



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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA AMİLOİDOZ İLE
ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgi GÜR

Antalya, 2022



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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA AMİLOİDOZ İLE
ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgi GÜR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Funda ERBASAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez çalışmamın her aşamasında birikimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Funda ERBASAN'A

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarıma ve asistanlığım süresince birlikte birçok güzel hatırayı paylaştığım tüm eşkıdemlerime,

Hayatım boyunca beni hep destekleyen, her anımda yanımda olan, hayatım boyunca bir an dahi eksikliğini hissetmediğim, bugünlere gelmemi sağlayan değerli aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Sevgi GÜR

ANTALYA, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Tarihçe.....	3
2.1.3.Epidemiyoloji.....	4
2.1.4.PatogeneZ.....	4
2.1.5.Genetik.....	6
2.1.6.Klinik.....	8
2.1.6.1.Ateş.....	8
2.1.6.2.Karın Ağrısı.....	8
2.1.6.3.Akciğer bulguları.....	9
2.1.6.4. Kardiyak tutulum.....	9
2.1.6.5.Eklem ve Kas Bulguları.....	10
2.1.6.6. Cilt Bulguları.....	10
2.1.6.7. Göz bulguları.....	11
2.1.6.8. Nörolojik tutulum.....	11
2.1.6.9.Karaciğer ve Dalak tutulumu.....	11
2.1.6.10.Genitoüriner Sistem bulguları.....	12
2.1.6.11.Renal bulgular.....	12
2.1.6.12.Vaskülit.....	12
2.1.6.13. Gebelik ve İnfertilite.....	12
2.2.Laboratuvar Bulguları.....	13
2.3. Tanı.....	13
2.3.1.Klinik Tanı.....	13
2.3.2.Genetik Tanı.....	16
2.4.Ayırıcı Tanı.....	17
2.5. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	18
2.6.Tedavi.....	19
2.6.1.Kolşisin.....	19
2.6.2.İnterlökin-1 İnhibitörleri.....	20
2.7.Amiloidoz.....	21
2.8.Romatolojik ve Otoinflamatuvar Hastalıklarda Kardiyovasküler Tutulum.....	22
2.8.1.AAA hastalarında kardiyovasküler komorbiditeler.....	22
2.8.1.1.Perikardit ve Perikardiyal Tamponad.....	22

2.8.1.2.İnflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu	23
2.8.1.3.Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı	24
2.8.1.4.Tromboz.....	26
2.8.1.5.Vaskülit.....	26
2.8.1.6.Kardiyomiyopati.....	26
2.8.1.7.Kardiyak Otonomik Disfonksiyon ve İleti Bozuklukları.....	26
2.8.1.8.Nadir Kardiyak Belirtiler.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1.İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	48
6.ÖZET.....	53
7.ABSTRACT.....	54
8.KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR

