ve üstünde olmasıdır.

A) Klinik kriterler:

- 1) Konstitüsyonel semptom, ateş: 2 puan
- 2) Hematolojik parametreler, lökopeni: 3 puan
 - Trombositopeni: 4 puan
 - Otoimmün hemoliz: 4 puan
- 3) Nöropsikatrik semptomlar, deliryum: 2 puan
 - Psikoz: 3 puan
 - Nöbet: 5 puan
- 4) Mukokütanöz semptomlar, iz bırakmayan alopesi: 2 puan
 - Oral ülser: 2 puan
 - Subakutkutanöz /diskoid lupus: 4 puan
 - Akut kutanöz lupus: 6 puan
- 5) Serozal semptomlar, perikardiyal/ plevral effüzyon: 5 puan
 - Akut perikardit: 6 puan
- 6) Kas iskelet semptomları, eklem artrit: 6 puan
- 7) Renal bulgular, proteinüri >0,5g/gün: 4 puan
 - Renal biyopside sınıf 2 veya 5 lupus nefriti: 8 puan
 - Renal biyopside sınıf 3 veya 4 lupus nefriti: 10 puan

B) İmmünolojik Kriterler:

- 1) Lupus antikoagülan veya Anti B2 glikoprotein 1 veya Antikardiyolipin antikor pozitifliği: 2 puan
- 2) Düşük C3 veya C4: 3 puan
 - Düşük C3 ve C4: 4 puan
- 3) Anti Ds DNA veya Anti Smith antikor pozitifliği: 6 puan

Bu kriterlere göre toplamda 10 puan ve üzeri alan hastalar SLE olarak kabul edilebilmektedir (92). SLE multisistemik bir hastalık olduğu için tedavisi de tutulan

bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Tedavide nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, steroidler, hidrosiklorokin, metotreksat, azatiyopurin, siklofosfomid, mikofenolat mofetil, biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (93).

2.5. Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu (SS) vücuttaki ekzokrin bezler özellikle de gözyaşı ve tükürük bezlerinin etkilendiği temelinde otoimmunitenin olduğu multisistemik bir hastalıktır (94). SS kliniği iki kez pik yaparak göstermektedir. İlk pik 25-30 yaş civarında, 2.pik ise 50 yaşlarından sonra olmaktadır (95). Etyolojisi tam olarak belirlenememiştir. Bununla beraber ön planda genetik zemin üstüne binen hormonal değişimlerin, enfeksiyonların etyolojide en sık nedenler olduğu bilinmektedir (96). Hastalarda ekzokrin bezlerine lenfosit infiltrasyonu nedeni ile semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastaların en sık olan semptomu ağız ve göz kuruluğudur. Gözde yanma batma hissi kızarıklık olmaktadır. Ağız kuruluğu olan hastalarda lokmayı ağızda çeviremeyecek kadar veya su olmadan kuru yiyecek yiyemeyecek kadar ağız kuruluğu olmaktadır (97). Ekzokrin bez dışı tutulumunun en ciddi kliniği hastalarda Non Hodgkin Lenfoma'dır. ANA, SS-A, SS-B' ye karşı otoantikorlar oluşur ve anormal lenfosit artışı ve oluşun immunkompleksler organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır (98). Tıpkı diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi SS' da da sabah tutukluğu olmaktadır. Aynı zamanda myalji, artralji ve artrit de görölmektedir (99). Hastalarda interstisyel hastalık benzeri solunum sistemi tutulumu olabilmektedir ve çoğu hastada da pnömoni tablosu oluşabilmektedir (100). SS' nun esas patolojisinden sorumlu lenfosit infiltrasyonu tübüointerstisyel nefrite neden olmaktadır. Glomerulonefritler tübüointerstisyel nefrite göre çok daha az olmakla birlikte, glomerulonefritler içinde de en sık mezengioproliferatif glomerulonefrit olmaktadır. Ekzokrin bezlerin tutulumu nedeni ile genitoüriner sistem de etkilenmekte olup, hastalarda vaginal kuruluk Şikayeti olabilmektedir (99). SS' nun nörolojik sistem üstünde nadir de olsa etkisi olabilmektedir. Myelopati, radikülopati, optik sinir hasarı, otonom nöropati, parankimde beyaz plak oluşumu, kranial sinir tutulumları gözlenmektedir. Multipl skleroza benzer santral sistemi bulguları ile hasta kliniğe başvurabilir (99). Annede SS-A ve SS-B antikorlar pozitif

olması durumunda yeni doğanda kalp kapak hastalıklarının olma riski artmaktadır (101). Hastaların tam kan sayımı incelendiğinde kronik hastalık anemisi ile uyumlu tablo görülmektedir. Aynı zamanda hipergamaglobunemi ve kriyoglobunemi de olabilmekte ve bunlar da lenfoma riskini büyük oranda arttırmaktadır (102). Laboratuvar tetkiklerinde ANA, SS-A, SS-B pozitifliği olmaktadır. Bazı hastalarda kompleman düşüklüğü olabilmektedir (103). Gözlerde yanma batma kızarıklık şikayetleri ile gelen hastalarda göz kuruluğu tanısı koyabilmek için hastalara Schirmer testi yapılmaktadır.

Hastaların alt göz kapağına filtre kâğıdı koyulur ve 5 dakika beklenir, 5 dakika sonrasında filtre kağıdındaki ıslaklık 5 mm' nin üstünde ise hastada göz kuruluğu yoktur. Ayrıca lisamin yeşili ve floresan kullanılarak kornea ve konjuktival hasar derecesi de ölçülmektedir (104). Poliklinik şartlarında yapılabilen ve oldukça basit olarak alınan tükürük bezi biyopsi de tanı için oldukça değerlidir. Tükürük bezi biyopsi Chisholm-Mason evrelemesine göre değerlendirilir ve lenfosit infiltrasyon miktarına göre evreleme yapılır (105). Tanı koyabilmek için 2012 de Amerikan Romatoloji Derneği'nin düzenlediği kriterler kullanılmaktadır (106).

Tablo 3. ACR 2012 Sjögren sendromu sınıflama kriterleri (106).

I. Aşağıdaki objektif özelliklerden en az 2' sinin bulunması
1. Pozitif serum Anti-SSA/Ro ve/veya Anti-SSB/La veya pozitif romatoid faktör veya ANA titresi >1:320
2. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyalodenit saptanması. Fokus skoru>1 fokus/4 mm ²
3. Oküler boyanma skorunun* > 3 olması ve beraberinde keratokonjonktivitis sikka varlığı
II. Aşağıdaki koşulların dışlanması
-Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü -Hepatit C enfeksiyonu -Akkiz immün yetmezlik sendromu -Sarkoidoz

<ul style="list-style-type: none"> -Amiloidoz -Graft versus host hastalığı -IgG4-ilişkili hastalık
<p>* Okuler Boyanma Skoru: lisamin yeşili ve floresan kullanılarak korneal ve konjonktival hasarın saptandığı; Rose Bengal, Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin alternatifi olarak geliştirilmiş testtir.</p>

Tedavide hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) ki bunlar içinde de en çok hidrosiklorokin kullanılmaktadır. Organ tutulumuna ve şiddetine göre steroid tedavisi, siklofosamid tedavisi, rituksimab verilebilir. Ciddi kriyoglobulinemi durumunda plazmaferez yapılabilir. Tedavi için biyolojik ajanlar abatacept, tosilizumab için de çalışmalar mevcuttur (107,108).

2.6.Karışık Bağ Doku Hastalıkları

Karışık bağ dokusu hastalığı (MCTD), sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, polimiyozitte yaygın olarak görülen klinik özelliklerle birlikte yüksek titreli anti-U1 ribonükleoprotein antikorlarının olması ile karakterize daha genel olarak isimlendirilen bir bağ dokusu bozukluğu olarak tanımlanmıştır (109). 20-30 yaş arası kadınlarda erkeklerden daha çok görülmektedir (110). Hastalarda genel olarak halsizlik, kas-eklem ağrıları gibi çok spesifik olmayan semptomlar mevcuttur. Bu semptomların bağ doku hastalığına ait olduğu raynaud fenomeni olması ve ANA' nın pozitif olması ile ilişkilendirilmiştir (109). Hastalarda deri, eklem, kalp, solunum sistemi, hematolojik sistem, santral sinir sistemi tutulumları olabilmektedir (111). En sık olan tutulum kas-iskelet sistemi tutulumudur ve en yaygın olarak da raynaud fenomeni olmaktadır. SLE' deki gibi malar döküntüleri, Sjögren sendromundaki gibi sikka semptomları olabilmektedir (112,113). Artrit sık görülen semptomlardandır. Hastaların yüzde 60' ında görülmekte olup, romatoid artritteki gibi kuğu boynu deformiteleri gibi deformitelere sebep olabilmektedir (114). Bu hastalık grubunun mortalitesinin yaklaşık yüzde 20' sinden kardiyak tutulum sorumludur. Hastaların yaklaşık yüzde 30' u semptomatiktir. Kalbin tüm katmanları etkilenmektedir. En sık

olarak da perikardit, perikardiyal effüzyon ve mitral kapak prolapsusu olmaktadır (115). Hastaların yüzde elliden fazlasında akciğer tutulumu mevcuttur. Sıklıkla plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, obsruktif akciğer hastalığı, pulmoner vaskülit görülmektedir. Hastalarda sıklıkla kuru öksürük, dispne, plöritik göğüs ağrısı görülmektedir (116). Böbrek tutulumu çok sık olmamakla birlikte olduğu zamanda da en sık membranöz nefropati görülmekte olup, nefropatik düzeyde proteinüri olmaktadır (117). Gastrointestinal sistemi etkiliyerek en sık neden olduğu durum ise motilite bozukluklarıdır (118). Hastaların tedavisinde ön planda steroidler kullanılmaktadır. Bağ doku hastalıklarının en sık ölüm sebebi pulmoner hipertansiyon olduğu için özellikle pulmoner hipertansiyon tedavisi ve yönetimi çok önemlidir. Bunun için de bosentan gibi endotelin antagonistleri, sildenafil gibi fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. SLE, SS ve polimiyozit ile de benzer kliniğe neden olduğu için onların tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar da tedavide önemli yer tutmaktadır (119,120).

2.7.Gut

Gut özellikle fazlaca alkol alımı ve proteinden zengin beslenme ile şiddetlenen selim seyirli bir hastalıktır (121). Serumdaki ürik asit düzeyinin artması sonucu oluşan ürik asit kristallerinin tofus oluşturarak özellikle eklem aralığı olmak üzere vücudun birçok yerinde birikmesi ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır (122). Gut görülme sıklığı yüzde 2-3 civarındadır. Erkeklerde görülme sıklığı ise kadınlara göre daha siktir. Değişen yaşam tarzı değişiklikleri hazır beslenme, obezite, metabolik sendromun artması gutun görülme sıklığında da anlamlı artışlara neden olmuştur (123). Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asitin artmasının sebepleri olarak pürin metabolizmasındaki yolaklarda olan bozukluklar, enzim eksiklikleri, urat yapımının artması ve ürik asitin esas itrahından sorumlu olan böbreklerde sorun olması sayılabilir (124). Bazı hastalarda serumda ürik asit düzeyi yüksek dahi olsa klinik olmayabilmektedir. Östrojenin ürik asit atılımında yararlı etkilerinden dolayı kadınlarda asemptomatik ürik asit yüksekliği pek görülmez iken erkeklerde asemptomatik ürik asit yüksekliği daha sık olmaktadır (125).

Ürik asit yüksekliğine sekonder oluşan ürat kristalleri hücrel ve kimyasal uyarılar ile vücutta inflamatuvar bir etki yaratırlar. IgG' nin Fab kısmına bağlanarak inflamatuvar zincir oluşumuna neden olurlar (126). İnflamatuvar mediatörlerin artışı sonucu akut gut artriti dediğimiz akut atak durumu ortaya çıkar. Akut atak en sık ayak başparmak tarsal kemikte meydana gelmektedir. Bu durum çoğu zaman saatler içinde veya birkaç gün içinde kendi kendine geriler ve son bulur. Hastalığın kendi kendine sınırlandırılması makrofajların ürat kristallerini fagosite etmesi, hücrel aktivasyonun baskılanması, apoptoz sonucu oluşan ürünlerin yok edilmesi sonucu olmaktadır (127). Ürik asit kristallerinin kalsifiye olmasının ardından eklem aralığı, tendon, kıkırdaklarda birikmesi sonucu ile oluşan ağrısız nodüllere tofus denilmektedir (128). Uzun süre tedavi edilmemiş ürik asit yüksekliği nedeni ile tofuslar oluşmaktadır. En sık kulak kepçesi, dirsekte olmaktadır. Gut tanısı da en net olarak tofuslardan alınan örneğin polarize ışık mikroskopunda incelenmesi ve monosodyumürat kristallerinin gösterilmesi ile koyulmaktadır (129). Tamamen asemptomatik seyir etmeyen en az bir kez akut atak geçiren ve bu şekilde gut tanısı alan hastaların akut atak halinde olmadığı dönemler de mevcuttur. Bu duruma interkritikal gut denilmektedir (130). Akut gut atağı döneminde tedavide steroidler, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, kolşin kullanılmaktadır. Hastaların esas olarak atak dönemine girmemesi için ilk aşamada yaşam tarzı değişikliği yapması gerekmektedir. Kilo vermek, alkolden kaçınmak, proteinden fakir beslenmek tedavide önemli yer tutmaktadır. Ürat düşürücü tedaviler olarak da allopurinol, feboksostat kullanılmaktadır (131).

2.8.Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit (PsA), psöriazis yani sedef hastalığı olarak da bilinen cilt lezyonlarının eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır. PsA' de RF negatiftir, ellerde sıklıkla distal interfalangeal eklemler tutulur ve asimetrik sakroiliak eklem tutulumu gözlenmektedir. PsA görülme sıklığı yılda yüz binde 3,6' dır. Cinsiyete göre değişiklik göstermemektedir, kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmektedir. Etiyolojisinde genetik faktörler, immünolojik faktörler ve bunları etkileyen çevresel faktörler rol oynamaktadır (132). Eklem tutulumu özellikle distal eklemlerden, tek

eklem tutulumu ile başlayıp daha sonra asimetrik poliartrite dönmektedir (133). Hastaların yaklaşık yarısına yakınında sosis parmak olarak nitelendirilen daktilit tablosu olmaktadır. Daktilit sıklıkla erozyonla birlikte olmaktadır. Genelde oligoartiküler şekilde seyir eden aşıl tendonu ve plantar fasyada entezit de olmaktadır (134). Tanı için özel olarak belirtilen bir parametre yoktur. Hastalık aktif dönemde sedim, CRP yüksekliği gözlenmektedir. Entezis nedeni ile grafilerde kalem hokka görünümüne benzer görünüm olmaktadır (135). Tedavide öncelikle olarak metotreksat kullanılmaktadır (136). Siklosporin, leflunamid ve anti-TNF ilaçlar da diğer tedavi seçenekleridir (137).

2.9. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemini etkileyen, dejenerasyonlarla ilerleyen demiyelinizan bir hastalıktır (138). MS hala nedeni tam olarak bilinmeyen hastalıklardandır. Etiyolojisinde genetiğin yanı sıra çevresel faktörler de vardır (139). 20-40 yaş civarı kadın hastalarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (140). Çeşitli formları olan hastalığın en sık görülen formu relaps ve iyileşmelerle giden formudur. Bu formda herhangi bir enfektif duruma bağlı olmadan oluşan ve en az 24 saat süren nörolojik semptomlar olmaktadır (141). Yaklaşık yüzde on beş hastada ataklarla giden değil de hep dejenerasyonlarla giden ilerleyici bir tablo olabilmektedir (142). Hastalığın en sık başlangıç semptomu ekstermitelerde olan güçsüzlüktür. Onu optik nörit, parestezi, diplopi, vertigo izlemektedir (143). Tanı için klinik bulgulardan sonra, beyin MR çekilmesi, beyin omurilik sıvısının incelemesi yapılmaktadır (144). MS atak tedavisinde yüksek doz steroid tedavisi verilmektedir. Steroid tedavisine cevapsız hastalarda plazmaferez yapılmaktadır (145). Atak dışı hastalığın ilerlemesini önleyici en önemli tedavi İnterferon Beta-1b ve 1a tedavisidir (146). Oral olarak kullanılan tedavileri ise fingolimod, leflunomidin aktif metaboliti olan teriflunomidir (147). 3. ve 4. basamak tedaviler olarak intravenöz şekilde verilen natalizumab, alemtuzumab, mitoksantron verilebilir. Ayrıca metotreksat, siklofosfamid, azotiyopirin de tedavi seçenekleri arasındadır (148,149). Yeni nesil tedavi seçenekleri arasında ocrelizumab, daclizumab gibi (sırası ile anti CD-20 ve anti CD-25) monoklonal antikolar yer almaktadır (150).

2.10. Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit (Ü.K), kolonu mukoza sınırlı tutan, genelde distalden, rektumdan başlayarak proksimale giderek yayılan, atak atak seyir eden bir hastalıktır (151). Hastalık başlama yaşı genellikle 15-30 yaş civarındır. Erkeklerde kadınlara göre daha çok görülmektedir(152). Genetik geçiş Ü.K etyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca ilaç kullanımı, uyku düzeni, psikolojik etkenler, diyet ve kolondaki mikrobiyaya da etyolojide etkilidir (153). Hastalar ilk olarak ishal şikâyeti ile başvurular ki bu ishal genelde kanlı olmaktadır. İshale kolik tazında karın ağrısı, anüsten mukus şeklinde akıntı, tenezm eşlik etmektedir. Kanlı ishale ve kan kaybına sekonder anemi, çapıntı, nefes darlığı da olmaktadır. Bazen kolon dışı bulgular da olabilmekte olup, bunlar içinde sıklıkla artralji, artrit, sakroileit, üveit, eritema nodozum görülmektedir (154).