AAA: AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

ADMA :ASİMETRİK DİMETİK ARJİNİN

AFR : AKUT FAZ REAKTANI

APSGN:AKUT POSTSTREPTOKOKSİK GLOMERULONEFRİT

ARA : AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

BH : BEHÇET HASTALIĞI

BT:BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

CRP : C REAKTİF PROTEİN

EBE : EREZİPEL BENZERİ ERİTEM

EKO : EKOKARDİYOĞRAFİ

ESH : ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

HIDS : HİPER IGD SENDROMU

HPAS : HEREDİTER PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI

HSP : HENOCİ SCHONLEİN PURPURASI

İL-1B : İNTERLÖKİN-1B

KAH : KORONER ARTER HASTALIĞI

MEFV: MEDITERRANEAN FEVER

MR : MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MS:MULTİPLE SKLEROZ

MWS : MUCKLE WELLS SYNDROME

NF-KB : NÜKLEER FAKTÖR-KAPPA B

NSAİİ : NON-STERÖİD ANTİ-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

OR : OTOZOMAL RESESİF

PAN : POLİARTERİTİS NODOSA

PAN : POLİARTERİTİS NODOZA

PYD : PYRİN DOMAİNİ

RA : ROMATOİD ARTRİT

SAA : SERUM AMİLOİD A

SLE : SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

SPA:SPONDİLOARTROPATİ

TNF α : TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA

TRAPS : TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR RESEPTÖRÜ İLE İLİŞKİLİ
PERİYODİK SENDROM

TRAPS: TNF ASSOSIYE PERIODIC SYNDROME

UFM : UZAMIŞ FEBRİL MİYALJİ



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Değişik etnik grup ve ülkelere göre en sık görülen mutasyonlar.....	7
Tablo 2. Tell-Hashomer tanı kriterleri.....	14
Tablo 3. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler	15
Tablo 4. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçınkaya kriterleri	16
Tablo 5. AAA Ayırıcı Tanısı.....	17
Tablo 6. Hastalık Ağırlık Skorlaması.....	18
Tablo 7. AAA hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile eşlik eden hastalıkları.....	30
Tablo 8. AAA hastalarının MEFV gen mutasyonu dağılımı	32
Tablo 9. AAA hastalarının laboratuvar bulguları.....	34
Tablo 10. Amiloidozu olan ve olmayan AAA hastalarının demografik, klinik ve komorbiditelerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 11. Hastaların Amiloidoz Durumuna Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	38
Tablo12. Amiloidoz olan ve olmayan AAA hastalarının MEFV gen mutasyonu dağılımlarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 13. Amiloidoz için SAA, fibrinojen, ESH ve CRP değerlerinin ROC analizi ile elde edilen sınır değerleri.....	41
Tablo 14. AAA hastalarında Amiloidozu öngören değişkenlerin Multivariate Lojistik Regresyon Analizi ile analizi.....	41
Tablo 15. Hastaların Ateroskleroz Durumuna Göre Bazı Demografik, Klinik ve Komorbiditelerine Ait Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 16. Hastaların Ateroskleroz Durumuna Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 17. Hastaların Ateroskleroz Durumuna Göre MEFV Geni Mutasyonu Dağılımlarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 18. Aterosklerozisi predikte eden değişkenlere ait ROC analizi ile elde edilen sınır değer.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pyrin proteinin şematik görünümü	5
Şekil 2.MEFV Geninindeki Mutasyonlar.....	7
Şekil 3 .Enflamasyonun ve kardiyovasküler sistemin şematik mekanizması	23
Şekil 4. Hastaların Kolşisin Kullanım Durumu.....	31
Şekil 5. Hastaların IL-1 İnhibitörü Kullanım Durumu.....	32
Şekil 6. Hastaların MEFV genotip dağılımı.....	33
Şekil 7. Serum Amloid A, Fibrinojen,Sedim ve Crp değerlerine ait ROC eğrileri.....	41
Şekil 8. Ateroskleroz için Serum Amloid A, Fibrinojen,Sedim ve Crp değerlerine ait ROC eğrileri.....	47

1.GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ateş ataklarına peritonit, plevrit, artrit ve erizipel benzeri döküntüler eşlik eder[1]. AAA sıklıkla ataklar şeklinde görülse de hastaların çoğunda ataksız dönemde de inflamasyon devam etmektedir. Ataksız dönemlerde subklinik inflamasyon bulguları olarak yüksek akut faz reaktanları gösterilebilir[2]. Hastalık özellikle Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir[3]. Türkler’de görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 olarak bildirilmiştir[4].

AAA; pyrin proteini kodlayan MEFV (Mediterranean Fever) genindeki mutasyon sonucu oluşur. Pyrin genindeki mutasyon nedeniyle IL-1’in neden olduğu kontrol edilemeyen inflamasyon ortaya çıkar[5]. Hastalığın etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamakla birlikte; MEFV gen mutasyonunun başlattığı proinflamatuvar sürecin hastalığı ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Hastalıkla ilgili yaklaşık 100’ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen 3 mutasyon M694V, E148Q, V726A ‘dır. Türkiye’de AAA Çalışma Grubunun 1090 Türk hasta üzerinde yaptığı çalışmada en sık gen mutasyonunun M694V olduğu belirtilmiştir[6].

Hasta ataklar arasında tamamen normaldir[1]. Hastalığın en önemli komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. Amiloidoz AAA’nın prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur. Amiloidoz özellikle böbrekleri etkilemekte ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir[7]. Kolşisinin tedavide düzenli ve yeterli dozda kullanılmasıyla amiloidozda azalma sağlanmıştır[8]. Kolşisin atak sıklığını ve şiddetini azaltır. Tüm bu nedenlerden dolayı AAA’nın ilk ilacıdır[9].

Serum Amiloid A(SAA) bir akut faz reaktanıdır ve yüksek dansiteli bir apolipoproteindir[10]. C reaktif protein(CRP) karaciğerde sentezlenen ve inflamasyon durumunda 6-8 saatte artan erken inflamasyon belirteci bir proteindir[11]. CRP ve SAA, AAA atağında birlikte yükselmektedir[12]. CRP ve SAA'nın AAA'de ataksız dönemde de hastaların çoğunda arttığı gösterilmiştir[2].

İnflamasyon sonucu oluşan endotelyel disfonksiyon ile intima media tabakasındaki kalınlaşma erken ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir[5,13].

AAA hastalarına kardiyovasküler sistem tutulumu açısından bakıldığında, ileti bozuklukları, ritim anormallikleri, perikardit ve perikardiyal efüzyon gelişebileceği bilinmektedir. Aynı zamanda AAA hastalarında; inflamasyonun aterosklerozu ve karotis intima kalınlığını artırdığı, sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bildirilmiştir[14]. Aterosklerozun temel belirtecinin inflamasyon olduğunu ve AAA gibi inflamasyonun eşlik ettiği romatolojik hastalıklarda artmış kardiyovasküler risk saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur[15,16]. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesine başvuran AAA olan hastalarda SAA düzeyi ile aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1.Tanım

AAA tekrarlayan ataklarla giden otozomal resesif geçişli ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel gibi cilt lezyonlarının eşlik ettiği genetik bir hastalıktır. Ataklar, çoğu zaman 1 ile 4 gün arasında sürmekte olup, atak sırasında lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, artmış fibrinojen, CRP ve SAA düzeyleri bulunur[17].

AAA Herediter periyodik ateş sendromları (HPAS) arasında en sık görülendir. Hastalığın tipik özelliği tekrarlayan ataklarla seyretmesidir[5].

Hastalık daha sık olarak Akdeniz bölgesinde yaşayan toplumlarda görülmekle birlikte, son yıllarda dünyanın değişik bölgelerinden de hastalar tanımlanmaktadır[18]. AAA geni ilk kez 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda bulunmuştur. Bu gen MEFV geni olarak bilinir[19]. Hastalığın etyolojisinde MEFV adı verilen gendeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır[20].

Bu protein ateşle olan ilişkisinden dolayı pyrin olarak adlandırılır. Bu proteinin kendisinin veya aktivitesinin eksikliğinde inflamatuvar süreçlerde supresyon veya inhibisyon yapılamaz. Bu durum da atakların ortaya çıkmasına sebep olur[21].

2.1.2.Tarihçe

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından, tekrarlayan ataklar şeklinde ateş, abdominal ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız hastada tanımlanmıştır[1]. Hastalığın net tanımı ise 1945' te Siegal tarafından 'Benign Paroksizmal Peritonit' olarak yapılmıştır[22]. Ülkemizde ise ilk kez Dr. Abrevaya Marmaralı tarafından 'Garip Bir Karın Sendromu' adıyla 1946 yılında tanımlanmıştır. 1948 yılında ise Riemann hastalığa 'Periyodik Hastalık' ismini vermiştir[23]. 1951 yılında Mamau ve Kattan tarafından hastalığın genetik geçişli olduğu ve amiloidozla ilişkisi gösterilmiştir[24]. 1952'de Fransız Mamou ve

Cattan, hastalığın ilk kez ailesel olduğunu ve nefropatiye neden olabileceğini bildirmiştir[25].

AAA tanımı ise ilk kez 1958 yılında Heler ve Sohar tarafından yapılmış olup 1961 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtım gösterdiği belirlenmiştir[26].

2.1.3.Epidemiyoloji

AAA, Doğu Akdeniz kökenli toplumlarda; özellikle Sefardik Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar arasında yaygındır. Diğer popülasyonlarda nadir görülmekle birlikte Yunanlılar, İtalyanlar, Kübalılar ve Belçikalılarda da tarif edilmiştir. Askenazi olmayan Yahudilerde, AAA prevalansı 1/250 ile 1/500 kişi arasındadır. Türk popülasyonunda ise hastalığın genel prevalansı 1/1073 kişi olarak tahmin edilmektedir[27]. Ancak Orta Anadolu'da 1/395 kişi kadar yüksek bulunmuştur AAA her iki cinsi de benzer oranda etkilemektedir Ancak bazı çalışmalar; erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir[5].

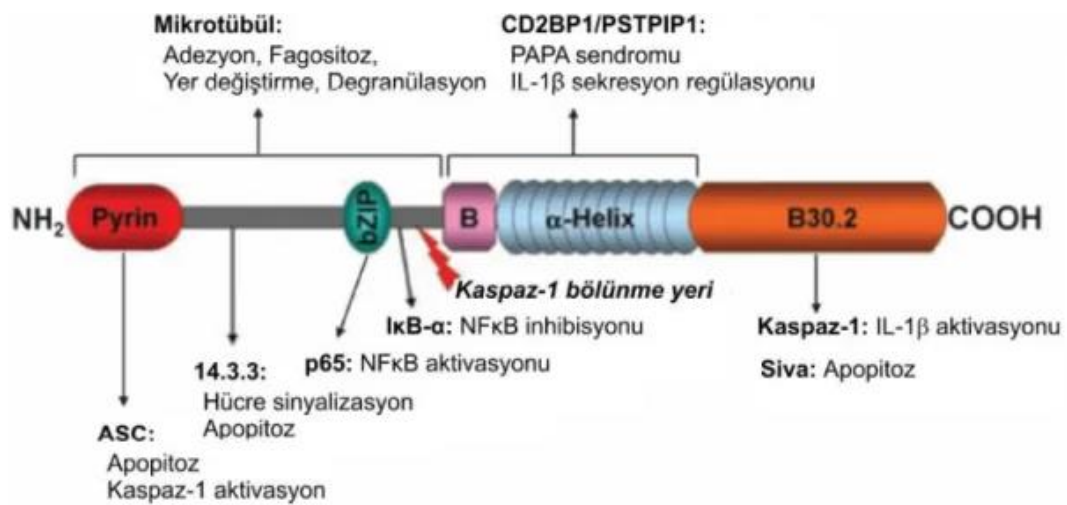
Ülkemizde hastalığın sıklığı bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte, yapılan çalışmalarda sıklık her 400-1000 bireyde bir kişi olarak bildirilmiştir. Türkiye'de AAA hastalığının prevelansı %0,1 ve taşıyıcılık oranı %20'dir. Ülkemizde hastalığa Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok kökeni İç Anadolu, Karadeniz bölgesi ve Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde rastlanmaktadır. Vakaların yalnızca %5-10'unda hastalık 20 yaşından sonra başlamaktadır. Hastaların %50-60'ında semptomlar 10 yaş altında başlayıp, %60-90'u 20 yaşın altındadır[28].

2.1.4.Patogenez

AAA 16. kromozomun kısa kolundaki MEFV geninin mutasyonları sonucu gelişmektedir. AAA ile ilişkili bulunan MEFV mutasyonlarının 1992 yılında gen haritası çıkarılmıştır ve MEFV geni 1997 yılında klonlanmıştır. Bu gene 'MEFV geni' adı verilmiştir. Hastalığın İngilizce adının (Familial Mediterranean Fever) baş harflerinden oluşmaktadır. MEFV geni proteinine de yunanca ateş anlamına gelen pyrin adı verilmiştir. Pyrin (Marenostrin) proteini 781 aminoasit içerir ve 95 kilo dalton büyüklüğünde bir proteindir[29].

Pyrin proteini, özellikle lökosit, monosit ve az da olsa fibroblastlarda bulunur, inflamasyon ve apoptozisin düzenlenmesinde rol oynar. Pyrin proteini inflamasyon sürecinde, polimorfonükleer lökosit, IL-1 β (interlökin-1 β) aktivitesi, natural killer hücresi aktivitesi ve bu hücrelerin apoptozisini düzenleyerek antiinflamatuvar bir rol oynamaktadır. MEFV geninde mutasyonun varlığında IL-1 β yapımı uyarılır ve apoptozis baskılanır. Sonuç olarak AAA'nın kliniğini oluşturan artmış inflamasyon yanıtı ortaya çıkar.[30].