Hastalığın tanısı için kolonoskopide aktif inflamasyonun gösterilmesi ve kronik değişikliklerin de görülmesi gerekmektedir. Tanı kesin olarak tek başına kolonoskopi ile koyulmaz. Hasta şikayetleri semptomlarının süresi, biyokimyasal testler ve diğer kolit nedenleri ekarte edildikten sonra koyulmaktadır. Hastalık aktif dönemde sedimantasyon, CRP, beyaz küre yükseklikleri görülmektedir (155). Kolonoskopide kolon mukozasında ödem, damar yapısında bozukluklar, minik küçük fragil kanamalar görülmektedir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde ise ülser lezyonlar görülmektedir (156). Aynı zamanda kriptlerde dallanma, kript absesi, mukozal atrofi de olmaktadır (156). Tedavide 5-aminosalisilik asit primer ilaçtır. Aynı zamanda sülfasalazin oral veya topikal de kullanılmaktadır. Aynı zamanda hastalık aktif dönemde steroid tedavisi verilir. Azatiopürin, metotreksat, infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab, vedolizumab, ustekinumab da ileri vakalarda tedavi seçenekleridir (157).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Mevcut çalışmamız, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 08/07/2020 tarih ve 2020-07/04 sayılı karar ile izin alınmıştır. Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesi kuralları gözetilerek yapılmıştır.

3.1. Hastalar

Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine son 5 yılda başvuran ve Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ve tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Dahil Edilme ve Tanı Kriterleri

- a) Son 5 yılda FMF tanısı ile Romatoloji polikliniğine başvuran hasta olması.
- b) Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı alması

3.3. Dışlama Kriterleri

- a) FMF hastalığı tanısı kesin olmayan hastalar
- b) FMF nedeni ile herhangi bir tedavi almayan hastalar

3.4. Verilerin Toplanması

FMF tanısı olan hastaların yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, ailede FMF olan kişi sayısı gibi sosyodemografik özellikleri kayıt edildi. Hastalık tanısı süresi, aldıkları tedaviler ve tedaviden fayda görüp görmedikleri ve eşlik eden otoimmün hastalıkları ve/veya diğer hastalıkları hasta dosyalarından veya hastalar ile görüşülerek elde edildi.

3.5. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışma hastalarında beyaz küre, sedimentasyon, CRP, fibrinojen gibi biyokimya parametreleri; varsa görüntüleme, manyetik rezonans, direkt grafi-ultrasonografi verileri kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisi alan toplam 800 kişiden aşağıdaki formül yardımı ile örnekleme en az 310 bireyin alınmasına karar verildi. Toplam 786 hasta çalışmaya dahil edildi.

$$n = Nt^2pq/[(N - 1)d^2 + t^2pq]$$

p=0,088 olayın görülüş sıklığı

q= 0,912 olayın görülmemiş olasılığı

d=±0,01 olayın görülüş olasılığına göre yapılmak istenen ±Sapma miktarı

t=(N-1:α) daki sabit t tablo değeri 1,96 α= 0,05 yanılma düzeyi

N= Evrendeki birey sayısı

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Simirnov) ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız iki grup karşılaştırılırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırıldığında varyans analizi, analiz sonucuna önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grupları bulmak için ikili karşılaştırma yöntemleri parametrik test varsayımları, yerine getirilmediğinde ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız iki grup karşılaştırılırken Man-Whitney U testi, ölçümle elde edilmiş bir değişkenlerinde bağımsız ikiden fazla grup karşılatılırken Kruskal Wallis testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 786 birey dahil edildi. Veriler istatistiksel olarak analiz edilmek için SPSS programına kayıt edildi. Verilerin analizinden önce verilerin

dağılımı incelenmiştir. Dağılımın çarpıklık ve basıklık katsayı değerleri Skewness-Kurtosis testi ile incelenmiştir. Huck (2008), dağılımın Skewness değeri +1 -1 aralığında normal, Kurtosis değerinin de +2 -1 aralığında normal dağılım gösterdiğini belirtmiştir. Bu sonuçlara göre, tüm değişkenlerin normal dağılım göstermediği görülmektedir.

Ayrıca dağılımlarının test sonuçlarına bakılmıştır. Buna göre test sonuçlarında (%95 güvenilirlik düzeyinde) p değeri 0,05' in üstünde olduğunda normal dağılım gösterdiği, bu değer altındayken ise normal dağılım göstermediği kabul edilmektedir. Test sonuçlarına göre tüm değişkenlerde p değeri 0,05' in altında olduğundan değişkenlerin dağılımlarının normal olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, analiz sonuçları değerlendirildiğinde, dağılımların normal olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle yapılan analizlerde non-parametrik testler kullanılmıştır.

4.1. Demografik Özellikler

Hastalarımızın cinsiyet dağılımlarına bakıldığında 786 hastanın 527' si (%67,05) kadın, 259' u (%32,95) erkek hastadan oluşmaktaydı. Kadınlarda ortalama yaş 38,28 (minimum yaş 18, maksimum yaş 73) erkeklerde ise ortalama yaş 36,81 (minimum yaş 17 , maksimum yaş 75) idi. Hastaların FMF tanı yaşı ortalama 28,30 idi. Kardeş sayısı hastalarda minimum sıfır, maksimum 15 idi. Ailede FMF olan kişi sayısı kadın cinsiyette ortalama 1,95, erkek cinsiyette ise ortalama 2 idi. Ailede FMF olan birey sayısının erkek ve kadın cinsiyet arasında farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyete Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Cinsiyet										P
	Kadın					Erkek					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	38,28	18	73	37	13,16	36,81	17	75	37	11,86	0,222
Kardes Sayısı	3,36	0	15	3	2,05	3,26	0	12	3	2,04	0,557
Ailede AAA olan Kişi Sayısı	1,95	0	11	2	1,79	2,02	0	12	2	1,81	0,557

4.2.Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastalarda atak sırasında en sık görülen semptom artralji (%89,82) , myalji (%88,04), peritonit (%65,01) olup bunları ateş (%48,47) sıra ile takip etmektedir. Atak sırasında daha nadir görülen semptomlar ise plörit (%19,34) ishal (%2,54) erizipel benzeri döküntü (%2,42) ve perikardit (%0,13) idi (Tablo 5).

Tablo 5. Atak sırasında görülen semptomlar

Atak sırasında görülen semptomlar		Frekans	Yüzde (%)
Ateş	Yok	405	51,53
	Var	381	48,47
Peritonit	Yok	275	34,99
	Var	511	65,01
Artrit	Yok	551	70,10
	Var	235	29,90
Artralji	Yok	80	10,18

	Var	706	89,82
Miyalji	Yok	94	11,96
	Var	692	88,04
Erizipel Benzeri Döküntü	Yok	767	97,58
	Var	19	2,42
Plörit	Yok	634	80,66
	Var	152	19,34
Perikardit	Yok	785	99,87
	Var	1	0,13
İshal	Yok	766	97,46
	Var	20	2,54

Ataklar sırasında klinik semptomlar bir arada olabilmektedir. Tablo 6' ya göre hastaların ateşi olması ile peritonit, artralji, miyalji durumu arasında ($p<0,05$), Mefv Gen Mutasyonu arasında ($p<0,05$) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre ateşi olan hastaların peritonitinin de olduğu görülmüştür. Ataklarında ateşi olmayan hastaların genelde artralji ve myalji ile ataklarının olduğu söylenebilir. Aynı zamanda FMF gen mutasyonlarına da bakıldığında ateşi olan hastaların çoğunlukla genetik olarak homozigot olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Ateş Durumu ile Bazı nitel değişkenler arasındaki ilişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişkenler		Ateş		P
		Yok	Var	
Peritonit	Yok	202	73	0,000*
	Var	203	308	
Artrit	Yok	265	286	0,003*
	Var	140	95	
Artralji	Yok	19	61	0,000*

	Var		386	320	
Miyalji	Yok		23	71	0,000*
	Var		382	310	
Erizipel Benzeri Döküntü	Yok		397	370	0,549
	Var		8	11	
Plörit	Yok		337	297	0,062
	Var		68	84	
İshal	Yok		399	367	0,085
	Var		6	14	
Mefv Gen Mutasyonu Sınıflama	Heterozigot		331	300	0,037*
	Homozigot		38	55	

Cinsiyete göre ataklarda gözlenen semptom sıklıklarına bakıldığında tablo 7' ye göre cinsiyet ile peritonit arasında ($p<0,10$) ve artalji arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Buna göre, cinsiyeti kadın olan hastalarda peritonit ve artralji erkek hastalara göre daha fazla olmaktadır yorumu yapılabilir. Diğer klinik semptomların cinsiyet değişikliği ile arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7.Cinsiyet ile Bazı nitel değişkenler arasındaki ilişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları

		Cinsiyet		P
		Kadın	Erkek	
Kolşisine Yanıt	Yok	53	35	0,149
	Var	474	224	
Ateş	Yok	277	128	0,408
	Var	250	131	
Peritonit	Yok	196	79	0,065**
	Var	331	180	

Artrit	Yok		361	190	0,162
	Var		166	69	
Artralji	Yok		45	35	0,030*
	Var		482	224	
Miyalji	Yok		57	37	0,159
	Var		470	222	
Erizipel Benzeri Döküntü	Yok		516	251	0,540
	Var		11	8	
Plörit	Yok		431	203	0,256
	Var		96	56	
İshal	Yok		516	250	0,357
	Var		11	9	

Hastalarda atak sırasında görülen ateş sıklığına bakıldığında ve yaş ile ateş arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Ateşi olmayan hastaların yaşı daha yüksektir denilebilir (Tablo 8).

Tablo 8. Ateş Durumuna Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Ateş										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yaş	39,36	18,00	75,00	39,00	12,70	36,13	17,00	73,00	35,00	12,63	0,000*

Atak sırasında peritonit şikâyeti olan hastaların yaşları arasında ilişkiye bakıldığında Tablo 9' a göre, peritonit durumu ile yaş değişkeni arasında ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Buna göre, peritonit tablosu olan hastaların yaşı daha küçük saptanmıştır. Yani yaş arttıkça karın ağrısı şikayeti daha az olmaktadır yorumu yapılabilir (Tablo 9).

Tablo 9.Peritonit Durumuna Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Peritonit										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	40,28	18,00	75,00	40,00	12,70	36,45	17,00	75,00	35,00	12,6	0,000*

Hastaların atak sırasında artriti olması ile yaş arasındaki ilişki incelenmiş olup Tablo 10' a göre, artrit ile yaş değişkeni arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Buna göre, artriti olan hastaların yaşı yüksektir denilebilir (Tablo 10).

Tablo 10.Artrit Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Artrit										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	37,26	18,00	75,00	36,00	12,69	39,03	17,00	72,00	39,00	12,86	0,037*

Hastaların atak sırasında artralji şikayeti varlığı ile yaş arasındaki ilişki incelenmiş olup Tablo 11' e bakıldığında, artralji ile yaş değişkeni arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, artraljisi olanların yaşı ileridir denilebilir (Tablo 11).

Tablo 11.Artralji Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Artralji										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	33,70	18,00	68,00	30,50	11,03	38,26	17,00	75,00	38,00	12,87	0,003*

Atak sırasında myalji olan hastaların yaş dağılımına bakıldığında Tablo 12' ye göre, miyalji durumu ile yaş değişkeni arasında ($p<0,05$), istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, miyaljisi olan hastaların yaşı daha ileridir yorumu yapılabilir (Tablo 12).

Tablo 12.Miyalji Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Miyalji										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	34,17	18,00	62,00	31,00	10,99	38,29	17,00	75,00	38,00	12,91	0,004*

Hastaların genetik tetkikleri incelendiğinde gen mutasyonu heterozigot olan hasta sayısı 631 (%80,28) homozigot olan hasta sayısı ise 93 (%11,83) idi. Mefv gen mutasyon çeşitliliğine bakıldığında ise en sık görülen gen mutasyonu toplam 309 hastada (%39,3) görülen M694V idi. M694V mutasyonunun haricinde 12 kişide (%1,5) A744S, 102 kişide (%13,0) E148Q, 14 kişide (%1,8) E148Q ve M680I, 34 kişide (%4,3) E148Q ve M694V, 6 kişide (%0,8) E148Q ve P369S, 27 kişide (%3,4) E148Q ve R202Q, 2 kişide (%0,3) E167D ve F479L, 4 kişide (%0,5) E479L, 69 kişide (%8,8) M680I, 9 kişide(%1,1) M680I ve R202Q, 39 kişide(%5) M680I ve M694V, 4 kişide(%0,5) M680I ve R761H, 6 kişide (%0,8) M680I ve V726A, 9 kişide(%1,1) M694V ve V726A, 3 kişide (%0,4) M694V, E148Q ve R202Q, 15 kişide (%1,9) m694V ve R202Q, 3 kişide (%0,4) M694v, R202Q ve V726A, 18 kişide (%2,3) R202Q, 24 kişide (%3,1) V726A mutasyonları görülmekteydi. 62 hastada (%7,9) mefv gen mutasyonu saptanmamış idi (Tablo 13).

Tablo 13.MEFV Genetik Mutasyonlarının Dağılımı

		Frekans	Yüzde (%)
Mefv Gen Mutasyonu	YOK	62	7,9
	A744S	12	1,5
	E148Q	102	13,0
	E148Q ve M680I	14	1,8
	E148Q ve M694V	34	4,3
	E148Q ve P369S	6	,8
	E148Q ve R202Q	27	3,4
	E167D ve F479L	2	,3
	E479L	4	,5
	M680I	69	8,8
	M680I ve R202Q	9	1,1
	M680I ve M694V	39	5,0
	M680I ve R761H	4	,5
	M680I ve V726A	6	,8
	M694V	309	39,3
	M694V ve V726A	9	1,1
	M694V, E148Q ve R202Q	3	,4
	M694V ve R202Q	15	1,9
	M694V, R202Q ve V726A	3	,4
	P148Q	2	,3
	P369S	7	,9
	R202Q	18	2,3
	R761H	6	,8
	V726A	24	3,1
	Total	786	100,0

Hastalarda Mefv gen mutasyonu ile yaş ve ailede FMF olan kişi sayısı arasındaki ilişki durumu incelenmiştir. Tablo 14' e göre, mefv gen mutasyonu ile yaş değişkeni arasında ($p<0,10$) ve ailede FMF olan kişi sayısı arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, Mefv gen mutasyonu homozigot olan hastaların yaşı daha küçüktür ve ayrıca ailede AAA olan kişi sayısı fazla olan hastaların gen mutasyonu homozigottur yorumu yapılabilir (Tablo 14).

Tablo 14.MEFV gen mutasyonu ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	Mefv Gen Mutasyonu										P
	Heterozigot					Homozigot					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yaş	37,95	18,00	75,00	37,00	12,53	35,19	17,00	73,00	34,00	13,06	0,052**
Ailede AAA olan Kişi Sayısı	1,91	0,00	11,00	2,00	1,76	2,25	0,00	9,00	2,00	1,69	0,026*

Çalışmaya alınan hastaların hepsi kolşisin kullanmakta idi. Kolşisin yanıtlarına bakıldığında 697 hastanın (% 88,68) kolşisine yanıtı var iken (iyi ve orta) toplam 89 hastanın (%11,3) kolşisine yanıtı yok idi (kötü) (Tablo 12).

Tablo 15.Hastaların kolşisin tedavisine cevabı

		Frekans	Yüzde (%)
Kolşisine Yanıt	Yok	89	11,30
	Var	697	88,68

Tablo 16' ya bakıldığında, hastaların kolşisine verdiği yanıt ile Mefv Gen mutasyon sınıflama arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, kolşisine yanıtı var olan hastaların büyük bir çoğunluğunun mefv gen mutasyon sınıfının heterozigot olduğu söylenebilir.

Tablo 16.Kolşisine Yanıt ile Mefv Gen Mutasyonu arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişkenler		Kolşisine Yanıt		P
		Yok	Var	
Mefv Gen Mutasyonu	Heterozigot	61	570	0,004*
Sınıflama	Homozigot	19	74	

4.3.Laboratuvar Sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların beyaz küre sayısı (WBC), sedimantasyon, CRP ve fibronojen değerleri incelendi.

Tablo 17.Cinsiyete Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi için Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Cinsiyet										
	Kadın					Erkek					P
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	38,28	18	73	37	13,16	36,81	17	75	37	11,86	0,222
Sedim	16,08	1	97	12	13,89	12,67	1	107	7	14,38	0,000*
CRP	7,1	0,04	84	3,2	11,42	8,84	0,1	208	3	20,69	0,777
WBC	8,09	1,2	17,2	7,8	2,57	8,31	0,17	20,9	7,9	2,77	0,390
Fibrinojen	314,66	36	720,3	288	115,48	321,14	111	826	284	123,16	0,607

Tablo 17' ye bakıldığında, sedim değerinin cinsiyete göre farklılaştığı yorumu yapılabilir ($p<0,05$). Bu sonuçlara göre, kadın hastaların sedim değerleri erkeklere göre daha yüksektir denilebilir. CRP, fibrinojen, WBC değerlerinin cinsiyete göre değişiminde anlamlı farklılık yoktur. ($p>0,05$)

Hastaların kolşisine tedavisine yanıt durumuna göre de sedim, CRP, WBC değerleri karşılaştırılmış olup sonuçlar tablodaki gibi çıkmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Kolşisine Yanıtı Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Kolşisine Yanıt										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	36,44	18,00	65,00	35,00	11,64	37,96	17,00	75,00	37,00	12,89	0,499
Sedim	16,28	1,00	55,00	11,50	13,84	14,79	1,00	107,00	11,00	14,17	0,467
CRP	10,69	,30	208,00	3,70	24,48	7,29	,04	170,00	3,00	13,47	0,24
WBC	8,19	,17	20,90	7,55	3,10	8,16	1,20	20,00	7,80	2,58	0,804
Fibrinojen	345,24	168,00	826,00	310,00	140,53	313,20	36,00	765,00	280,50	114,50	0,061**

Tablo 18' e göre, fibrinojen değerinin kolşisine yanıtı kötü olanlar lehinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,10$) farklılık tespit edilmiştir. Örneğin; kolşisine yanıtı kötü olan hastaların fibrinojen değerleri yüksektir yorumu yapılabilir. Kolşisine yanıt ile sedim CRP değerlerinin arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. ($p>0,05$)

Hastaların laboratuvar değerleri ile atak sırasında gösterdikleri semptomlar karşılaştırıldığında Tablo 19' a göre, artrit ile CRP değeri arasında ($p<0,10$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Buna göre, artriti olan hastalarda CRP değeri de yüksektir yorumu yapılabilir (Tablo 19).