Pyrin proteininin beş farklı parçası bulunur. Bunlar; PYD, bZIP, B-box, CC, B30.2 parçalarıdır. Bu parçalardan ilki PYD parçası olup bu parçanın görevi sitozoldeki ASC proteini ile etkileşime girerek inflamazom oluşumunu başlatmaktır[31]. ASC proteininin diğer adı inflamazom adaptör proteindir ve etkileşim sonrası kaspaz-1 aktive olur ve IL-1 β biyolojik aktif şekline dönüşür[32]. Bu iki sitokin aracılığıyla hastalığın ateş, lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi, hematopoez gibi klinik bulguları oluşur[33]. Dolayısıyla Pyrin'de ortaya çıkan mutasyon Pyrin'in bu fonksiyonunun ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Pyrin'in ikinci parçası bZIP bölgesidir ve transkripsiyon faktörü içerir. Pyrin'in üçüncü ve dördüncü parçalarının pyrin proteininin oligomerizasyonunda görevli olduğu düşünülmektedir[34]. Son parça ise B30.2 bölgesidir ve pyrin proteininin caspase-1 ile etkileşime giren bölgesidir[35]. Bunların birbirleriyle etkileşimleri şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Pyrin proteininin şematik görünümü [40]

Pyrinin diğerk bir fonksiyonu ASC ve kaspaz-8 arasındaki etkileşimi bloke etmektedir. Böylece NF-KB ve apoptoz engellenir. AAA patogeneğinde; pyrin genindeki mutasyon nedeniyle IL-1'in neden olduğu kontrol edilemeyen inflamasyon ve lökosit apoptozunun inhibe edilmesi rol oynar[5].

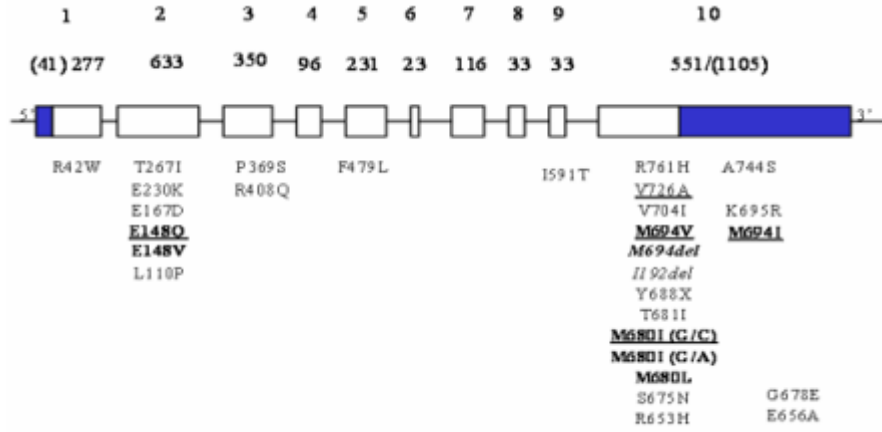
Ayrıca pyrin kompleman sisteminin en etkili mediatörlerinden C5a'yı inhibe eder. AAA atağında pyrinin C5a inhibisyonu yetersiz olacaktır. Buna bağılı olarak nötrofil kemotaksisi kontrolsüz olur ve atakta inflamasyona bağılı şikayetler ortaya çıkar[36].

MEFV mutasyonlarının nasıl pyrin fonksiyonlarında artışa yol açtığı kesin olarak belirlenememiştir ancak bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Park ve arkadaşlarının çalışmasında fare MEFV geni mutasyonlarının fare pyrin proteinine PKN-1 ve PKN-2'nin bağlanmasını azalttığını ve farede AAA benzeri otoinflamatuvar ataklar oluştuğu gösterilmiştir[37]. İnsanlarda da MEFV mutasyonlarının böyle bir etkisinin olabileceğı ve pyrin'in inhibisyonunun bozulabileceğı düşünülmektedir[37].

2.1.5.Genetik

AAA'da en sık rastlanan mutasyonlar M694V (39.6%), V726A (13.9%), M680I (11.4%), E148Q (3.4%) ve M694I (2.9%)'dır. Mutasyonlar her toplumda aynı sıklıkta bulunmamaktadır[38].

Otoinflamatuvar hastalık mutasyonları sanal veri tabanı olan Infever'da yayınlanmaktadır. 300'den fazla varyant tanımlanan MEFV geninde, önemli olan ve genetik incelemede bakılması önerilen 14 varyant mevcuttur. Bunlar M694V, V726A, M680I, M694I, R761H, A744S, E167D, T267I, I692del, K695R, E148Q, P369S, F479L ve I591T'dir. İlk 9 varyant kesin patolojiktir ve hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur[39]. En sık görülen 5 mutasyon, E148Q, V726A, M694V, M694I ve M680I'dir[40]. MEFV genindeki mutasyonlar Şekil 2 de belirtilmiştir.