Tablo 19.Artrit Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Artrit										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Sedim	14,66	1,00	107,00	11,00	13,89	15,66	1,00	97,00	12,00	14,70	0,456
CRP	7,12	,04	170,00	3,00	13,53	8,98	,20	208,00	3,76	18,30	0,089**
WBC	8,19	2,00	20,00	7,80	2,61	8,10	,17	20,90	7,80	2,72	0,628
Fibrinojen	316,83	107,00	790,00	288,00	116,20	316,70	36,00	826,00	284,00	122,45	0,872

Tablo 20' ye bakıldığında, artralji kliniği ile WBC değeri arasında ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre artraljisi olanların WBC değeri daha yüksektir yorumu yapılabilir (Tablo 20).

Tablo 20.Artralji Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Artralji										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Sedim	15,17	1,00	85,00	8,50	16,09	14,93	1,00	107,00	11,00	13,91	0,317
CRP	8,98	,20	84,00	3,64	12,85	7,52	,04	208,00	3,00	15,36	0,108
WBC	7,37	2,20	17,80	7,29	2,36	8,25	,17	20,90	7,80	2,66	0,002*
Fibrinojen	306,05	160,00	720,00	273,00	112,58	318,01	36,00	826,00	289,50	118,64	0,386

Erizipel benzeri eritemin hastalarda atak sırasında çok sık olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte Tablo 21' e göre de erizipel benzeri döküntü durumu ile bazı değişkenler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p > 0,05$ ve $p > 0,10$) tespit edilmemiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Erizipel Benzeri Eritem Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Erizipel Benzeri Döküntü										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Yas	37,90	18,00	75,00	37,00	12,74	33,58	17,00	58,00	30,00	13,29	0,132
Sedim	14,96	1,00	107,00	11,00	14,15	14,95	2,00	57,00	8,00	14,01	0,901
CRP	7,63	,04	208,00	3,00	15,15	9,57	,20	54,90	4,00	14,24	0,478
WBC	8,15	,17	20,90	7,80	2,64	8,67	5,30	14,30	7,60	2,89	0,574
Fibrinojen	317,32	36,00	826,00	288,00	117,90	295,26	177,00	594,00	250,00	124,62	0,284

Ataklarda plörit tablosu olan hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde Tablo 22' ye göre, plöriti olan hastalarda sedim değeri ($p<0,05$), WBC değeri yüksektir. ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Plörit Kliniğine Göre Bazı Değerler Arasında Farklılığın Tespit Edilmesi İçin Yapılan Mann-Whitney U Testi Sonuçları

	Plörit										P
	Yok					Var					
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	Ortalama	Minimum	Maksimum	Medyan	SS	
Sedim	14,67	1,00	97,00	10,00	14,16	16,15	1,00	107,00	13,00	14,04	0,014*
CRP	7,75	,04	170,00	3,00	14,14	7,36	,10	208,00	3,44	18,73	0,426
WBC	8,08	1,20	20,90	7,80	2,67	8,52	,17	15,20	8,25	2,51	0,017*
Fibrinojen	320,10	36,00	826,00	297,00	118,18	303,00	103,00	765,00	264,50	116,76	0,077

4.4. Eşlik Eden Hastalıklar

FMF ile takipli olan hastalarda eşlik eden diğer romatolojik hastalıklara ve romatolojik olmayan otoimmün hastalıklara bakıldığında birçok anlamlı değer elde edilmiştir. FMF' e eşlik eden en sık otoimmün hastalık ankilozan spondilit olup 786 hastadan toplamda 156' sında görülmektedir (%19,84). Hastaların toplam 239' unda

(%30,4) FMF' e eşlik eden otoimmün hastalık bulunmaktadır. Otoimmün/otoinflamatuvar hastalıkları olan hastaların yüzde 65,2' sinde ise FMF' in yanında ankilozan spondilit görülmektedir. İkinci sıklıkla hastalarda %11,7 ile romatoid artrit görülmektedir. En az sıklıkla FMF' e eşlik eden otoimmün hastalıklar ise %0,38 ile psöriatik artrit, multiple skleroz ve gut hastalığıdır.

Tablo 23.FMF' e Eşlik Eden Otoimmün/Otoinflamatuvar Hastalıklar ve Sıklıkları

EŞLİK EDEN OTOİMMÜN HASTALIK	FREKANS	YÜZDE (%)
ANKİLOZAN SPONDİLİT	146	18,57
ANKİLOZAN SPONDİLİT VE BEHÇET HASTALIĞI	4	0,5
ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD ARTRİT	6	0,76
ÜLSERATİF KOLİT	4	0,5
BAĞ DOKU HASTALIĞI	3	0,38
BEHÇET HASTALIĞI	21	2,6
GUT HASTALIĞI	3	0,38
MULTIPLE SKLEROZ	3	0,38
PSÖRİATİK ARTRİT	3	0,38
ROMATOİD ARTRİT	22	2,79
SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS	12	1,52
SJÖGREN HASTALIĞI	12	1,52

Tablo 24.Sakroiliak MR görüntülemesi Olan Hastaların Sıklığı

Sakroiliak MR	Frekans	Yüzde
Sakroiliit var	137	53,3
Sakroiliit yok	120	46,6

Tablo 24' e göre Ankilozan spondilit olan hastaların 137' sinin(%53,3) sakroiliak MR' ında sakroiliit görülmektedir. 120 hastanın (%46,6) ise sakroiliak MR' ı

normal olarak gelmiştir. Ankilozan spondilit olan hastaların sakroiliak MR' larında sakroiliit olma ihtimali yüksektir denilebilir.

Tablo 25.Eşlik Eden Hastalıkları Ankilozan Spondilit ve Behçet Hastalığı Olan Hastaların Genetik Tahlilleri

Genetik Tahliller	FREKANS	YÜZDE
HLA B 27 POZİTİF	71	45,5
HLA B 27 NEGATİF	52	33,3
HLAB51 POZİTİF	9	36
HLA B51 NEGATİF	1	4

Tablo 25' e göre FMF' in yanı sıra sadece ankilozan spondilit, ankilozan spondilit ile Behçet hastalığı ve ankilozan spondilit ile romatoid artrit birlikteliği olan hastaların 71' inde(%45,5) HLAB27 pozitifliği mevcuttur. FMF' in yanı sıra sadece Behçet ve Behçet hastalığı ile ankilozan spondilit birlikteliği olan hastaların 9' unda (%36) HLAB51 pozitifliği mevcuttur. Fakat Ankilozan spondilit tanısı alan 156 hastanın sadece 123 tanesine genetik test yapılmıştır. Aynı şekilde Behçet tanısı alan 25 hastanın da sadece 9 tanesine genetik test yapılmıştır.

Tablo 26.HLA Değeri ile Radyolojik Görüntü arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişkenler		HLA Değeri		P
		HLAB27+	HLAB27-	
Radyolojik Görüntü	SI MR SAKROİLİT+	58	48	0,058**
	SI MR=N	13	3	

*SI; sakroiliak

Tablo 26' ya göre, hastaların HLA Değerleri ile Radyolojik görüntü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,10$). Buna göre, Hastaların HLAB27+ olanların SI MR Sakroiliit+ olduğu söylenebilir.

Tablo 27. Hastaların HLA Değerleri ile Bazı Değişkenler Arasındaki Farklılığın Tespiti

HLA Değeri		N	Sıra Ort.	χ^2	P
Ailede AAA olan Kişi Sayısı	HLAB27+	71	62,18	2,132	0,344
	HLAB27-	52	72,10		
	HLAB51+	9	68,28		
Sedim	HLAB27+	71	69,30	2,206	0,332
	HLAB27-	52	65,63		
	HLAB51+	9	49,44		
CRP	HLAB27+	71	70,22	5,509	0,064**
	HLAB27-	52	66,27		
	HLAB51+	9	38,50		
WBC	HLAB27+	71	67,32	0,423	0,809
	HLAB27-	52	66,76		
	HLAB51+	9	58,56		
Fibrinojen	HLAB27+	71	73,06	4,571	0,102
	HLAB27-	52	58,42		
	HLAB51+	9	61,39		

Tablo 27' ye göre, Hastaların HLA değerleri ile CRP değerleri arasında ($p < 0,10$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, hastaların CRP değerleri yüksek olanların HLA değerlerinin de HLAB27+ olduğu yorumu yapılabilir. Sedimantasyon, fibrinojen WBC değerleri ile HLA değerleri arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

FMF gen mutasyonlarının HLAB27 pozitifliği veya sakroileit varlığı ile ilişkisine bakıldığında Mefv gen mutasyonunun sakroileit görülme sıklığı ve HLAB27 pozitifliği arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28.Mefv Gen Mutasyonu ile bazı değişkenler arasındaki İlişkinin Tespit Edilmesi için yapılan Ki-Kare Testi Sonuçları

Değişkenler		Mefv Gen Mutasyonu Sınıflama		P
		Heterozigot	Homozigot	
HLA Değeri	HLAB27+	57	10	0,994
	HLAB27-	40	6	
Radyolojik Görüntü	SI MR	84	15	0,689
	SAKROİLİT+			
	SI MR=N	12	1	

Tablo 29. Kolşin tedavisine dirençli hasta ve anakinra/ kanakinumab kullanan hasta sonuçları

	Frekans	Yüzde
Kanakinumab kullanan hasta	37	%4,7
Anakinra kullanan hasta	31	%3,9
Kolşisin dirençli toplam hasta sayısı	68	%8,6

Tablo 29'a göre 786 FMF hastanın 68 'i (%8,6) kolşisin tedavisine direnç göstermiştir. Bu hastalarda bir üst basamak tedavilere geçilmiştir. Hastalara anakinra veya kanakinumab tedavisi verilmiştir. Bu hastaların 37 tanesi (%4,7) kanakinumab , 31 tanesi (%3,9) ise anakinra kullanmaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda FMF' li hastaların klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, atak durumundaki semptom, ailede FMF olan kişi sayısı, genetik varyasyonlar) laboratuvar değerleri (sedimantasyon, CRP, fibrinojen, beyaz küre sayısı) ve FMF' e eşlik eden otoimmün hastalıkları, FMF tedavisine kolşin cevabı ve bunun atak semptomlarına etkilerini inceledik. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan erişkin hastalarda yaş, cinsiyeti, akut faz reaktan yüksekliğine, genetik sonuçlarına göre hastalık şiddeti, eşlik eden otoimmün hastalıklar, hangi hastalıkların eşlik ettiği ve bu hastalıkların erken dönemde tanısının koyulması ve erken dönemde müdahalesinin planlanması amaçlanmıştır.

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA, FMF); genellikle Akdeniz kökenli toplumlarda görülen, genellikle otozomal resesif (OR) olarak geçen, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile giden atak şeklinde semptomlarla ortaya çıkan familial otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan bir hastalıktır (9).

FMF' de cinsiyet olarak kadın erkek eşitliği olduğunu belirten yayınlar olduğu kadar erkeklerde daha fazla görüldüğünü belirten veya kadınlarda daha fazla görüldüğünü belirten yayınlar da mevcuttur (14). Shanti ve ark.larının yaptığı çalışmada Araplarda FMF sıklığının erkek hastalar ile kadın hastalar arasında anlamlı farkı görülmemiştir (158). Demir ve ark.' ların 2020 senesinde Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesinde yaptığı çalışmada 277 hastanın 176' sı (%63,5) kadın, 101'i (%36,5) erkek hastadır (159). Bilge ve ark.larının yaptığı çalışmaya göre ise 150 hastanın 87'si (%58) kadın, 63'ü (%42) erkekti (160). Filiz ve ark.larının yaptığı çalışmada da toplamda 100 hasta incelenmiş ve bunları 57'si kadın 43'ü erkektir (161). 2018 senesinde Erden ve ark.larının Hacettepe Üniversitesinde 177 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada hastaların yüzde 70'i kadın hasta idi (162).Bizim çalışmamızda da cinsiyete göre FMF sıklığı Demir ve ark.ları, Bilge ve ark.ları, Filiz ve ark.larının yaptığı

çalışmalara benzer çıkmıştır. Çalışmamıza dahil olan toplam 786 hastanın 527 si (%67,05) kadın, 259' u (%32,95) erkek hastadan oluşmaktaydı.

FMF tanısı alan hastaların yaş ortalamasını dikkate alan çalışmalara bakıldığında Bilge ve ark.larının yaptığı çalışmada kadınların ortalama yaşı 37 iken, erkeklerin ortalama yaşı ise 33' t (160). Aynı Şekilde Demir ve ark.larının yaptığı çalışmada da ortalama yaş 33,6 idi (159). Bizim alışmamızda ise kadınların ortalama yaşı 38,28 ve erkeklerin ortalama yaşı ise 36,81 idi. Hastalarımız ortalama tanı yaşı ise 28 idi. Pediatrik popülasyona göre erişkin hastaların daha geç yaşta tanı alıyor olması erişkinlerdeki atak semptomlarının daha hafif olması, erişkin hastaların ocuk hastalara göre birden daha fazla ataktan sonra başvurması nedenli olabilir. FMF ataklarının spontan düzelmesi de geç hastane başvurusu nedenleri arasında sayılabilir.

FMF genetik geçişli bir hastalık olup otozomal resesif geçiş göstermektedir (15). Bu nedenle ailedeki FMF' li hasta sayısı FMF olma ihtimalini değerlendirmek için bir parametre olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda da bu durum belirtilmiştir. Erdağ ve ark.larının yaptığı çalışmada hastaların %32' sinde FMF aile öyküsü mevcuttur (163). Yavuz ve ark.larının yaptığı çalışmada aile öyküsü olan hastaların oranı ise %61,1' dir (164). 2018 senesinde Erden ve ark.larının Hacettepe niversitesinde 177 eriskin hasta ile yaptığı çalışmada hastaların yüzde 55,9' unun ailesinde FMF mevcuttur denilmiştir (162). Bizim alışmamızda da 786 hastanın 606' sının (%77) ailesinde FMF hastası olan kişi mevcut idi. 180 hastanın ise ailesinde FMF yks mevcut değildi. Özellikle orta Anadolu olmak üzere genel olarak ülkemizin çoğu yerinde akraba evliliklerinin oldukça yaygın olması ve FMF' in de otozomal resesif geçişli bir hastalık olması nedeni ile akraba evliliği çok olan yerlerde FMF görülme sıklığı artmaktadır ve buna bağlı olarak da ailede FMF olan kişi sayısı çok olan bireylerde FMF görülme sıklığı artmaktadır.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında; pyrin/marenostrin proteinini kodlayan 16. kromozomdaki MEFV geninin mutasyonu olmaktadır. Akdeniz ülkelerinde MEFV mutasyonları değişkenlik göstermektedir. Akdeniz ülkelerindeki mutasyonlar genelde 10.ekzonda yer almaktadır. Bunların en sık rastlanılanları; M694V, V726A, M680I ve M694I nokta mutasyonlarıdır. 10.ekzonda mutasyon olmayan hastaların mutasyonları ise çoğunlukla 2, 3 ve 5.ekzondadır (18). 2014 yılında Kishida ve ark.larının Japon hastalarda yaptığı çalışmada hastaların % 40,2' sinde E148Q, %21,2' sinde M694V mutasyonu L110P (%18.8), P369S (%5.4) ve R408Q (%5.4) izlenmiştir. Oysaki Akdeniz ülkesinde en yaygın görülen mutasyonlar M694V, V726A ve M680I' dir. Bu durum genetik varyasyonların bölgeler arasında farklılık gösterdiğini de göstermiş olmaktadır (165). Türkiye' de 2017 senesinde Cekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %45' inde MEFV mutasyon mevcut iken, %55' inde ise herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. Mutasyonu olanların %60' ında heterozigot, %24.7' sinde multiple heterozigot, %14' ünde ise homozigot mutasyon tespit edilmiş. En çok görülen mutasyonlar M694V (%48), E148Q (%18), M680I (%15), V726A (%12.5), P369S (%3.3), R761H (0,9), K695R (0,9), E148V (0,9)' dur (166). El-Shanti ve ark.larının yaptığı çalışmada Arap' larda FMF olan hastalarda en yaygın mutasyonları M694V , V726A, M694I , M680I sırası ile izlenmektedir (158). Bizim çalışmamızda ise gen mutasyonu heterozigot olan hasta sayısı 631 (%80,28) homozigot olan hasta sayısı ise 93 (%11,83) idi. Mefv gen mutasyon çeşitliliğine bakıldığında ise en sık görülen gen mutasyonu toplam 309 hastada (%39,3) görülen M694V idi. İkinci sıklıkta görülen gen mutasyonu E148 Q, 3.sıklıkla görülen M680I, 4. sıklıkla görülen M694V ve M680I birlikteliği görülmekteydi. Etnik gruplara göre farklılık gösterse de genel olarak en sık görülen Mefv gen mutasyonları benzerlik göstermektedir.

Hastaların Mefv gen mutasyonlarına göre hastalık şiddetleri ve kolşisine verilen cevapları da farklı olmaktadır. Kishida ve ark.larının Japon hastalarda yaptığı çalışmada M694I mutasyonuna sahip olan hastaların yüzde 100' ünün kolşisine yanıtı iyi olarak görülmüştür. Aynı zamanda M694I mutasyonu olan hastaların FMF' i daha genç yaşta ortaya çıkmıştır, atakları daha ağır geçmektedir. Buna bağlı olarak

da bu mutasyona sahip hastaların hastalık gidişatı ve tedaviye yanıtı hakkında önemli öngörülere sahip olunabilmektedir demişlerdir (165). Tunca ve ark.larının Türkiye' de yaptığı bir diğer çalışmaya göre M694V homozigot mutasyonuna sahip olan hastaların kolşisine yanıtı daha az, hastalık şiddeti ise daha şiddetli olarak görülmüştür (167). Benzer sonuçlar Çekin ve ark.larının yaptığı çalışmada da görülmüştür. Bu çalışma da M694V ve M680I homozigot olan hastalarda klinik semptomlar daha ağır ve tedaviye yanıtlar daha az görülmüştür (166). Bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. Mefv gen mutasyonu heterozigot olan hastaların kolşisine yanıtı homozigot olanlara göre daha iyi bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmamızda da diğer çalışmalar ile benzer olarak homozigot mutasyona sahip hastalarda ateş ve karın ağrısı şikâyeti daha çok olmakta idi. Daha hafif olan kas eklem ağrısı şikâyeti genellikle FMF geni heterozigot olan hastalarda idi. Bu durum hastaların genetik mutasyonlarının prognozu belirlemede ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmede önemini göstermektedir.

Atak döneminde hastaların en sık semptomu ateş ve ateşe sekonder gelişen ağrılardır. FMF ataklarının tipik özelliği 1-3 gün sürmesidir. Ataklar 1-3 gün sonrasında kendiliğinden geçmektedir (21). Ateş ve karın ağrısı hastaların hemen hemen hepsinde en sık olan semptomdur (168). Atak döneminde hastalarda sedimantasyon, CRP, beyaz küre yüksekliği gibi akut faz reaktan yükseklikleri olmaktadır. Ataklar yağlı besinlerin çok alımı, regl dönemi, soğukta kalmak gibi nedenler ile olabilmektedir (169). Türkiye' de Çekin ve ark.larının yaptığı çalışmaya göre karın ağrısı yüzde 76 hastada görülmüş olup en sık semptom olarak kayıt edilmiştir. Bunu 2. sıklıkla yüzde 58 görülme oranı ile ateş izlemiştir. Artrit ve plörit de sırası ile yüzde 28 ve yüzde 19 görülme oranları ile bunları izlemiştir (166).

İtalya' da Manna ve ark.larının 370 civarı hastada yaptığı çalışmada ise %93.3 görülme sıklığı ile en sık görülen semptom ateş olmuştur. Bunu %80,7 ile karın ağrısı, %66.9 ile eklem ağrısı ve %40.2 ile göğüs ağrısı izlemiştir (170). Türkiye' de Çiler ve ark.larının yaptığı çalışmaya göre ise en sık görülen semptom karın ağrısı iken en az görülen semptom ise erizipel benzeri eritem olarak görülmüştür(163).

Shanti ve ark.larının yaptığı çalışmada Arap' larda FMF atakta en sık hastane başvurusu karın ağrısı nedeni ile olarak bulunmuştur.

Artrit tablosu ile hastane başvurusu olan hasta sayısı Yahudilerden daha az bulunmuş olmakla birlikte Ermeni ve Türkler ile benzerdir. Artritin bu etnik gruplarda az sıklıkla olma nedeni ile artrit vakalarının hastane başvurusunun az olması olabileceği düşünülmüştür. Yine Araplarda erizipel benzeri eritem de çok nadir görülmüştür. Kolşisinin Arap ve Yahudilerde başarı oranının düşük olmasına bağlı olarak bu etnik kökene sahip hastalarda skrotal şişlik şikayetleri olmaktadır demişlerdir (158). 2018 senesinde Erden ve ark.larının Hacettepe Üniversitesinde 177 eriskin hasta ile yaptığı çalışmada hastaların klinik semptomlarına bakıldığında yüzde 89,8 hasta karın ağrısı, yüzde 85,9 hasta ateş ve yüzde 83 hasta da artalji şikayeti ile gelmiştir. Hastalarda en az görülen semptom yüzde 4 sıklık ile perikardit olmuştur (162). Tunca ve arkadaşlarının Türkiye FMF çalışma grubu olarak Türkiye' de çok merkezli yaptığı çalışmada hastaların %72' sinde kas, eklem şikayetleri görülmüştür. En az görülen semptom ise perikardit idi (167).

Bizim çalışmamızda ise hastalarda görülen en sık semptomlar artralji (%89,82) , myalji (%88,04), peritonit (%65,01) olup bunları ateş (%48,47) sıra ile takip etmekteydi. Atak sırasında daha nadir görülen semptomlar ise plörit (%19,34) ishal (%2,54), erizipel benzeri döküntü (%2,42) ve perikardit (%0,13) idi. Çalışmamızda artralji ve myaljinin daha sık olma nedeni FMF hastalarının genel olarak kadın hastalardan oluşması ve bu cinsiyette fibromyalji komponentinin de baskın olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı zamanda yaygın eklem ağrısı ve kas ağrısı atak olmadan da hastaların çoğunda mevcut olabildiği için atak dönemindeki inflamasyon durumunda ağrılar şiddetlenmekte ve ataktaki çoğu hastaya kas eklem ağrısı varlığı sorulduğunda var cevabı alınmakta idi. Hastaların esasen hastaneye başvuru sebebi artralji, myalji olmamasına rağmen ataklarda artralji ve myaljinin inflamasyona sekonder olması nedeni ile en sık semptomlar arasına girmişti. Artralji ve myaljiden sonra en sık semptom diğer çalışmalar ile benzer olup karın ağrısı olmuştur.

Bazı çalışmalarda ateşin en sık, bazı çalışmalarda karın ağrısının en sık semptom olma nedeni ise çalışma yapılan gruptaki hastaların yaşına, etnik grubuna ve cinsiyetine göre de değişkenlik göstermesine bağlanabilir. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların ataklarda hangi klinik semptomlarının bir arada olduğuna bakılmıştı. Ateşi olan hastaların çocuğunun karın ağrısı şikayetinin olduğu, ateşi olmayan hastaların ise daha çok kas eklem ağrısı şikayetinin olduğu görülmüştür. Bu kliniklerdeki değişkenliğin ise Mefv gen mutasyonuna, yaşına ve cinsiyetine bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda atak halindeki semptomların cinsiyetler arasındaki farkına da bakılmıştır ve kadın hastalarda karın ağrısı ve eklem ağrısı erkek hastalara göre daha sık görülmüştür. Bunun sebebi atakların adet dönemlerinde şiddetleniyor olması ve adet döneminde kadınların atağa bağlı olmadan da karın ağrısı ve eklem ağrısı şikayetlerinin olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda yaş ile semptomlar arasında ilişkiye de bakılmıştır ve ileri yaşta olan hastaların ateş ve karın ağrısı şikayetinin daha az olduğu görülmüştür.

Benzer bir bulgu 2019 senesinde Sönmez ve ark.larının yaptığı çalışmada da gösterilmiş olup, onların çalışmasında da 12 yaşından büyük hastalarda ateşli atak sıklığı küçük yaştaki hastalara göre daha az saptanmıştır (171). Çalışmamızdaki hastaların ortalama tanı yaşı 36-38 civarı olduğu için de ateş ve karın ağrısı semptomu çalışmamızda en sık semptom olarak çıkmamıştır yorumu yapılabilir. Aynı şekilde yaş arttıkça artrit, artralji ve myalji sıklığının da arttığı görülmüştür. Çalışmamızın erişkin yaş grubunda yapılan çalışma olması ve ileri yaşta hasta sayısının da fazla olması nedeni ile çalışmamızda artrit, artralji ve myalji sıklığı yapılan diğer çalışmalara göre fazla çıkmıştır denilebilir.

Enfeksiyon göstergesi olarak en sık kullanılan parametreler beyaz küre, sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve serum amiloid A (SAA)'dır. Bu belirteçler FMF' de atak döneminde hastalarda yükselmektedir. Atak olmadığı dönemlerde ise normal sınırlarda seyir etmektedir. SAA, plazmada çok az (<3 mg/L) bulunmaktadır. (Normal aralık <3 mg/L). Enfeksiyon durumunda ise 24 saat gibi çok kısa bir süre içinde binli değerlere çıkabilmektedir. Uzun süre ve sık aralıklar ile serumda yüksek düzeylerde olursa FMF' li hastalarda amiloid oluşumuna neden olmaktadır (172).

Lachmann ve ark.larının yaptığı bir çalışmada FMF ataklarında hastaların SAA ve CRP değerleri yüksek bulunmuştur (173). Lanchmann ve ark.larının yaptığı çalışmada hastaların asemptomatik olduğu dönemde de SAA ve CRP değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiş ve bu durumu FMF' in neden olduğu subklinik inflmasyona bağlamışlardır. Aynı zamanda Lanchmann ve ark.larının yaptığı çalışmada Mefv gen mutasyonu homozigot olan bireylerin CRP değerleri daha yüksek bulunmuştur (173). Yavuz ve ark.larının yaptığı çalışmada hastalar hastalık şiddetine göre gruplandırılmış ve orta ve ağır şiddetli hastalık grubunun sedim değeri hafif şiddetli hastalık grubuna göre yüksek çıkmıştır. Hastalık aktivasyonun ile sedimantasyon, CRP arasındaki ilişkiye bakmışlar ve hastalık aktivasyonu ile sedimantasyon, CRP arasında anlamlı fark görmüşler (164). Kısacık ve ark.larının yaptığı çalışmada FMF' li hastaların atak dönemi ve atak dışı dönemlerinde sedim, CRP, fibrinojen ve beyaz küre değerleri karşılaştırılmış ve sedimantasyon, CRP, fibrinojen değerleri akut atakta sağlıklı döneme göre daha yüksek bulunmuş. Beyaz küre değeri ise atak ve atak dışı dönemde benzer bulunmuş (174).

Bizim çalışmamızda da hastaların sedimantasyon, CRP, fibrinojen ve beyaz küre değerleri incelendi. Elde edilen sonuçlara göre sedim değerleri kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek bulundu. CRP, fibrinojen, WBC değerlerinin cinsiyete göre değişiminde anlamlı farklılık yoktu. Kolşisin tedavisine verilen yanıtlarına göre laboratuvar değerlerine bakıldığında ise kolşisine yanıtı kötü olan hastaların fibrinojen değerleri daha yüksek bulundu. Kolşisine yanıt ile sedimantasyon, CRP değerlerinin arasında anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmamıza göre hastalık şiddeti ve tedavi cevabının gösterilmesinde fibrinojenin sedimantasyon, CRP' ye göre daha spesifik olduğu söylenebilir. Artrit, artralji plörit tablosu ile atak halinde kliniğimize başvuran hastalarda beyaz küre, CRP, sedimantasyon değerleri yüksek görüldü. Bu durum Kısacık ve ark.larının, Yavuz ve ark.larının yaptığı çalışmalar ile benzerdir.

Kolşisin tedavisi alan FMF hastalarının %5-15 kadarı kolşine direnç göstermekte olup , hastalarda alternatif tedaviler denenmektedir (175). Akar ve ark.larının yaptığı bir çalışmada 172 kolşisin dirençli FMF hastasının %76,5 'inin

anakinra tedavisine , %67,5 'unun ise kanakinumab tedavisine yanıt verdiğini bildirmiştir (176). Varan ve ark.larının yaptığı bir çalışmada da kolşisin dirençli 33 FMF hastasına anakinra ve kolşisin dirençli 11 FMF hastasına da kanakinumab tedavisi verilmiş ve hastaların bu tedavilerden fayda gördüğü belirtilmiştir (177). Bizim çalışmamızda da kolşisin tedavisine dirençli hasta yüzdesi literatür ile benzer olarak bulundu. Çalışmamızdaki 786 hastanın %8,6'sında kolşisin tedavisine direnç vardı. Kolşisin tedavisine dirençli olan hastalarımızın %4,7'si kanakinumab ve %3,9'u da anakinradan fayda görmekteydi. Bulgular literatürdeki kolşisin dirençli hastalarda anakinra ve kanakinumab tedavilerinin etkinliğini doğrular nitelikteydi.

FMF' in esas patolojisinden sorumlu pyrin proteinindeki mutasyondur. Bu mutasyon sonucu inflamasyonun en önemli elemanı olan IL-1' in aşırı yanıtı ve kontrolünü kaybetmiş bir inflamasyon sistemi ortaya çıkmaktadır. IL-1' in aşırı aktivasyonu aynı zamanda otoinflamatuvar kökenli birçok hastalığa neden olmaktadır. Bu nedenle FMF' e eşlik eden birçok otoinflamatuvar hastalık mevcuttur (178). Bizim çalışmamızda da FMF hastalarının 239' unda (%30,4) eşlik eden başka otoimmün hastalıklar mevcuttu. Otoimmün hastalıkları olan hastaların %65,2' sinde ankilozan spondilit en sık görülen otoimmün/otoinflamatuvar hastalıktı.

Son dönemde özellikle de spondiloartropatilerin FMF' e eşlik ettiği belirtilmiştir (178). 1970-80' li yıllarda da FMF olan hastalarda sakroiliit sıklığı ile ilgili birçok çalışma mevcut olup, 40 hasta ile yapılan bir çalışmada %2,5 oranında, 34 hasta ile yapılan bir çalışmada %6 oranında ve 43 hasta ile yapılan bir başka çalışmada %14 oranında sakroiliit varlığı gösterilmiştir (179). Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kemik sintigrafisi ile FMF hastalarına bakılmış ve 36 hastadan 13' ünde (%36,1) sakroiliit saptanmış (180). Akar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise FMF' lerin % 8,9' unda ankilozan spondilit de görülmüştür (181). Türkiye' de yapılan bir başka çalışmada da FMF' e ankilozan spondilit eşlik etme sıklığı % 10,5 olarak gösterilmiştir (182). Bizim çalışmamızda ise toplam 786 hastanın 156' sında (%19,84) FMF' e ankilozan spondilit eşlik etmekte idi. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere tüm yapılan çalışmalarda sakroiliit, ankilozan spondilit ile FMF birlikteliğinin sıklığının bu kadar değişik değerlerde çıkma nedeni

çalışmada kullanılan görüntüleme yöntemlerinin farklı olması, tanı koymada farklı kriterlerin göz önüne alınması, hasta sayısı ve hasta gruplarının çok çeşitli veya kısıtlı olması olabilir. Bizim çalışmamızda ise hastaların manyetik rezonans görüntülemeleri dikkate alınarak orada sakroiliit görülme durumu ve/veya HLA-B27 pozitiflik durumu ve klinik semptomları dikkate alınarak ankilozan spondilit ve sakroiliit tanısı koyulan hastalar yer almıştır. Çalışmamızdaki 156 ankilozan spondilit hastasının 137'sinin (%53,3) sakroiliak MR'ında sakroiliit mevcut idi.

Çalışmamızdaki FMF' in yanı sıra ankilozan spondiliti de olan hastalarımızın 71'inde (%45,7) HLA-B27 pozitif idi, 52'sinde ise (%45,5) HLAB27 negatif idi. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AS hastalarının %44,4'ünde HLA-B27 pozitifliği mevcut olarak belirtilmiştir. Yazıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %15,4'ünde HLA-B27 pozitifdir (182,183). Çalışmamızda hastaların 123'ünün HLA-B27 sonucu mevcut idi, 33 hastanın HLA-B27 sonucuna ulaşamadı. Bu 33 hastanın HLA-B27 değerine bakılmamış olma ihtimali mevcut olduğu gibi epikrizlere de sonuçları not edilmemiş olabilirdi. Çalışmamız geriye dönük dosya tarama çalışması olması nedeni ile bu bilgilere ulaşamadı, bu da bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri idi.

Kaşifoğlu ve ark.larının çalışmasında FMF ve ankilozan spondilit olan hastaların %93,7'sinin Mefv gen mutasyonunun mevcut olduğu ve bu hastaların %31'inde homozigot Mefv mutasyonu olduğu belirtilmiştir (182). Çınar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ankilozan spondilit olan hastaların %23'ünde Mefv geni taşıyıcılığı olduğu bildirilmiştir (184). Akkoç ve ark.larının yaptığı bir çalışmada da ankilozan spondilit hastalarında FMF gen sıklığı ve taşıyıcılık oranına bakılmış ve sırası ile bu oranların %7,3 ve %12,9 olduğu gösterilmiştir (185). Bizim çalışmamızda da HLA-B27 pozitif olan hastaların 57'sinin Mefv gen mutasyonu heterozigot ve 10'unun Mefv gen mutasyonu homozigot idi. Toplamda 156 FMF ve Ankilozan spondilit birlikteliği olan hastaların %36,5'inde Mefv gen mutasyonu heterozigot ve %6,4'ünde homozigot idi. Bu durum Mefv geninde meydana gelen mutasyonun IL-1' i aşırı aktive etmesi ve kontrolden çıkmış bir inflamasyon ve sonrasında ortaya çıkan romatolojik hastalıkların çokluğunu desteklemektedir. Ankilozan spondilit

patogenezinin temelinde de IL-1' in aşırı salınımı söz konusudur. Bu nedenle Mefv gen mutasyonu olan hastalarda Ankilozan spondilit görülme sıklığı artmıştır denilebilir (186). Bizim çalışmamızın sonucu da bu durumu destekler nitelikte çıkmıştır.

Çalışmamızda ankilozan spondilit ve FMF birlikteliği olan hastaların cinsiyet dağılımına da bakılmıştır. 156 hastanın 97' si (%62,1) kadın ve 59'u(37,8) erkekti. Yapılan çalışmalarda bizim çalışmalarımız ile benzer idi. Yılmaz ve ark.larının yaptığı çalışmada FMF ve ankilozan spondilit olan hastaların %55,2' si kadın hastadır. Akar ve ark.larının yaptığı çalışmada da kadın hastaların görülme oranı %53 olarak bildirilmiştir (181,187).