Şekil 2.MEFV Genindeki Mutasyonlar

V726A mutasyonu genellikle Askenazi Yahudileri, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudileri'nde, M680I mutasyonu Ermeniler ve Türklerde sık görülür. M694I ve A744S mutasyonları Araplarda, R761H ise sıklıkla Lübnanlılarda daha sık görülmektedir[20]. Etnik gruplara göre en sık görülen mutasyonlar Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Değişik etnik grup ve ülkelere göre en sık görülen mutasyonlar

İsrail
Kuzey Afrika Musevileri: M694V, E148Q
Irak Musevileri: V726A, M694V, E148Q, M680I
Askenazi Musevileri: E148Q, V726A
Orta Asya
Araplar: V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Türkler: M694V, M680I, V726A, E148Q
Ermeniler: M694V, M680I, V726A, E148Q
Japonlar: M694I, [L110P; E148Q], R761H, E84

Riva Brik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada homozigot M694V mutasyonunun daha ciddi hastalık formuyla birlikte olduğu görülmüştür. Bu mutasyon hastalarda daha fazla sayıda atak geçirme ve şiddetli ağrı ile ilişkili bulunmuştur[41]. Aviva Mimouni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

homozigot M694V mutasyonu taşıyanlarda hastalığın diğer genotiplere göre daha erken yaşta başladığı ve daha sık amiloidoza yol açtığını gösterilmiştir[42]. E148Q aleli taşıyan hastalarda ise amiloidoz gelişmediği görülmüştür[43]. Bununla birlikte E148Q homozigot genotipi bulunduğu ise hastalık daha ciddi seyirli olmaktadır[44]. E148Q'nun diğer mutasyonlarla kombinasyonu semptomatik hastalığa neden olabilmektedir[46]. E148Q mutasyonu V726A mutasyonu ile aynı kromozom üzerinde bulunduğu daha ciddi bir fenotip ortaya çıkmaktadır[45].

2.1.6.Klinik

AAA'da en karakteristik klinik; ataklar halinde olan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem şikayetleri ve cilt bulgularıdır. Atakların süresi genellikle 2-3 gün sürmektedir. Ataklar her hastada aynı sıklıkta görülmez ve sıklıkla genç yaşlarda görülür. İleri yaşlarda atak sıklığı ve şiddeti azalır[23].

AAA'nın üç tipi bulunmaktadır. Tip 1'de tipik ateş ve poliserozit atakları olur ve hastalar ataklar arasında normaldir. Tip 2'de hastada ilk klinik bulgu amiloidoza sekonder gelişen bulgulardır. Tip 3'de ise hastada MEFV geni mutasyonu olmasına rağmen hastanın AAA kliniği ve amiloidoz bulguları yoktur[46].

2.1.6.1.Ateş

AAA hastalarında ani yükselen ve 38°C üzerine çıkan ateş çoğu hastada görülür. Ateş 12 saatte düşer ancak bazı hastalarda 3 güne kadar uzayabilir. Hastalarda hafif ataklarda subfebril bir ateş de olabilir[1]. Halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, artralji, baş ağrısı, bel ve sırt ağrısı gibi bulgular sıklıkla ateşe eşlik eder. Kolşisin ile tedavi edilen hastalarda ateş olmaksızın akut atak gelişebilir[47].

2.1.6.2.Karın Ağrısı

AAA hastalarında karın ağrısı %95 oranında görülmektedir. Ağrı farklı kadrantlardan aniden başlayıp tüm karna yayılır. Genellikle 12–24 saat sonra karın ağrısının şiddeti azalır ve 2–3 gün içinde atak tamamen geçer[48]. Ağrının şiddeti karında hafif şişkinlik hissinden, ağır peritonit kliniğine kadar değişebilir[49].

Fizik muayenede batında yaygın hassasiyet, defans, rebound görülebilir. Barsak seslerinin azalması, direk grafide görülen hava sıvı seviyeleri akut batını akla

getirmelidir[50].

Ağrının şiddetli olduğu hastalar akut batın tanısı ile yanlışlıkla apendektomi, kolesistektomi geçirebilirler[51].

2.1.6.3.Akciğer Bulguları

AAA hastalarında plöretik karakterli göğüs ağrısı yaklaşık %40-70 oranında görülmektedir. Hastalarda inspirasyonla artan göğüs ağrısı, dispne vardır. Fizik muayenede solunum sesleri azalmıştır. Bazı hastalarda plevra frotman duyulabilir. Plevral sıvı örneği transuda özelliğindedir[52].

2.1.6.4.Kardiyak Bulgular

AAA hastalarında akut perikardit, konstriktif perikardit, perikardiyal effüzyon kardiyak amiloidoz, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği görülebilmektedir[53].

Akut perikardit; ani başlayan ve perikardı tutan ve aşağıdaki dört klinik özellikten en az ikisiyle karakterize enflamatuvar bir tablodur. Bunlar:

1. Tipik göğüs ağrısı (vakaların%100'ünde)
2. Perikardiyal frotman (vakaların%33'ünde)
3. Tipik elektrokardiyografik değişiklikler (vakaların %60'ında)
4. 10 mm'den az perikardiyal efüzyon. (vakaların %60'ında)

Perikardiyal tutulum AAA'da oldukça az görülür. Retrospektif çalışmalarda sıklık %0.7 olarak bildirilmiştir.[54] Tanı açısından şüpheli olgularda Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans (MR) kullanılarak perikardiyal inflamasyon saptanabilir[55]. Efüzyon şiddetine göre bazen kardiyak tamponad gelişebilir ve perikardiyosentez gerekebilir[56].

AAA'da görülen başka bir kardiyak bulgu ise miyositlerde amiloid birikimine bağlı kardiyak amiloidoz, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğidir. Tanı için ekokardiyografi ve gerekli durumlarda biyopsi yapılır[57].