Çalışmamızda FMF' e eşlik eden otoimmün hastalıklardan 2. sıklıkla görülen romatoid artrit (RA) idi. 786 FMF hastasının 28' inde (%3,56) romatoid artrit mevcut idi. Eşlik eden otoimmün hastalığa sahip bireyler içindeki yüzdesine bakarsak da %11,7 oranında romatoid artrit bulunmakta idi. Yapılan yayınlara bakıldığında FMF ve RA' nın beraberliği çok sık görülmemektedir (188). RA daha çok orta ileri yaş kadın hastalarda görülmektedir. RA eklem tutulumunda eklemlerde erozyon yaparak eklem hasarına neden olur. FMF' in eklem tutulumunda ise eklemlerde deformateler gözlenmez. Bu şekilde RA ve FMF eklem tutulumu ayrımı yapılabilir (189).

Çocukluk yaş grubunda ise FMF' in juvenil idiyopatik artrit ile birlikteliğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (190). Koca ve ark.larının yaptığı bir çalışmaya göre RA tanısı olan hastaların hastalık şiddeti Mefv mutasyonu olan ve olmayan hastalar olarak karşılaştırılmış ve Mefv mutasyonu olan hastaların hastalık şiddetli daha yüksek bulunmuştur (191). Rabinovich ve ark.ları RA tanılı hastaları incelemişler ve tıpkı Koca ve ark.larının çalışmasındaki gibi RA ve FMF birlikteliği olan hastaların hastalığının daha şiddetli geçtiğini göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmalarında FMF olan kadınların RA olma riskinin de artmış olduğunu belirtmişlerdir (192).

Çalışmamızda FMF ve RA beraber olan hastaların cinsiyet oranına baktığımızda hastaların yüzde 82,14' ü kadın, %17,8' i ise erkek hasta idi. Bu veriler RA' nın kadın hastalarda daha sık görüldüğünü bilgisini desteklemektedir. Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak FMF ve RA birlikteliğinin beklenenin aksine daha sık olduğunu göstermektedir. Verilerimizin bu şekilde olma nedeni çalışmamızda çok sayıda ileri yaş kadın hastanın olması ve hasta dağılımının homojen olmaması olabilmektedir. Literatür taraması yapıldığında FMF ve RA birlikteliği ile ilgili çok fazla yayın bulunamamıştır. Bu durum bizim çalışmamızın literatür ile farkını oluşturmaktadır.

Behçet ve FMF görüldüğü coğrafi bölgeler ve hastalarda neden oldukları klinik semptomlar ile ortak paydada buluşmaktadır. Yapılan birçok çalışma FMF ve Behçet hastalığının bu şekilde ortak yönlerinin olmasını Mefv gen mutasyonuna bağlamaktadır (193). Matsuda ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan oral aft, genital aft ile başvuran hastada aynı zamanda FMF kliniği ile de karşılaşmışlar ve hastanın genetik tetkiklerine baktıklarında E148Q/M694I mutasyonu olduğunu görmüşler. Bunun sonucunda Mefv genindeki mutasyonların Behçet hastalığına sebep olduğunu ileri sürmüşleridir. Hastada Behçet hastalığı için yapılan HLA-B51 testi ise negatif olarak gelmiştir (194). Yine aynı şekilde Birlik ve ark.ları da klasik FMF atakları olan aynı zamanda sakroiliiti de olan hastada tekrarlayan oral aft, genital aft ve eritema nodozum olduğunu, paterji testinin pozitif olduğunu belirtmişlerdir. Bu hastanın aynı zamanda bu semptomlar ve yapılan testler sonrasında Behçet hastalığı tanısı aldığını bildirmişlerdir. Bu hastanın da HLA-B51 sonucunun negatif olduğunu belirtmişlerdir (195). Mobini' nin İran' da yaptığı bir çalışmada 5 yıldır Behçet hastalığı olan hastada FMF atak tablosu gelişmiş ve bakılan MEFV gen mutasyonu E148Q /P369S olarak gelmiş. Hastanın HLA-B51 sonucu ise pozitif gelmiş (196). 2000 yılında Touitou ve ark.ları yaptığı çalışmada da Behçet hastalığında MEFV mutasyon sıklığının arttığını belirtmişlerdir (197). İmirzalıoğlu ve ark.ları Behçet hastalığı olan hastalarda FMF gen mutasyon çeşitliliğine bakmış ve M694V, E148Q, M680I mutasyon sıklığının daha çok olduğunu görmüştür. Bu mutasyonların Behçet hastalığı patogenezinde rol aldığını öne sürmüşlerdir (198).

Yazıcı ve ark.larının 100 tane Behçet hastasında yaptığı çalışmada hastaların %27' sinde MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. En sık görülen mutasyon ise M694V olarak tespit edilmiştir. Bir diğer benzer çalışma da Esmaili' nin İran' da Azeri Türk grubunda yaptığı çalışmadır ki burada da Behçet hastası olan hastaların %36' sında MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Esmaili de bu çalışmasına dayanarak MEFV genindeki mutasyonların FMF' in yanı sıra Behçet hastalığına da yatkınlık yaptığını ileri sürmüştür (199,200). Bu araştırmacıların yaptıkları çalışmada ilginç bir durum dikkati çekmiştir. Bu çalışmalarda MEFV gen mutasyonuna sahip olan hastalarda üveit geçirme sıklığı daha az bulunmuştur. Bu verilere dayanarak da MEFV mutasyonun üveite karşı koruyucu olduğunu düşünmüşlerdir (193).

Schwartz ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada FMF hastalarını incelemiş ve FMF olmayanlara göre FMF hastalarında Behçet hastalığının daha sık görüldüğünü belirtmiştir (201). Bu çalışmaların aksine tam tersi bir veri tablosu olan çalışma da mevcut idi. Espinosa ve ark.larının İspanya' da yaptığı çalışmada 50 hasta incelenmiş ve FMF ile Behçet hastalığının ilişkisiz olduğu öne sürülmüşlerdir. Daha önceki çalışmalarda MEFV gen mutasyonu ile Behçet hastalığı arasındaki bağlantının olması hastaların aynı etnik gruptan geliyor olmasına bağlanmıştır (202).

Bizim çalışmamızda ise Espinosa ve ark.larının çalışmasından ziyade diğer yapılan çalışmalardaki gibi FMF ve Behçet hastalığı birlikteliği görülmekte idi. Çalışmamızdaki 786 hastanın 239 unda (%30,4) FMF' e eşlik eden hastalık mevcut idi. Bu 239 hastanın da 25' inde (%10,4) FMF'in yanı sıra Behçet hastalığı da mevcut idi. FMF ve Behçet hastalığına sahip olan hastaların 4 tanesinde aynı zamanda ankilozan spondilit de görülmekte idi. Elde ettiğimiz veriler MEFV gen mutasyonun neden olduğu kontrolsüz inflamasyona sekonder otoimmün hastalıkların arttığı görüşünü destekler niteliktedir. Hastalarımızın HLA-B51 sonuçlarına da bakılmıştır. Fakat sadece 10 hastamızın HLA-B51 sonucuna ulaşılmıştır. Buna göre de Behçet hastalığı tanısı alan hastalarımızın 9' unda HLA-B51 pozitif bulunmuş ve 1 tanesinde de negatif bulunmuştur. Bu veriler Behçet hastalarında HLA-B51 pozitifliğinin sık olduğu bilgisini desteklemektedir. Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta

bilgilerine dosya taraması ile ulaşılması nedeni ile 15 hastanın HLA-B51 sonucuna ulaşamamıştır. Bu da bizim çalışmamızın kısıtlıklarından biridir.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hücre içindeki çekirdek elemanlarına karşı oluşan antikorların damarlarda veya interstisyel alanlarda birikmesi sonucu oluşan serozal mebranları da tutan bir hastalıktır (69). FMF' de genellikle serozal membranları tutan ve tekrarlayan inflamatuvar ataklar ile kendini gösteren bir hastalıktır (203). Her ikisinin de serozal membranları tutması ve otoimmün hastalık olması nedeni ile beraber görülme sıklıkları araştırmacılar tarafından da araştırılmıştır. Araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. FMF hastalarında genelde yüksek olan CRP' nin SLE açısından koruyucu olduğunu savunan çalışmalar vardır (204).

Matsuda ve ark.ları yaptığı bir çalışmada SLE tanılı bir hastada tekrarlayan karın ağrıları olması üzerine bakılan MEFV geninin heterozigot olduğunu ve verilen kolşisin tedavisine iyi yanıtın olduğunu göstermişlerdir. Buradan yola çıkarak da SLE' de tekrarlayan karın ağrılarının sadece lupusa sekonder olmayacağını akılda FMF' in de tutulması ve onun da araştırılması gerektiğini savunmuşlardır (205). Kokubu ve ark.larının yaptığı bir çalışmada da SLE ile takipli bir hastanın tekrarlayan ateş ve artrit atakları ile birlikte vücutta eritemli döküntüleri olması üzerine hastadan bakılan MEFV geninin heterozigot olduğu ve hastanın kolşisin tedavisine iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Hastaya kolşisin başlandıktan sonra ateşli eklem ağrısı şikayetlerinin tekrarlamadığını belirtmişlerdir (206).

Yıldız ve ark.larının yaptığı çalışmada da FMF ve SLE birlikteliği gösterilmiştir (207). SLE ve FMF' in beraber olabileceğini gösteren çalışmaların tam tersine iki hastalık arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Erer ve ark.larının yaptığı çalışmada SLE hastalarında MEFV gen mutasyonuna bakılmış, bazı hastalarda ekzon 10 mutasyonu görülsede çalışmanın geneline bakıldığında SLE hastalarında MEFV gen mutasyonunda anlamlı bir artış gözlenmemişler. Fakat MEFV taşıyıcılığının perikardit, plevral efüzyon ile ilişkili olabileceğini söylemektedirler. (203). Bu durumu destekler bir diğer çalışma ise 3000 FMF hastası ile yapılan çok

merkezli bir çalışma olup bu çalışmada da FMF hastalarında SLE birlikteliği gözlenmemiştir (207). Bizim çalışmamızda ise 786 FMF hastasının 12' sinde(%1,52) SLE de mevcuttu. Çalışmamızdaki hem FMF hem de SLE olan hastaların 11' i kadın hasta 1 tanesi erkek hasta idi. Bu durum SLE' nin daha çok kadın hastalarda olduğunu destekler nitelikte idi. Literatürde SLE ve FMF ilişkisi ile ilgili farklı görüşlere sahip pek çok yayın mevcuttur. İki hastalık arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya koyulabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerektiği düşünülebilir.

Sjögren sendrom (SS) mukozal kuruluklarla kendini gösteren aynı zamanda tüm sistemleri de etkileyen bir hastalıktır (94). Literatürde SLE gibi Sjögren sendromunun da FMF ile birlikteliğini gösteren çok fazla yayın yoktur. Tanaka ve ark.ları tekrarlayan ateş ve artrit şikayeti ile gelen bir hastanın ağız kuruluşunun olması, Schimer testinde göz kuruluşunun olması, ANA, anti sentromer antikor pozitif olması, CRP ve sedimantasyon yüksekliği olması nedeni ile hastaya SS tanısı koymuşlardır. Hastaya ilk etapta steroid tedavisi başlamışlardır. Hastadan aynı zamanda MEFV gen mutasyonu da göndermişler ve 10.ekzonda homozigot mutasyon olduğunu görmüşlerdir. Bunun neticesinde hastaya kolşisin başlanmış ve kolşisin tedavisine çok iyi yanıt almışlar. Hastanın kliniği toparlamış, sedimantasyon, CRP değerleri gerilemiştir. Bu veriler neticesinde hastanın hem SS hem de FMF olduğunu belirtmişlerdir. Böylelikle FMF' de olan otoinflamasyonun SS' na neden olabileceği düşünülebilir demişlerdir (208). Benzer bir çalışmayı Ayçiçek ve ark.ları da yapmıştır. Bu çalışmada da ateş karın ağrısı göğüs ağrısı ve eklem ağrısı olan hastada ağız ve göz kuruluşu olması, ANA, anti sentromer antikor pozitif olması nedeni ile SS' dan şüphe edilmiş ve tükürük bezi biyopsi yapılmış. Sonuç SS ile uyumlu gelmiş ve hastaya hidroklorokin başlanmış. Ailesinde FMF öyküsü olan hastadan MEFV gen mutasyonu da istenmiş ve homozigot mutasyon saptanmış. Kolşisin tedavisi başlanmış. Hasta tedavilerden fayda görmüş. FMF ve SS birliğinin akılda tutulması gerektiğini bu çalışmaları sonrasında belirtmişlerdir (209).

Kobak ve ark.ları ise bir FMF hastasında el bileği gibi küçük eklemleri tutan kalıcı artrit mevcuttu. Bu durum FMF' de çok da sık olmayan bir durum olduğu için bu şekilde artrit tablosu olan hastadan diğer romatolojik hastalıklar araştırılmış.

Hastanın aynı zamanda mukozal kuruluşunun olması, siyaloadenitinin olması SS tanısını akla getirmiş ve sonuçta hastanın SS tanısı aldığını da belirtmişlerdir. Bu durumdan yola çıkarak FMF tanılı hastaların küçük eklem tutulumu varsa bu durumun ön planda FMF' e bağlı olmayacağı ve diğer romatolojik hastalıkları ayırıcı tanılar olarak düşünmek gerektiğini vurgulamışlardır (210).

Dörtbaş ve ark.ları da bir çalışmada FMF, SS ve AS birlikteliğini rapor etmişlerdir. MEFV geninde meydana gelen mutasyonun birden fazla otoimmün hastalığa neden olabileceğini belirtmişlerdir (211). Bizim çalışmamızda da 786 FMF hastasının 239' unda otoimmün hastalıklar eşlik etmekte idi ve bunların da 12' sinde (%1,52) SS mevcuttu. SS ve FMF olan hastaların hepsi kadın hasta idi. Literatürde de SS kadın hastalarda erkeklere göre çok daha fazla (yaklaşık 12-14 kat) görülmektedir (209). Bizim çalışmamız da bu durumun bir kanıtı niteliğindedir.

Gut hastalığı serumda ürik asit yüksekliğine sekonder oluşan tofüsün özellikle eklem aralığı olmak üzere vücudun birçok yerinde birikmesi ile meydana gelen klinik tablodur (122). FMF ve gut birlikteliği de tıpkı diğer otoimmün hastalıklar ve FMF birlikteliği ile araştırmacılar tarafından araştırılmıştır.

Sarı ve ark.ları yaptığı bir çalışmada 97 gut hastası incelenmiş. Bu hastaların MEFV gen mutasyonlarına bakılmış. MEFV gen mutasyonu olan hasta sayısı 22 bulunmuş. Fakat mutasyonu olan hastalar ve MEFV gen mutasyonu olmayan hastalar arasında tofüs olma durumu, gut atak sıklığı ve böbrek taşı olma sıklığı, podogra öyküsü arasında anlamlı fark bulunmamış. Bunun neticesinde de FMF varlığında veya MEFV gen mutasyonu varlığında gut kliniğinin değişmediğini ve FMF ile gut birlikteliğinin olmasının tesadüf olduğunu ileri sürmüşlerdir (212). Bizim çalışmamızda ise 786 FMF hastanın sadece 3 tanesinde (%0,38) gut hastalığı da mevcut idi. Çalışmamızdaki hastaların çok az bir kısmında aynı zamanda gut hastalığı da olması, gut ve FMF birlikteliğinin tesadüfi olma ihtimalini desteklemektedir. Gut sıklıkla erkek hastalarda görülmektedir (212). Bizim çalışmamızda da gut hastaların hepsi erkek idi, kadın olan hastamız yoktu.

Karışık bağ dokusu hastalığı (MCTD), sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, polimiyozitte yaygın olarak görülen klinik özelliklerle birlikte yüksek titreli anti-U1 ribonükleoprotein antikorlarının olması ile karakterize daha genel olarak isimlendirilen bir bağ dokusu bozukluğu olarak tanımlanmıştır (109). 20-30 yaş arası kadınlarda erkeklerden daha çok görülmektedir (110). FMF ve MTCD serozit, ateş, kas eklem ağrıları gibi ortak klinik tabloya sebep olmaktadır. Her ikisinin beraber olduğu vakalar literatürün aksine çok sık olsa da benzer klinik tabloya neden oldukları için pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) olana kadar hastalarda MTCD tanı alamayabilmektedir (213). Fujita ve ark.larının yaptığı bir çalışmada ateş ve serozit atakları ile gelen hastadan MEFV gen mutasyonu çalışılmış ve P369S/R408Q mutasyonu gözlenmiştir. Hastaya kolşisin tedavisi başlanmış ve hasta tedaviden fayda görmüş. Bunun neticesinde hastaya FMF tanısı koyulmuş. Hasta takipte kolşisin tedavisi altında iken PAH kliniği ile gelmiş. Hastadan bunun üzerine FMF ve MTCD birlikteliği düşünülmüş. Hastaya kolşisinin yanı sıra steroid tedavisi başlanmış ve tedaviye iyi yanıt elde edilmiş. Hastaya aynı zamanda MTCD tanısı da koyulmuştur. Çalışmalarının neticesinde FMF hastalarında PAH kliniği olması durumunda MTCD' nin akla getirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (213). Literatürde FMF ve MTCD birlikteliğini gösteren pek fazla çalışma yoktur.

Bizim çalışmamızda da 786 FMF hastasının sadece 3 tanesinde (%0,38) aynı zamanda MTCD mevcut idi. Bu durum FMF' in MTCD' ye yakınlığı konusunda anlamlı bir veri değildi. FMF ve MTCD birlikteliğinin daha aydınlatıcı olabilmesi için çok daha fazla çalışma yapılmalıdır (213).