Pulmoner hipertansiyon ise oldukça nadirdir. Pulmoner amiloidoza sekonder veya primer olarak da görülebilir. Hastalarda dispne en sık semptomdur[58].

2.1.6.5.Eklem ve Kas Bulguları

AAA hastalarında artrit genellikle çocukluk döneminde gelişir ve insidansı % 20 ile % 70 arasındadır[59]. Ülkemizde ise %30-40 oranında görülmektedir. AAA'da eklem tutulumu eklemde şişlik kızarıklık ve ağrı şeklindedir. Eklemde hasar bırakmaz ve 1 hafta içinde geriler. Genellikle monoartikülerdir ve özellikle alt ekstremitelerde büyük eklemlerinde görülür[60]. Sinoviyal sıvıda hücresel eleman olarak nötrofiller baskındır ve bazı durumlarda septik artrit ile karışabilir. Uzun süreli artritte, özellikle diz eklemi etkilenir. Çalışmalarda uzun süreli kalça artriti olan hastaların %30'unun total kalça artroplasti operasyonu geçirdiği gösterilmiştir[59]. AAA'da temporomandibuler veya sternoklaviküler eklem tutulumları çok nadir görülür[61].

AAA hastalarında kronik artrit yıllarca devam edebilir. Kolşisin tedavisine yanıtı olmayan hastalarda steroid ve bazı durumlarda cerrahi girişim gerekebilir[62].

Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında sakroileit görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. AAA'ndeki artrit alt ekstremitelerin büyük eklemlerinin yanında kalça eklemi gibi eklemlerde görülebilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 503 AAA hastası değerlendirilmiş ve bu hastaların %10,5'inde sakroileit tespit edilmiştir. Ancak hastalarda insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) negatif saptanmıştır[47].

AAA'nın sık görülen bulgularından biri de miyaljidir. Genelde egzersiz sonrasında ağrı şeklinde ortaya çıkar. İstirahat veya non-steroid antiinflamatuarlar (NSAİİ) ağrının azalmasına yardımcı olur[63].

Uzamış febril miyalji(UFM) sıklıkla her iki alt ekstremitelerde, çok şiddetli kas ağrısı ve hassasiyetin eşlik ettiği bir durumdur. Laboratuvarında eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış, lökositoz ve hiperglobulinemi vardır. Kolşisin ve NSAİİ'lere cevap vermezler. Kortikosteroidler ile tedavi edilir. Tedavisiz ise şikayetler 6-8 hafta sürebilir[64].

2.1.6.6.Cilt Bulguları

AAA hastalarında cilt bulguları %10-20 oranında görülür. En sık izlenen bulgu, genellikle çocuklukta görülen erizipel benzeri eritem(EBE)'dir. EBE, çoğunlukla ayak sırtında ve tibia ön yüzünde izlenir ve düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde

döküntü ile ortaya çıkar. Palpasyonda hassastır ve ısı artışı saptanır. Döküntü, ateş çoğunlukla 24-48 saatte kendiliğinden geriler ve antibiyoterapi gerekmez[65].

AAA hastalarında daha az sıklıkla karşılaşılabilecek diğer cilt bulguları ise şunlardır: Henoch-schönlein purpurası(HSP), yüz,avuç içi veya ayak tabanında diffüz eritem, anjionörotik ödem, non-spesifik purpurik raş, reynaud fenomeni ve eritema nodozum[66]. Nadiren büllöz lezyonlar gelişebilir[67].

2.1.6.7.Göz bulguları

AAA'da göz bulguları diğer romatizmal hastalıklara göre az görülür. En sık episiklerit daha az olarak sklerit izlenir[68]. Tekrarlayan anterior, posterior ya da panüveit gelişebilir. İyileşirken sekel gelişebilir ve görme kaybına neden olabilir[69]. Nadir de olsa AAA ilişkili optik nörit de bildirilmiştir[70].

2.1.6.8.Nörolojik tutulum

AAA hastalarında birçok nörolojik hastalığın sıklığı artmış bulunmuştur. Bunlardan ilki MS (multiple skleroz)'dir. AAA, MS tanılı hastalarda normal popülasyona göre 2-4 kat fazla görülebilmektedir[71]. AAA ve MS ilişkisi net olarak tanımlanamamış olsa da MEFV geni mutasyonlarının MS aktivitesini etkilediği düşünülmektedir.

AAA hastalarında inme sıklığının arttığına ve inme görülme yaşının düştüğüne dair gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır[72].

Baş ağrsı hastalarda sıklıkla atak esnasında görülmektedir. Nadir de olsa tekrarlayan aseptik menenjit gelişebilmektedir. Ayrıca febril konvülziyonlar ve EEG değişiklikleri saptanan vakalar da mevcuttur[73].

2.1.6.9.Karaciğer ve Dalak tutulumu

AAA hastalarının yaklaşık %30'unda karaciğer ve dalakta büyüme görülebilir[74]. Amiloidoza sekonder karaciğer ve dalak tutulumu genelde asemptomatiktir. Fizik muayenede organomegali, laboratuvarında alkalin fosfataz yüksekliği ile ortaya çıkar[75]. Amiloidoz dışında; hepatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, Budd-chiari sendromu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kriptojenik karaciğer sirozu gelişebilir. Amiloid sekonder ya da amiloid ilişkisiz

karaciğer ve dalak tutulumu olan hastalarda M694V homozigot mutasyonu, tutulumu olmayan hastalara göre daha sık bulunmuştur[76].

2.1.6.10.Genitoüriner Sistem bulguları

AAA hastaların azında akut skrotal inflamasyon gelişebilmektedir. Çoğunlukla tek taraflıdır ve puberte öncesindeki erkeklerde görülür. Ağrı, ateş, skrotal şişlik ve ödem görülür. 1-3 gün içerisinde kendiliğinden geçer. Vakaların çoğunda sadece tunika vaginalis inflamasyonu olur ancak bazı vakalarda nadiren testis torsiyonu da görülebilmektedir[77].

2.1.6.11.Renal bulgular

AAA hastalarında renal tutulum olarak; fibriler, mezengioproliferatif glomerulonefrit, Poliarteritis Nodosa (PAN) ilişkili renal hastalık ve amiloidoz görülebilir[78]. Hastaların %22'sinde amiloidoz dışında hematüri, proteinüri, tekrarlayan akut pyelonefrit, tubulointerstisyel nefrit gibi durumlar da görülebilir[74].

2.1.6.12.Vaskülitler

AAA tanılı hastaların %5-7'sinde vaskülit izlenebilmektedir.[79] En sık görülen vaskülit HSP'dir (yaklaşık %7). PAN ile birlikteliği görülen vakalar da mevcuttur (yaklaşık %1)[80,81]. Çocukluk ve genç yaşta ortaya çıkan PAN'da AAA tanısı mutlaka değerlendirilmelidir[82]. Behçet Hastalığı(BH)'nda, bazı MEFV gen mutasyonlarının (M694V, V726A, E148Q) sık görülür[83]. Akut romatizmal ateş(ARA), akut poststreptokoksik glomerulonefrit(APSGN), SPA, sistemik lupus eritematozis (SLE) de AAA ile birlikte görülebilir[28].

2.1.6.13.Gebelik ve İnfertilite

AAA tanılı olup kolşisin kullanmayan gebelerde yapılan bir çalışmada erken doğum eylemi, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, malprezentasyon gibi durumlar daha sık görülmüştür[84].

Sistemik amiloidoza sekonder görülen testiküler veya overyan amiloidozis azospermiye neden olabilir ve hem kadın hem erkek hastada infertilite nedeni olarak karşımıza çıkar[85].

2.2.Laboratuvar Bulguları

AAA için spesifik tanısal bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Atak sırasında lökositoz, ESH, CRP, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 ve SAA da dahil olmak üzere akut faz reaktanları (AFR) yükselir ve atak sırasında 3-5 gün yüksek kaldıktan sonra normale döner[86].

CRP atak döneminde hastaların tümünde, ESH %90'ında, fibrinojen %60'ında yükselmekte ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır.

SAA düzeyi ataksız dönemde hastaların %30'unda yüksek saptanmıştır. Proteinürisi olan, tedaviyi düzensiz kullanan ve M694V mutasyonu olan hastalarda saa düzeyleri yüksek seyretmektedir[87].

AAA'nde atak esnasında IL-2,IL-6,IL-10 ve TNF-alfa seviyeleri de artar[88]. IL-1, IL-6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek tespit edilirken, ataksız dönemde de IL-6 düzeylerinde yükseklik devam edebilir. IL-6'daki yüksekliğin devam eden subklinik inflamasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[17].

Hastalarda akut atak sırasında bakılan eklem sıvılarında protein artışı ve nötrofil hâkimiyeti mevcuttur. PAN veya glomerülonefriti olan AAA hastalarının %5'inde hematüri ortaya çıkar. Proteinüri görülmesi renal amiloidoz konusundan uyarmalıdır[89–91]. Atak sırasında %25 oranda hafif yükselen direkt ve indirekt bilirubin seviyeleri izlenmiştir[92]. Bir çalışmada AAA hastalarının yaklaşık yarısında atak sırasında gaytada gizli kan saptanmıştır[81].

2.3.Tanı

2.3.1.Klinik Tanı

AAA tanısı klinik bir tanıdır. Klinik kriterler tanı için kullanılmaktadır. Biyokimyasal, genetik tetkikler ve tedavi başladıktan sonra hastanın tedaviye yanıtı tanıya yardımcı kriterlerdir[93]. Genetik analiz geç başlangıçlı, etnik hikaye

veya aile hikayesi olmayan atipik klinik semptomlar gösteren tanı açısından şüpheli hastalarda tanıyı doğrulamada yol gösterebilir[94].

Tanıda en çok kullanılan kriterlerden biri Tel Hashomer kriterleridir.(Tablo 2)[95]. İlk olarak 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur[96].

Tablo 2.Tell-Hashomer tanı kriterleri

Tell-Hashomer Kriterleri
Major kriterler
• Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları • Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması • Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör kriterler
• Tekrarlayan ateş atakları • Erizipel benzeri eritem • Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

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

Olası tanı : 1 major + 1 minör kriter [97]

Livneh ve ark. kolşisinin minör bir bulgu olarak yer aldığı ve Tell-Hashomer kriterlerine göre daha kapsamlı bir tanı kriteri oluşturmuşlardır[65,98].Livneh ve Ark.'nın önerdiği AAA tanı kriterleri majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden oluşmaktadır. Bu kriterler Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3.Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler

Majör Kriterler
Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)
• Yaygın peritonit • Plörit (tek taraflı) veya perikardit • Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) • Yalnızca ateş • İnkomplet abdominal ataklar
Minör Kriterler
• İnkomplet göğüs atakları • İnkomplet artrit atakları • Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı • Kolşisine iyi yanıt
İnkomplet ataklar
• Vücut ısısının <38°C olması • Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta) • Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması • Lokalize abdominal ataklar • Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu
Destekleyici Kriterler
• Ailesinde AAA bulunması • Etnik köken • Atakların 20 yaşından önce başlaması • Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi • Atakların kendiliğinden geçmesi • Ataklar arası semptom olmaması • Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı • Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri • Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü • Akraba evliliği

Kesin Tanı:

- 1 major kriter veya;
- En az 2 minör kriter veya;
- 1 minör 5 destekleyici kriter veya ;
- 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin olması gerekir[98].