Psöriazis etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin olduğu bir hastalıktır. Türkiye' de görülme sıklığı %0,42' dir. FMF ve psöriazis birlikteliği birçok çalışmacı tarafından araştırılmıştır. FMF' de meydana gelen immun sistemdeki değişimlerin keratin üretimine katkısı olduğu düşünülmektedir (162). Barut ve ark.larının yaptığı bir çalışmada FMF hastalarının akrabalarında psöriazis daha sık görülmüştür (214). Erden ve ark.larının yaptığı bir çalışmada da 177 yetişkin FMF hastasının 11' inde psöriazis gözlenmiştir. Buradan yola çıkarak da normal sağlıklı kişilere göre FMF olan hastalarda psöriazis daha sık görülmekte demişlerdir. Ayrıca Erden ve ark. bu

çalışmasında çocuk hastaları da dahil etmiştir. Erişkin FMF hastalarında çocuk hastalara göre daha sık psöriazis görüldüğünü belirtmişlerdir. Aynı zamanda kolşisin tedavisi verdikleri hastaların cilt lezyonlarında azalma olduğunu de göstermişlerdir. (162).

Bodur ve ark.larının yaptığı bir çalışmada da FMF ve ankilozan spondilit olan bir hastada psöriatik artrit varlığı gösterilmiştir (215). Bizim çalışmamızda da 786 FMF hastasının 3 tanesinde (%0,38) psöriatik artrit de gözlenmiştir. Bu durum tesadüfi bir durum olabildiği gibi Erden ve ark.larının da belirttiği gibi FMF de meydana gelen immun sistemdeki değişiklikler sonrası keratin üretiminin artması ve sedef hastalığı ve sedef hastalığına bağlı artrit sıklığının artmasına bağlı olabilir.

Multiple skleroz (MS) hastaları nörolojinin büyük bir hasta grubunu oluşturmaktadır. FMF ile birlikteliğini gösteren de çalışmalar mevcuttur. FMF' e bağlı nörolojik değişiklikler pek olmasa da olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. MS ve FMF birlikteliği veya MS gibi klinik tablo veren bir hastalığın FMF' in bir varyasyonu olması da mümkündür (216). 1997 de Topçuoğlu ve ark.larının bir çalışmada FMF ve MS birlikteliği gösterilmiştir (217). Shinar ve ark.larının yaptığı bir çalışmada MS hastaları incelenmiş ve MEFV gen mutasyonlarına bakılmış. MEFV gen mutasyonu olan hastaların kliniklerinin daha kötü olduğu rapor edilmiştir (218) Akman ve ark.larının yaptığı çalışmada MS olan hastaların dosyaları geriye dönük taranmış, MS' in yanı sıra FMF de olan hastalar çalışmaya alınmıştır. FMF ve MS birlikteliğini göstermişlerdir. MS olan hastalarda FMF normal popülasyona göre 4 kat daha fazla bulunmuştur. Hastalardaki MEFV gen mutasyonu inflamasyonun daha ağır seyir etmesine neden olabilir demişlerdir (216). Terzi ve ark.ları da MS tanısı alan hastalarda MEFV gen mutasyonuna bakmışlardır. FMF ve MS arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Fakat MEFV gen mutasyon varlığı, türü ile MS klinik ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (219). Özkan ve ark.larının yaptığı bir çalışmada ise 17 FMF hastasında prospektif yapılan bir çalışmada hastalarda demyelizan hastalığa rastlanmamış.(220).

Bizim çalışmamızda da 786 FMF hastanın 3 tanesinde (%0,38) aynı zamanda MS hastalığı da bulunmakta idi. FMF' e MS eşlik ettiği durumlar diğer romatolojik hastalıklara göre daha nadir idi. Literatürde iki hastalığın beraber görüldüğü yayınlar olduğu gibi beraberliğinin anlamlı bulunmadığı yayınlar da mevcuttur. İki hastalık arasında ilişkinin daha net olarak belirtilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) bozulmuş bir immun sistem rol oynamaktadır. Tıpkı FMF'deki gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da IL-1 beta, IL-6, IL-8 gibi inflamasyonda görev alan mediatörlerin anormal artışı esas patogeneizde rol oynamaktadır (221). Her iki hastalığın da temelinde immun sistemdeki sorunlar yer aldığı için birliktelikleri de araştırmacılar için merak konusu olmuştur. Beşer ve ark.larının yaptığı bir çalışmada İBH tanısı alan 53 hastanın 14' ünde MEFV gen mutasyonu saptanmıştır. Bu 14 hastanın 11' i ülseratif kolit, 3' ü ise chron hastasıdır. Yaptıkları bu çalışma neticesinde etkin tedaviye rağmen şikayetleri geçmeyen İBH hastalarında FMF başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar araştırılmalıdır fikrini belirtmişlerdir (222).

Sağ ve ark.ları da pediatrik grupta bir çalışma yapmıştır ve onların çalışması da Beşer ve ark.larının yaptığı çalışma ile aynı sonucu ortaya koymuştur. Sağ ve ark.larının çalışmasında da ülseratif kolit tanısı olan hastanın etkin tedaviye rağmen şikayetlerinin geçmemesi üzerine hastaya MEFV gen mutasyonu bakılmış ve mutasyonun olması neticesinde atakları da olan hastaya aynı zamanda FMF tanısı da koyulmuş ve kolşisin tedavisi eklenmiştir. Hasta kolşisin tedavisinden ciddi fayda görmüştür (223). Bu durum da FMF ve ülseratif kolit birlikteliğini destekler niteliktedir.

Kaly ve ark.larının yaptığı bir çalışmada ise FMF ile takipli bir hastaya ülseratif kolit tanısı koyulmuştur. Bu çalışmadaki hasta anakinra kullanırken ülseratif kolit atak ile kliniğe başvurmuştur. Burdan yola çıkarak da FMF' de kullanılan IL-1 antagonisti ilaçlar ülseratif koliti şiddetlendirebilir fikrini öne sürmüşlerdir (221). Bizim çalışmamızda da 786 FMF hastasının 4 tanesinde (%0,5) ülseratif kolit tanısı

mevcut idi. Beşer ve ark.larının yaptıkları çalışmada ülseratif kolit tanısı alan hastaların %62' si kadın hastadır (222). Bizim çalışmamızdaki ülseratif kolit tanılı hastaların %50' si kadın hasta idi. Çalışmamızdaki veriler de literatür ile benzer idi. Ülseratif kolit ve FMF birlikteliği çok sık olmasa da görülebilmektedir ve bu durum her iki hastalık grubunda da etkin tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastalarda diğer hastalıklar açısından akılda tutulmalıdır.

1972' den beri FMF' in primer ilacı kolşisindir. Amiloidoz ve atak sıklığını azaltmadaki etkinliği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (30). Kolşisin hücre iskeletinin beta tubulinlerine bağlanarak hücre iskeletinin işlevini bozmaktadır ve böylelikle de inflamasyon sırasında olması gereken degranülasyon, migrasyon işlemleri sekteye uğramaktadır (33). Kolşisin tedavisine dirençli vakalarda kolşisine ek olarak kanakinumab, anakinra verilmekle birlikte rilonasept de FMF hastalarında tedavi için verilmiş ve etkili olduğu görülmüştür (38). Bizim çalışmamızda hastalarımızın hepsi kolşisin tedavisi almaktaydı. Kolşisin dirençli hastalarda anakinra veya kanakinumab kullanılmaktaydı. Hastalarımızın eşlik eden hastalıklarına göre kolşisin tedavisinin yanı sıra ek tedaviler de mevcuttu. Ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, romatoid artrit, mikst bağ doku hastalığı, SLE, psöriatik artrit, sjögren hastalığı gibi romatolojik hastalıkların eşlik ettiği hastalarımız kolşisinin yanı sıra hastalık modifiye edici ilaçlar olarak bilinen metotreksat, hidroksiklorokin, leflunomid tedavileri ve/veya anti -TNF grubu ilaçlar almaktaydı. Kaly ve ark.larının yaptığı bir çalışmada FMF ile takipli ve IL-1 antagonisti tedavisi alan hastaya aynı zamanda ülseratif kolit tanısı da koyulmuş ve hastanın FMF tedavisi için aldığı IL-1 antagonistinin ülseratif kolit şiddetini arttırdığını ileri sürmüşlerdir (221). Bizim çalışmamızda da ülseratif kolit ve FMF birlikteliği olan hastalarda IL-1 antagonisti tedavide kullanılmamış idi. Hastalarımız FMF için kolşisin tedavisi almakta ve ülseratif kolit için de 5- aminosalisilik asit kullanılmaktaydı.

Çalışmamızın sonuçlarını özetleyecek olursak; hastalarımızın %67'si kadın , %32,95'i erkek hastadan oluşmaktaydı. Kadın hastaların ortalama yaşı 38,28, erkek hastaların ortalama yaşı ise 36,81'di. Ataklarda en sık görülen semptom %88-89 civarı ile artralji , myaljiydi. Bunu %65 ile peritonit ve %48 ile de ateş semptomu

takip etti. Atakları ateş ile giden hastaların peritonitin de ateşe eşlik ettiği, ateşsiz atakları olan hastaların ise daha çok artralji, myalji kliniği ile atak geçirdiğini tespit ettik. Kadınlarda atak sırasında olan peritonit ve artralji kliniği erkeklere göre daha fazlaydı. Yaş ile atak semptomları da değişkenlik göstermekteydi. Yaşı nispeten daha küçük olan hastaların atak sırasında ateş ve peritonitinin olduğunu , daha ileri yaşta olan hastaların ise ataklarda artralji, myalji, artrit kliniğinin olduğunu gördük. FMF gen mutasyonu homozigot olan bireylerin ataklarının daha ağır geçtiğini ve bu hastaların kolşisin tedavisine daha az yanıt verdiğini tespit ettik. Hastalarımızın %80'inde heterozigot , %11,8'inde ise homozigot mutasyon varlığını gördük. En sık mutasyon %39,3 ile M694V idi. İkinci sıklıkla %13 ile E148Q ve 3.sıklıkta ise %8,8 ile M680I mutasyonu mevcuttu. Hastalarımızın %7,9'unda ise MEFV gen mutasyonu tespit edilmemişti. FMF tanı yaşı küçük olan hastalarımızın gen mutasyonu homozigottu ve bu hastalarımızın ailesinde FMF tanısı olan kişi sayısı daha fazlaydı. Hastalarımızın %30,4'ünde FMF'e eşlik eden otoimmün/otoinflamatuvar hastalık mevcuttu. Bu hastalıklardan en sık olanı %65 oranla ankilozan spondilitti. İkinci sıklıkta ise %11,7 görülme oranı ile romatoid artrit. En az eşlik eden hastalıklar ise %0,38 ile multipl skleroz, gut ve psöriatik artrit. Hastalarımızın %8,6'sı kolşisin tedavisine direnç göstermekteydi. Bu hastaların %4,7'si kanakinumab, %3,9'u ise anakinra tedavisi almaktaydı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

FMF hastalarını geniş çapta incelediğimiz bu çalışmamızda FMF hastalarının atak halinde en sık semptomlarının artralji, myalji, ve karın ağrısı olduğunu bulduk. Ataklarına ateşin eşlik ettiği hastalarda genelde karın ağrısı da mevcut idi. Fakat ateşsiz atakları olan hastalar genelde karın ağrısından ziyade kas eklem ağrısından şikayetçi idi.

Hastalarımızın atak durumundaki semptomları cinsiyetlerine göre de farklılık göstermekteydi. Kadın hastaların ataklarında genelde karın ağrısı olmakta iken erkek hastalarda karın ağrısı o kadar çok değildi. Bu durum regl dönemlerinin karın ağrısı ile seyir eden FMF ataklarına neden olabileceği fikrini destekler nitelikteydi.

Hastaların yaşına göre atak klinikleri de değişkenlik göstermekteydi. İleri yaşta olan hastaların atakları genelde kas eklem ağrısı şikâyeti ile olmaktadır, fakat daha genç yaşta hastaların atak halinde karın ağrısı ve ateş şikayeti daha sık olmaktadır. Hastanemizdeki FMF hastalarının cinsiyeti de tıpkı çoğu araştırmada da olduğu gibi kadın hasta idi. Hastalarımızın MEFV mutasyonuna baktığımızda literatür ile benzer sonuçlar elde ettik. En sık görülen gen mutasyonu M694V, M680I ve E148 Q idi. Ailesinde FMF olan kişi sayısı homozigot mutasyonu olan hastalarda daha fazla idi. Hastaların klinik tablosu ve MEFV gen mutasyonu arasındaki ilişkiyi de inceledik. Homozigot mutasyonu olan hastaların klinik olarak heterozigot hastalara göre daha ağır seyir ettiğini teyit ettik. Heterozigot mutasyona sahip olan hastalar da kolşisin tedavisine homozigot hastalara göre daha iyi yanıt vermektedir.

Hastalarımızın klinik olarak yapılan bu incelemeleri literatür ile benzer geldi. Bu durum FMF tanısı alan hastalara klinik tablosuna göre hastalık gidişatı ile ilgili ön bilgi vermeye ve alınabilecek önlemlerin daha erken dönemde alınmasına katkı sağlamaktadır.

FMF tedavisi için hastalarımızda ilk sırada tercih edilen ilaç kolşisindi. Fakat kolşisin tedavisine direnç gösteren hasta yüzdemiz 8,6'dıydı (Toplam 68 hasta). Bu

hastalarımıza anakinra veya kanakinumab tedavisi verilmekteydi. Hastalarımızın bu tedavilerden fayda gördüğünü saptadık.

FMF' e eşlik eden hastalıklara baktığımızda ise otoimmün/otoinflamatuvar nedenli birçok hastalığın FMF'e eşlik ettiğini gördük. En sık eşlik eden hastalık ankilozan spondilit idi. İkinci sıklıkla roamtoid artrit görülmekteydi. Multiple skleroz, ülseratif kolit gibi romatolojik olmayan hastalıkların da FMF' e eşlik edebildiğini gördük. Bu durum herhangi bir otoimmün hastalığa etkin tedavi verilmesine rağmen istenilen cevap alınamadığı zaman semptomlara göre ayırıcı tanı yapılarak diğer otoimmün hastalıkların da araştırılması gerektiğini göstermektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. J Res Med Sci [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 18];22(1). Available from: /pmc/articles/PMC5390538/
2. Battal F, Silan F, Topaloğlu N, Aylanç H, Yildirim S, Köksal Binnetoğlu F, et al. The MEFV gene pathogenic variants and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in the Çanakkale population. Balkan J Med Genet [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jan 18];19(2):23–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28289585/>
3. Yalçinkaya F, Çakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 18];39(1):67–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10662876/>
4. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan Ü, Askeri Tıp Fakültesi G, Hekimliği Anabilim Dalı A, Gastroenteroloji Bilim Dalı H, et al. Birinci Basamakta Ailevi Akdeniz Ateşine Genel Yaklaşım. Konuralp Tıp Derg [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2022 Jan 18];5(2):75–80. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktd/issue/10300/126371>
5. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jan 18];36(8):1707–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624931/>
6. 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 [Internet]. 2020

- Jan 1 [cited 2022 Jan 18];40(1):41–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392498/>
7. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HE. Comorbidities and phenotype–genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 18];41(1):113–20. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-020-04592-7>
 8. 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* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jan 18];40(1):29–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522233/>
 9. Cakrca G, Çelik MM. Lipid profile and atherogenic indices and their association with platelet indices in familial Mediterranean fever. *Turk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Dec 11];46(3):184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664424/>
 10. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2021 Dec 11];84(1):1–11. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643295/>
 11. Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children: ORIGINAL ARTICLE. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Dec 11];45(11):641–5. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845843/>
 12. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management

- [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. *Front Immunol*; 2017 [cited 2021 Dec 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386255/>
13. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hecpidin: From discovery to differential diagnosis. *Haematologica* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Dec 11];93(1):90–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166790/>
 14. Onen F. Familial Mediterranean fever [Internet]. Vol. 26, *Rheumatology International*. *Rheumatol Int*; 2006 [cited 2021 Dec 11]. p. 489–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283319/>
 15. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial mediterranean fever: Current perspectives [Internet]. Vol. 9, *Journal of Inflammation Research*. Dove Press; 2016 [cited 2021 Dec 11]. p. 13–20. Available from: [/pmc/articles/PMC4803250/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803250/)
 16. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan Ü, Askeri Tıp Fakültesi G, Hekimliği Anabilim Dalı A, Gastroenteroloji Bilim Dalı H, et al. Sarı O ve ark. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(2):75-80 75 DERLEME [Internet]. [cited 2021 Dec 11]. Available from: www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr
 17. Tıp Fakültesi İ, Sağlık ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ç. ÇOCUKLARDA PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI Emin ÜNÜVAR. 2010;24(2):164–7.
 18. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2014 Mar 7 [cited 2021 Dec 11];1(1):21–33. Available from: [/pmc/articles/PMC5042258/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042258/)
 19. Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi. *Türkiye Klin Rheumatol - Spec Top* [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 11];10(1):8–12. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-ailesel-akdeniz-atesinin-patogenezi-77494.html>
 20. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, et al. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of

- oxidative stress and inflammatory diseases [Internet]. Vol. 4, Redox Biology. Redox Biol; 2015 [cited 2021 Dec 11]. p. 296–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625584/>
21. Eviatar T, Zaks N, Kukuy O, Livneh A, Lidar M. PW01-010 – The effect of pregnancy on disease course in FMF. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Dec 11];11(S1):A63. Available from: [/pmc/articles/PMC3952437/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625584/)
 22. Shohat M, Halpern GJ. Familial mediterranean fever-a review [Internet]. Vol. 13, *Genetics in Medicine*. Genet Med; 2011 [cited 2021 Dec 11]. p. 487–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358337/>
 23. Abdel Halim MM, Al-Otaibi T, Donia F, Gheith O, Asif P, Nawas M, et al. Protracted febrile myalgia syndrome in a kidney transplant recipient with familial Mediterranean fever. *Exp Clin Transplant* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 11];13(2):188–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24650330/>
 24. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment [Internet]. Vol. 24, *Ocular Immunology and Inflammation*. Ocul Immunol Inflamm; 2016 [cited 2021 Dec 11]. p. 422–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760918/>
 25. Breuer GS, Taurog JD. Erysipelas-like erythema in a patient with familial mediterranean fever [Internet]. Vol. 41, *Journal of Rheumatology*. J Rheumatol; 2014 [cited 2021 Dec 11]. p. 2271–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362709/>
 26. Çobankara V, Balkarlı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AA, Veli Çobankara Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları DA. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Derg* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2021 Dec 11];(2):86–98. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/patd/392715>
 27. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set

- of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 11];48(4):395–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193696/>
28. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di Lenarda A, Gattorno M, Lopalco G, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism [Internet]. Vol. 13, *Internal and Emergency Medicine*. *Intern Emerg Med*; 2018 [cited 2021 Dec 11]. p. 475–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29633070/>
 29. Tarantino G, Esposito S, Andreozzi L, Bracci B, D’Errico F, Rigante D. Lung involvement in children with hereditary autoinflammatory disorders [Internet]. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2016 [cited 2021 Dec 11]. Available from: </pmc/articles/PMC5187911/>
 30. Kucuk A, Gezer IA Ibayra., Ucar R, Karahan AY avu. Familial Mediterranean Fever [Internet]. Vol. 57, *Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové*. *Acta Medica (Hradec Kralove)*; 2014 [cited 2021 Dec 11]. p. 97–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649364/>
 31. Koyfman A, Lovallo E, Hazen MM, Chiang VW. A taste of periodic fever syndromes. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Dec 11];29(7):842–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23823268/>
 32. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever [Internet]. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. *Autoimmun Rev*; 2014 [cited 2021 Dec 11]. p. 388–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424166/>
 33. Coşkunpınar E, Özvarnalı A, Çefle K, Palanduz A, Gül A, Öztürk D, et al. Molecular diagnosis experience in familial mediterranean fever: The most

- frequent mutations in the MEFV gene. *Haseki Tip Bul.* 2018;56(1):42–9.
34. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever-An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2016 Jul 3 [cited 2021 Dec 11];24(4):422–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760918/>
 35. Acar EM, Şaş S. Ailesel Akdeniz Ateşi Atağına Eşlik Eden Erizipel Benzeri Eritem. *Dicle Tıp Derg* [Internet]. 2017 Mar 17 [cited 2021 Dec 11];44(1):115–115. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/dicletip/298593>
 36. (PDF) Olgu Sunumu / Case Report Nefrotik Sendrom İle Başvuran Aktif Akciğer Tüberkülozuna Sekonder Renal Amiloidoz Renal Amyloidosis Secondary To Active Pulmonary Tuberculosis Presenting With Nephrotic Syndrome [Internet]. [cited 2021 Dec 11]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/304024859_Olgu_Sunumu_Case_Report_Nefrotik_Sendrom_Ile_Basvuran_Aktif_Akciger_Tuberkulozuna_Sekonder_Renal_Amiloidoz_Renal_Amyloidosis_Secondary_To_Active_Pulmonary_Tuberculosis_Presenting_With_Nephrotic_Syndro
 37. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always “fever”: From clinical presentation to “treat to target” [Internet]. Vol. 46, *Italian Journal of Pediatrics*. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2021 Dec 24]. p. 1–5. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0766-z>
 38. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1974 [cited 2021 Dec 24];81(6):792–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4611296/>
 39. 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 [Internet]. Vol. 4,

- Current Drug Targets: Inflammation and Allergy. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*; 2005 [cited 2021 Dec 24]. p. 117–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15720245/>
40. SE G. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* [Internet]. 1972 Dec 21 [cited 2021 Dec 24];287(25):1302–1302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4636899/>
41. 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* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 24];95(1):89–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867542/>
42. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. [Internet]. Vol. 4, Current rheumatology reports. *Curr Rheumatol Rep*; 2002 [cited 2021 Dec 24]. p. 252–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010611/>
43. Portincasa P. Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare. *Curr Med Chem* [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2021 Dec 24];23(1):60–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26572612/>
44. 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* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Dec 24];75(4):644–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802180/>
45. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments [Internet]. Vol. 47, Seminars in Arthritis and Rheumatism. *Semin Arthritis Rheum*; 2017 [cited 2021 Dec 24]. p. 115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413100/>
46. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johnson A, Barron KS, et al.

The effect of riloncept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever. *Biomed Res Int.* 2014;2014.

47. Soriano A, Verecchia E, Afeltra A, Landolfi R, Manna R. IL-1 β biological treatment of familial mediterranean fever. Vol. 45, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2013. p. 117–30.
48. Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. *Clin Immunol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Dec 27];206:23–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394352/>
49. 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 [Internet]. Vol. 70, *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Ann Rheum Dis*; 2011 [cited 2021 Dec 27]. p. 1347–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345814/>
50. 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* [Internet]. 2015 Sep 4 [cited 2021 Dec 27];17(1). Available from: </pmc/articles/PMC4559892/>
51. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2021 Dec 27];13(5):393–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28362189/>
52. Çeliker R. ANKİLOZAN SPONDİLİT: KLİNİK ÖZELLİKLERİ. 2000;15.
53. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 6, *Nature Reviews Rheumatology*. *Nat Rev Rheumatol*; 2010 [cited 2021 Dec 12]. p. 399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517295/>

54. Pham T. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: What's new? [Internet]. Vol. 75, Joint Bone Spine. Joint Bone Spine; 2008 [cited 2021 Dec 12]. p. 656–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19036625/>
55. Baykara RA, Tuzcu A, Omma A, Acet GK, Dogan E, Aydin A, et al. Evaluation of serum thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis by a novel method. North Clin Istanbul [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 12];6(4):348–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909379/>
56. Rheumatology, 2-Volume Set - 7th Edition [Internet]. [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/rheumatology-2-volume-set/hochberg/978-0-7020-6865-2>
57. Amor B, Silva Santos R, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. J Rheumatol [Internet]. 1994 Oct 1 [cited 2021 Dec 12];21(10):1883–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7837155>
58. Faruk Ö, Aydenýz A. SPONDÝLOARTROPATÝLERÝN TEMEL ÖZELLÝKLERÝ VE AYIRICI TANI VE TEDAVÝSÝNÝN GENEL KRÝTERLERÝ. ADÜ Týp Fakóltesi Derg. 2001;2(2):31–5.
59. Zochling J, Braun J, van der Heijde D. Assessments in ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 20, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol; 2006 [cited 2021 Dec 12]. p. 521–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16777580/>
60. Østergaard M, Lambert RG w. Imaging in ankylosing spondylitis. Ther Adv Musculoskelet Dis [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 12];4(4):301–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22859929/>
61. Karataş A, Öz B, Akar ZA, Dönder E, Koca SS, Üniversitesi F, et al. Aksiyel Spondilartritlerin Tanı ve Tedavisi. [cited 2022 Mar 6]; Available from: <http://www.fusabil.org>

62. Ankilozan Spondilit VE TEDAVİSİ. [cited 2021 Dec 12]; Available from: www.romatoloji.orgwww.facebook.com/TurkiyeRomatolojiDerneği
63. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. In: The Lancet [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2021 Dec 12]. p. 1094–108. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673610608264/fulltext>
64. Karmakar S, Kay J, Gravalles EM. Bone Damage in rheumatoid arthritis: Mechanistic insights and approaches to prevention [Internet]. Vol. 36, Rheumatic Disease Clinics of North America. NIH Public Access; 2010 [cited 2021 Dec 12]. p. 385–404. Available from: [/pmc/articles/PMC2905601/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2905601/)
65. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 389, The Lancet. Lancet; 2017 [cited 2021 Dec 12]. p. 2328–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612747/>
66. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 4, Arthritis research. Arthritis Res; 2002 [cited 2021 Dec 12]. p. S265–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110146/>
67. Das S, Padhan P. An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management [Internet]. Vol. 8, Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2017 [cited 2021 Dec 12]. p. 81–6. Available from: [/pmc/articles/PMC5642136/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312136/)
68. Yusuf Y, Yıldırım R, Yazıcı Y, Tarihi G. Romatoid artritte erken tedavi Early treatment in rheumatoid arthritis Derleme / Review. 2012 [cited 2021 Dec 12];4(2):59–67. Available from: www.raeddergisi.org
69. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. J Chronic Dis [Internet]. 1955 [cited 2021 Dec 13];1(1):12–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13233308/>

70. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden [Internet]. Vol. 15, *Lupus. Lupus*; 2006 [cited 2021 Dec 13]. p. 308–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16761508/>
71. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 24, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol*; 2010 [cited 2021 Dec 13]. p. 841–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21665130/>
72. Schur PH. Review: Genetics of systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 4, *Lupus. Lupus*; 1995 [cited 2021 Dec 13]. p. 425–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8749564/>
73. Hahn BH, Ebling F, Singh RR, Singh RP, Karpouzas G, La Cava A. Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. *Ann N Y Acad Sci*; 2005 [cited 2021 Dec 13]. p. 433–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126985/>
74. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* [Internet]. 2018 May 17 [cited 2021 Dec 13];9(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29868033/>
75. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 358, *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*; 2008 [cited 2021 Dec 13]. p. 929–39. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra071297>
76. Tsokos GC. Mechanisms of disease: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Nov 30 [cited 2021 Dec 13];365(22):2110–2112. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1100359>
77. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhuiya M, Costenbader KH.

- Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 31, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol; 2017 [cited 2021 Dec 13]. p. 306–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224673/>
78. Grossman JM. Lupus arthritis [Internet]. Vol. 23, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol; 2009 [cited 2021 Dec 13]. p. 495–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591780/>
79. Grönhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E, Nyberg F. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. Lupus [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 13];19(10):1187–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501526/>
80. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update [Internet]. Vol. 82, Journal of Autoimmunity. J Autoimmun; 2017 [cited 2021 Dec 13]. p. 1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606749/>
81. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Vol. 40, Rheumatic Disease Clinics of North America. Rheum Dis Clin North Am; 2014 [cited 2021 Dec 13]. p. 51–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268009/>
82. Kamen DL, Strange C. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Vol. 31, Clinics in Chest Medicine. Clin Chest Med; 2010 [cited 2021 Dec 13]. p. 479–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692540/>
83. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Dec 13];49(12):2243–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20823093/>

84. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2011 [cited 2021 Dec 13];13(4):291–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21503695/>
85. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Dec 13];12(7):784–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462431/>
86. Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 32, *Current Opinion in Rheumatology*. *Curr Opin Rheumatol*; 2020 [cited 2021 Dec 13]. p. 152–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895125/>
87. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis [Internet]. Vol. 6, *Nature Reviews Disease Primers*. *Nat Rev Dis Primers*; 2020 [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974366/>
88. De Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: An overview of recent findings. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1).
89. Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvardsothy S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Dec 13];20(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26471017/>
90. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Vol. 44, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. *Rheum Dis Clin North Am*; 2018 [cited 2021 Dec 13]. p. 165–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149925/>
91. Cunningham ET, Tabbara KF, Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and

- the Eye [Internet]. Vol. 26, Ocular Immunology and Inflammation. Taylor & Francis; 2018 [cited 2021 Dec 13]. p. 1143–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09273948.2018.1539589>
92. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Mar 6];71(9):1400. Available from: </pmc/articles/PMC6827566/>
93. Kiriakidou M, Ching CL. In the clinic® systemic lupus erythematosus [Internet]. Vol. 172, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2020 [cited 2021 Dec 13]. p. ITC82–96. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/AITC202006020>
94. Ghanem RC, Han KY, Rojas J, Ozturk O, Kim DJ, Jain S, et al. Semaphorin 7A promotes angiogenesis in an experimental corneal neovascularization model. *Curr Eye Res* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Dec 13];36(11):989–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21999225/>
95. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: A multicentre survey [Internet]. Vol. 162, *European Journal of Pediatrics*. *Eur J Pediatr*; 2003 [cited 2021 Dec 13]. p. 661–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12898241/>
96. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: Current and emergent aetiopathogenic concepts [Internet]. Vol. 44, *Rheumatology*. Oxford Academic; 2005 [cited 2021 Dec 13]. p. 1354–67. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/44/11/1354/2899152>
97. Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette CE, Caturegli P. Sjögren syndrome: Advances in the pathogenesis from animal models. *J Autoimmun* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Dec 14];33(3–4):190–6. Available from: </pmc/articles/PMC3439154/>
98. Lee SJ, Oh HJ, Choi BY, Jang YJ, Lee JY, Park JK, et al. Serum 25-hydroxyvitamin

- D3 and BAFF levels are associated with disease activity in primary Sjogren's syndrome. *J Immunol Res* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 14];2016:5781070. Available from: <https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/serum-25-hydroxyvitamin-d3-and-baff-levels-are-associated-with-di>
99. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary sjögren's syndrome: Beyond exocrine glands [Internet]. Vol. 69, *Reumatismo*. *Reumatismo*; 2017 [cited 2021 Dec 14]. p. 93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933131/>
100. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: Analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatol (United Kingdom)* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Dec 14];53(2):321–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162151/>
101. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 15];278(2):185–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582881/>
102. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2002 [cited 2021 Dec 15];81(4):281–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169883/>
103. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Dec 15];67(9):2427–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109563/>

104. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SCG, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2021 Dec 15];106(4):803–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10201606/>
105. Wicheta S, Van der Groen T, Faquin WC, August M. Minor Salivary Gland Biopsy—An Important Contributor to the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Dec 15];75(12):2573–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648912/>
106. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren’s syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group [Internet]. Vol. 61, *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Ann Rheum Dis*; 2002 [cited 2021 Dec 15]. p. 554–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006334/>
107. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG, et al. Novel aspects of Sjögren’s syndrome in 2012 [Internet]. Vol. 11, *BMC Medicine*. *BioMed Central*; 2013 [cited 2021 Dec 15]. p. 1–18. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-93>
108. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren’s Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Dec 15];69(4):517–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390247/>
109. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* [Internet]. 1972 [cited 2021 Dec 15];52(2):148–59. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4621694/>

110. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) [Internet]. Vol. 6, Autoimmunity Reviews. *Autoimmun Rev*; 2006 [cited 2021 Dec 15]. p. 1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110308/>
111. Bodolay E, Szegedi G. Undifferentiated connective tissue disease. Vol. 150, *Orvosi Hetilap*. Akademiai Kiado Rt.; 2009. p. 867–72.
112. Marwa K, Anjum F. Undifferentiated Connective Tissue Disease. *StatPearls* [Internet]. 2021 Aug 14 [cited 2021 Dec 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572061/>
113. O’Connell DJ, Bennett RM. Mixed connective tissue disease: clinical and radiological aspects of 20 cases. *Br J Radiol* [Internet]. 1977 [cited 2021 Dec 15];50(597):620–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/901973/>
114. Fujita Y, Fujii T, Nakashima R, Tanaka M, Mimori T. Aseptic meningitis in mixed connective tissue disease: Cytokine and anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluids from two different cases. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 Dec 23];18(2):184–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18283524/>
115. Ruuska P, Hameenkorpi R, Forsberg S, Julkunen H, Makitalo R, Ilonen J, et al. Differences in HLA antigens between patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1992 [cited 2021 Dec 23];51(1):52–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1540038/>
116. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease [Internet]. Vol. 31, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. *Rheum Dis Clin North Am*; 2005 [cited 2021 Dec 23]. p. 451–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084318/>

117. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease [Internet]. Vol. 31, Rheumatic Disease Clinics of North America. Rheum Dis Clin North Am; 2005 [cited 2021 Dec 23]. p. 535–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084324/>
118. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Respir Med [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 23];103(6):854–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201182/>
119. Kim P, Grossman JM. Treatment of mixed connective tissue disease [Internet]. Vol. 31, Rheumatic Disease Clinics of North America. Rheum Dis Clin North Am; 2005 [cited 2021 Dec 23]. p. 549–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084325/>
120. Végh J, Soós G, Csipő I, Demeter N, Ben T, Dezső B, et al. Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: Successful treatment with Iloprost. Rheumatol Int [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Dec 23];26(3):264–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16010558/>
121. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: Why is this curable disease so seldom cured? [Internet]. Vol. 71, Annals of the Rheumatic Diseases. Ann Rheum Dis; 2012 [cited 2021 Dec 23]. p. 1765–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863577/>
122. Singh JA. Challenges faced by patients in gout treatment: A qualitative study. J Clin Rheumatol [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 23];20(3):172–4. Available from: [/pmc/articles/PMC4169366/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/251169366/)
123. Hollis-Moffatt JE, Xu X, Dalbeth N, Merriman ME, Topless R, Waddell C, et al. Role of the urate transporter SLC2A9 gene in susceptibility to gout in New Zealand Māori, Pacific Island, and Caucasian case-control sample sets. Arthritis Rheum [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Dec 23];60(11):3485–92.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19877038/>

124. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Saag KG. Gout epidemiology: Results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Feb [cited 2021 Dec 23];64(2):267–72. Available from: </pmc/articles/PMC1755343/>
125. Oliviero F, Scanu A. How factors involved in the resolution of crystal-induced inflammation target IL-1 β [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA; 2017 [cited 2021 Dec 23]. p. 164. Available from: </pmc/articles/PMC5368178/>
126. Torres R, Macdonald L, Croll SD, Reinhardt J, Dore A, Stevens S, et al. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 Dec 23];68(10):1602–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528034/>
127. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Dec 23];65(10):1301–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16707533/>
128. Yokose C, Chen M, Berhanu A, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Gout and Osteoarthritis: Associations, Pathophysiology, and Therapeutic Implications [Internet]. Vol. 18, *Current Rheumatology Reports*. Curr Rheumatol Rep; 2016 [cited 2021 Dec 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686950/>
129. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care

- population. *J Rheumatol* [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 23];31(8):1582–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290739/>
130. Richette P, Bardin T. Gout [Internet]. Vol. 375, *The Lancet*. Lancet; 2010 [cited 2021 Dec 23]. p. 318–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692116/>
131. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Dec 23];72(6):744–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391934/>
132. Dönmez S. Psöriatik artritli hastalarda eklem tutulum tipleri ve klinik özellikler. 2012 [cited 2021 Dec 23]; Available from: <http://dspace.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/1176>
133. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, Mchugh NJ. Psoriatic arthritis: Outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Rheumatology* [Internet]. 1994 Sep [cited 2021 Dec 23];33(9):834–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8081668/>
134. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: A marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Feb [cited 2021 Dec 23];64(2):188–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271771/>
135. Bruce IN, Silman AJ. The aetiology of psoriatic arthritis [Internet]. Vol. 40, *Rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*; 2001 [cited 2021 Dec 23]. p. 363–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11312371/>
136. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update [Internet]. Vol. 21, *Current Opinion in Rheumatology*. *Curr Opin Rheumatol*; 2009 [cited 2021 Dec 23]. p. 348–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19461518/>

137. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: Results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Dec 23];144(2):200–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18283176/>
138. Wellek A, Korsukewitz C, Bach JP, Schock S, Eienbröcker C, Seitz F, et al. Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2011 [cited 2021 Dec 24];17(9):1060–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561958/>
139. Daroff RB. *Bradley's Neurology in clinical practice* 7th edition [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 24]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/bradleys-neurology-in-clinical-practice-2-volume-set/daroff/978-0-323-28783-8>
140. RW O. The history of a disease. *J Roy Soc Med* [Internet]. 2005 [cited 2021 Dec 24];98(6):289. Available from: </pmc/articles/PMC1142241/>
141. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 7. Progressvie-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: A re-evaluation. *Brain* [Internet]. 1999 Oct [cited 2021 Dec 24];122(10):1941–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10506095/>
142. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions [Internet]. Vol. 83, *Neurology*. *Neurology*; 2014 [cited 2021 Dec 24]. p. 278–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24871874/>
143. Colligan E, Metzler A, Tiryaki E. Shared decision-making in multiple sclerosis [Internet]. Vol. 23, *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017 [cited 2021 Dec 24]. p. 185–90. Available from:

[https://www.mymsteam.com/resources/ms-treatment-how-is-effectiveness-measured?utm_source=google&utm_medium=ppc&utm_campaign=tc_ms_switching-treatments_novartis&utm_content=treatment-effectiveness&utm_source=google&utm_term=multiple sclerosis treatment&utm](https://www.mymsteam.com/resources/ms-treatment-how-is-effectiveness-measured?utm_source=google&utm_medium=ppc&utm_campaign=tc_ms_switching-treatments_novartis&utm_content=treatment-effectiveness&utm_source=google&utm_term=multiple%20sclerosis%20treatment&utm)

144. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM, Montalban X, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis [Internet]. Vol. 56, *Annals of Neurology*. *Ann Neurol*; 2004 [cited 2021 Dec 24]. p. 273–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15293279/>
145. European multiple sclerosis platform - We help people living with MS [Internet]. [cited 2021 Dec 24]. Available from: https://emsp.org/?gclid=EAIaIQobChMIjf7_zPf79AIVkACLCh07hQDIEAAYiAAEgLU1vD_BwE
146. EMSP. European Multiple Sclerosis Platform [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 24]. Available from: <https://donate.emsp.org/try-donation>
147. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis [Internet]. Vol. 9, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. *Ther Clin Risk Manag*; 2013 [cited 2021 Dec 24]. p. 177–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23761970/>
148. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: A review. *Clin Ther* [Internet]. 2006 Apr [cited 2021 Dec 24];28(4):461–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750460/>
149. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Key clinical trial results and considerations for use [Internet]. Vol. 8, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. *Ther Adv Neurol Disord*; 2015 [cited 2021 Dec 24]. p. 31–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584072/>

150. Pawate S, Bagnato F. Newer agents in the treatment of multiple sclerosis [Internet]. Vol. 19, Neurologist. Neurologist; 2015 [cited 2021 Dec 24]. p. 104–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888198/>
151. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis [Internet]. Vol. 389, The Lancet. Lancet; 2017 [cited 2021 Dec 24]. p. 1756–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914657/>
152. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Dec 24];15(6):857–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856364/>
153. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1988 [cited 2021 Dec 24];23(9):1147–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3247593/>
154. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic Diagnoses in Ulcerative Colitis: An Epidemiological Study. Am J Gastroenterol [Internet]. 1990 [cited 2021 Dec 24];85(6):711–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2353691/>
155. Caradonna L, Amati L, Lella P, Jirillo E, Caccavo D. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol [Internet]. 2000 Jun [cited 2021 Dec 24];95(6):1495–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10894586/>
156. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 24];133(5):1670–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983810/>
157. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in

- reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases [Internet]. Vol. 53, Rheumatology (United Kingdom). Rheumatology (Oxford); 2014 [cited 2021 Dec 24]. p. 213–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946436/>
158. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial Mediterranean fever in Arabs. *Lancet*. 2006;367(9515):1016–24.
159. Demir AK, Deveci H, Özmen ZC, Kefeli A, Şahin Ş, Taşliyurt T, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik Özellikleri ve Sistemik Hastalıklarla İlişkisi. *Firat Med J* [Internet]. 2020;25(1):18–22. Available from: https://app.trdizin.gov.tr/dokuman-goruntule?ext=pdf&path=CrnWZGRsXTjRjLjWxD978OSUAL2jXitizhVYmCxNvH4kYgb71WX3guyRfmDZu4H6uBT4F2bpwLQjLrrTfiWW_saP8_LSTT5Ybe2BJZVsFY-Zfutpw0JxkT_c05eMIQVCN6GaQdKizHLGrGFSXKj35bQsXRrtM97C8W8bkYYGUi-4__wxrY3TyayaCP7x_QHUFXLzF
160. Sule N, Bilge Y, Bodakçı E, Bilge U, Kasifoglu T. Gender is not a Prognostic Factor for Familial Mediterranean Fever Ailevi Akdeniz Ateşinde Cinsiyetin Prognoza Etkisi Yoktur. *Ankara Med J*. 2019;19(4):716–37.
161. Filiz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında GGT düzeyleri ve nabız dalga hızı ölçümü ile arteriyel sertlik ilişkisinin değerlendirilmesi. 2012 Aug 6 [cited 2022 Jan 3]; Available from: <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/585507>
162. Erden A, Batu ED, Seyhoğlu E, Sari A, Sönmez HE, Armagan B, et al. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2022 Jan 4];123(1):57. Available from: [/pmc/articles/PMC5901469/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/301469/)
163. Çiler ERDAĞ G, Akin Y, Ağzikuru T, Yaver R, Sadikoğlu S, Vitrinel A, et al. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI OLGULARIMIZ * CASES WITH FAMILIAL

MEDITERRANEAN FEVER.

164. Yavuz S, Duru NS, Elevli M. Relationship among clinical, laboratory findings, disease severity scores and genetic mutations in patient with familial mediterranean fever. *Haseki Tip Bul.* 2018;56(1):58–64.
165. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S-I. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations [Internet]. 2014. Available from: <http://arthritis-research.com/content/16/5/439>
166. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene* [Internet]. 2017 Aug 30 [cited 2022 Jan 3];626:9–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483595/>
167. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2022 Jan 3];84(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643295/>
168. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 3];50(7):1591. Available from: </pmc/articles/PMC7672358/>
169. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always “fever”: from clinical presentation to “treat to target.” *Ital J Pediatr* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2022 Jan 3];46(1). Available from: </pmc/articles/PMC6961393/>
170. Manna R, Rigante D. Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 3];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205631/>

171. Sönmez HE, Esmeray P, Batu ED, Arıcı ZS, Demir S, Sağ E, et al. Is age associated with disease severity and compliance to treatment in children with familial Mediterranean fever? *Rheumatol Int* [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2022 Jan 4];39(1):83–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30088045/>
172. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 4];50(7):1591. Available from: </pmc/articles/PMC7672358/>
173. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2022 Jan 4];45(6):746–50. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/6/746/1785056>
174. Kisacik B, Akdogan A, Yilmaz G, Karadag O, Yilmaz FM, Koklu S, et al. Serum adenosine deaminase activities during acute attacks and attack-free periods of familial Mediterranean fever. *Eur J Intern Med*. 2009 Jan 1;20(1):44–7.
175. Gül A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Apr 1;30(2):296–303.
176. 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)* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Apr 1];70(7):1090–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23446>
177. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Salman RB, Satis H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2022 Apr 1];38(4):1125–30. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535829/>

178. PAÇ KISAARSLAN A, ÖZDEMİR ÇİÇEK S, ŞAHİN N, TAŞKIN SN, POYRAZOĞLU H, GÜNDÜZ Z, et al. AİLEVİ Akdeniz Ateşi Tanısına Eşlik Eden Hastalıklar: Tek Merke Deneyimi. *Bozok Tıp Derg.* 2020;3:105–10.
179. Brodey PA, Wolff SM. Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever. *Radiology [Internet].* 1975 [cited 2022 Jan 5];114(2):331–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1110999/>
180. Yildiz M, Tune SE, Sahin M, Okudan B, Aydin O, Suslu H, et al. Evaluation of joints using Tc 99m-MDP bone scintigraphy in patients with familial Mediterranean fever: should bone scans be used for diagnosis and follow-up? *Rheumatol Int [Internet].* 2006 Jan [cited 2022 Jan 5];26(3):220–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15690143/>
181. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2013 Jan 28 [cited 2022 Jan 5];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23356447/>
182. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol [Internet].* 2009 [cited 2022 Jan 5];28(1):41–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18795391/>
183. Yazici A, Ozdemir Isik O, Temiz Karadag D, Cefle A. Are there any clinical differences between ankylosing spondylitis patients and familial Mediterranean fever patients with ankylosing spondylitis? *Int J Clin Pract [Internet].* 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 5];75(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757291/>
184. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. The rate and

- significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: A three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int.* 2008;29(1):37–42.
185. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Jan 5];62(10):3059–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20533539/>
186. Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Jan 5];13(5):388–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21695514/>
187. Yılmaz Ö, Kısacık B, Ozkan F, Güven G, Unlü EN, Pehlivan Y, et al. Does enthesopathy relate to M694V gene mutation in patients with Familial Mediterranean fever? *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 5];32(11):1593–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812619/>
188. Mori S, Yonemura K, Migita K. Familial Mediterranean fever occurring in an elderly Japanese woman with recent-onset rheumatoid arthritis. *Intern Med* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 5];52(3):385–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370751/>
189. Sunumu O. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Romatoid Artrit Birlikteliği. 2016;32:14–6.
190. Sarpel T, Başaran S, Akçam FD, Günaştı S, Denli Y. Coexistence of Familial Mediterranean Fever and Rheumatoid Arthritis in A Case. *Arch Rheumatol.* 2010;25(1):044–6.
191. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, et al. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Jt bone spine* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Jan 5];77(1):32–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20031469/>

192. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Brezniak N, Shinar E, Pras M, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2022 Jan 5];64(7):1009–14. Available from: <https://ard.bmj.com/content/64/7/1009>
193. Güler T, Garip Y, Dörtbaşı F, Karcı AA, Çifçi N. Coexistence of familial mediterranean fever and Behçet's disease: A case report. *Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2017;63(2):174–7.
194. Matsuda M, Nakamura A, Tsuchiya S, Yoshida T, Horie S, Ikeda S-I. SHORT COMMUNICATION Coexistence of Familial Mediterranean Fever and Behçet's Disease in a Japanese Patient. [cited 2022 Jan 6]; Available from: <http://www.naika.or.jp/imindex.html>
195. Birlik M, Tunca M, Hizli N, Soytürk M, Yeniçerioglu Y, Özcan MA, et al. Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behçet's disease: A rare occurrence. *Clin Rheumatol* 1998 175 [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 6];17(5):397–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01450901>
196. Mobini M. Familial mediterranean fever in an Iranian patient with behcet disease. *Casp J Intern Med* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 6];2(4):344. Available from: </pmc/articles/PMC3895835/>
197. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Le Quellec A, Picco P, et al. MEFV Mutations in Behçet's Disease. Vol. 358, MUTATION IN BRIEF HUMAN MUTATION Mutation in Brief. 2000.
198. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 6];34(1):56–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15903027/>
199. Bonyadi M, Esmaili M, Jalali H, Somi MH, Ghaffari A, Rafeey M, et al. MEFV

- mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Jan 6];76(5):477–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863562/>
200. Yazici A, Cefle A, Savli H. The frequency of MEFV gene mutations in Behçet's disease and their relation with clinical findings. *Rheumatol Int* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Jan 6];32(10):3025–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901355/>
201. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 6];29(5):286–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805353/>
202. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jan 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16273767/>
203. Erer B, Cosan F, Oku B, Ustek D, Inanc M, Aral O, et al. Modern Rheumatology MEFV gene variations in patients with systemic lupus erythematosus MEFV gene variations in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2014;24(1):93–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=imor>
<http://informahealthcare.com/mor>
204. Ozen S, Bakkaloglu A. C reactive protein: protecting from lupus in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Jan 6];64(5):786–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15834062/>
205. Matsuda M, Kishida D, Tsuchiya-Suzuki A, Fukushima K, Shimojima Y, Yazaki M, et al. Periodic Peritonitis due to Familial Mediterranean Fever in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med*. 2010;49(20):2259–62.
206. Kokubu H, Ida H, Tanaka T, Fujimoto N. Systemic lupus erythematosus with

- familial mediterranean fever: Case report and review of literature. *Acta Derm Venereol*. 2019 Jul 1;99(9):822–3.
207. Yildiz G, Kayataş M, Uygun Y, Timuçin M, Candan F. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever. *Intern Med* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2022 Jan 6];49(8):767–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424368/>
208. Tanaka M, Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Komori A, et al. Coexistence of familial Mediterranean fever and Sjögren’s syndrome in a Japanese patient [3]. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Jan 7];25(5):792. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3223>
209. Aycicek SG. FMF and Sjogren’s Syndrome Overlap in an Elderly Patient: A Rare Coincidence or a Causal Association? *J Geriatr Med Gerontol* • Page. 2018;4(2):46.
210. Kobak S, Kobak AC, Aksu K, Keser G, Oksel F. Coexistence of Sjogren’s syndrome and familial Mediterranean fever. *APLAR J Rheumatol* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2022 Jan 7];10(3):244–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1479-8077.2007.00296.x>
211. Dörtbaş F, Garip Y, Güler T, Karci AA. Coexistence of Familial Mediterranean Fever With Ankylosing Spondylitis and Sjogren’s Syndrome: A Rare Occurrence. *Arch Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 7];31(1):87. Available from: </pmc/articles/PMC5827872/>
212. Sari I, Simsek I, Tunca Y, Kisacik B, Erdem H, Pay S, et al. Is there a relationship between gouty arthritis and Mediterranean fever gene mutations? *Rev Bras Reumatol (English Ed)* [Internet]. 2015;55(4):325–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.10.008>
213. Fujita Y, Asano T, Sato S, Furuya MY, Temmoku J, Matsuoka N, et al. Coexistence of Mixed Connective Tissue Disease and Familial Mediterranean

- Fever in a Japanese Patient. *Intern Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 11];58(15):2235. Available from: </pmc/articles/PMC6709329/>
214. Letters to the Editors. 2016;33:2016.
215. Bodur H, Seçkin Ü, Eser F, Ergül G, Seçkin S. Coexistence of familial Mediterranean fever and psoriasis in a patient with seronegative spondyloarthropathy. *Rheumatol Int* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Jan 11];29(1):107–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18500460/>
216. Akman-Demir G, Gul A, Gurol E, Ozdogan H, Bahar S, Emre A, et al. ORIGINAL COMMUNICATION Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *J Neurol*. 2006;253:928–34.
217. Topçuoğlu MA, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *J Neurol* 1997 2448 [Internet]. 1997 [cited 2022 Jan 12];244(8):510–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004150050134>
218. Shinar Y, Livneh A, Villa Y, Pinhasov A, Zeitoun I, Kogan A, et al. Common mutations in the familial Mediterranean fever gene associate with rapid progression to disability in non-Ashkenazi Jewish multiple sclerosis patients. *Genes Immun* [Internet]. 2003 Apr [cited 2022 Jan 12];4(3):197–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700594/>
219. Terzi M, Taskın E, Akdemir NU, Bağcı H, Onar M. *International Journal of Neuroscience* The relationship between familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and clinical and radiologic parameters in multiple sclerosis patients. 2014; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ines20>
220. OZKAN A, KOSAR S, ULUDAG A, HAZINEDAROGLU M, KARAMAN HİO. CONCURRENT DEMYELINIZING CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN

A CASE OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER WITH THE M694V MUTATION.

East J Med [Internet]. 2015 Mar 23 [cited 2022 Jan 12];19(4):198–201.

Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ejm/issue/5370/72764>

221. Kaly L, Rozenbaum M, Rimar D, Slobodin G, Boulman N, Awisat A, et al. Ulcerative Colitis and Familial Mediterranean Fever: Can Anakinra Treat Both? ACG Case Reports J [Internet]. 2019 Jul 29 [cited 2022 Jan 13];6(7):e00143. Available from: </pmc/articles/PMC6722364/>
222. Beşer ÖF, Çokuğraş FÇ, Kutlu T, Erginöz E, Gülcü D, Kasapçopur Ö, et al. Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease. Turkish Arch Pediatr Pediatr Arşivi [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Jan 13];49(3):198. Available from: </pmc/articles/PMC4462301/>
223. Sag E, Demir F, Ercin ME, Kalyoncu M, Cakir M. Neonatal ulcerative colitis associated with Familial Mediterranean fever: a case report. Rheumatol Int [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jan 13];38(1):137–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027576/>