Yukarıda bahsedilen iki tanı kriteri de yetişkin hastalar üzerinde değerlendirilmiştir. Bu kriterler pediatrik hasta gruplarında sensitiviteleri yüksek olmasına rağmen spesifiteleri düşük bulunmuştur. Bu nedenle çocuk hastalar için Türk AAA çocuk kriterleri geliştirilmiştir[53]. Bu kriterler de tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 4. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri

Kriterler	Tanım
Ateş	≥ 3 kez, 6-72 saat süren aksiller >38 derece ölçülen ateş
Karın ağrısı	≥ 3 kez, 6-72 saat süren karın ağrısı
Göğüs ağrısı	≥ 3 kez, 6-72 saat süren göğüs ağrısı
Artrit	≥ 3 kez, 6-72 saat süren artrit
AAA için aile hikayesi	

Kesin tanı :5 kriterden 2’sinin olmasıdır.

2.3.2. Genetik Tanı

AAA’da tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda tanı, genetik doğrulama olmadan da konulabilmektedir. MEFV geninde her iki allele de mutasyonun saptanması AAA kesin tanısını koydurur. Ancak pek çok merkezde MEFV mutasyonlarının yalnızca sık görülenleri incelenebilmektedir. Bu nedenle, klinik olarak AAA düşünülen hastalarda, bakılabilen bu mutasyonlar bir ya da iki allele negatif olsa dahi tanı AAA kabul edilmeli ve hastaların tedavisine başlanmalıdır. Özellikle ekzon 10 üzerinde bulunan 680-694 aralığındaki alanda homozigot veya bileşik heterozigot mutasyona sahip olunması erken hastalık başlangıcı, amiloidoz oluşumu, şiddetli hastalık gelişimi ve kötü prognoz ile sıkı ilişkilidir[9].

AAA’nde taşıyıcılık oranının yüksektir. Bu nedenle hasta yakınları da mutlaka AAA mutasyonları açısından taranmalıdır. AAA hasta ve taşıyıcılarının evlenecekleri kişilerin de AAA mutasyonları açısından taranması önem arz

etmektedir. Test sonuçlarına göre çiftlerin gerekirse genetik danışmanlık almaları önerilmelidir[99].

Başka bir tanı yöntemi ise kolşisin tedavisine verilen yanıttır. AAA düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır ve 6 ay süreyle hasta izlenir. Bu dönemde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1,5 mg/gün ve 2,0 mg/gün dozlarına çıkılır. Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedaviye son verilir. Tedavi kesildikten sonra ilk bir yılda atak olursa AAA tanısı konulur; olmazsa test anlamlı değildir[65].

2.4. Ayırıcı Tanı

AAA özellikle çocukluk çağında akut eklem romatizması, juvenil idiopatik artrit ve SLE ile karışabilir. Karın ağrısının tutulum yeri ile renal kolik, akut pelvik inflamatuvar hastalık ile karışabilir.

Özellikle PAN, IgA vaskülit ve BH gibi vaskülitlerde görülebilen ciddi karın ağrısı kliniği AAA atağı ile karışabilir. SLE ve RA gibi sistemik romatizmal hastalıklar ateş, artrit, serozit gibi bulgularla ortaya çıkabildiği için AAA ile ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tablo 5. Ailesel Akdeniz Ateşinin Ayırıcı Tanısı

Abdominal Ataklar Apandisit Divertikülit Kolesistit Pyelonefrit Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PID) Pankreatit	Eklem Atakları Gut Psödogut Spondiloartropati Juvenil İdiopatik Artrit
Rekürren Abdominal Atak Peptik Hastalık Renal Kolik Endometriozis Menstruasyon Ağrısı İrritable Barsak Sendromu	Febril Ataklar Lenfoma Enfeksiyonlar (sıtma) PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati)
Göğüs Atakları Pulmoner Emboli Plörit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün) Perikardit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün)	Sistemik Durumlar İnflamatuvar Barsak Sendromu Hiper Ig D Sendromu TNF reseptör bağımlı periyodik sendrom Akut intermittan porfiri Behçet Hastalığı SLE Adult Still Hastalığı

AAA ile klinik benzerlik gösteren otoinflamatuvar olarak tanımlanan hastalıklara periodik ateş sendromları adı verilmektedir. Bunlar:

- TNF reseptörü ile periyodik sendrom: TNF-Reseptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
- Hiper IgD Sendromu (HIDS)
- Kriyopirin ile ilgili periyodik sendrom. Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
- Muckle –Wells Sendromu (MWS)
- Kronik infantil nörolojik kütanöz artropati sendromu: Chronic infantile neurological cutaneous and articular/ Neonatal-onset multisystem inflammatory disease CINCA/NOMID
- Piyojenik steril artrit-pyoderma gangrenosum ve akne sendromu: Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne syndrome (PAPA) [95].

2.5. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

AAA hastalarında hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır .(Tablo 6.)[100].

Tablo 6. Hastalık Ağırlık Skorlaması (Pras ve ark.)

	0	1	2	3	4
Hastalık başlangıç yaşı	≥31	21-31	11-20	6-10	≤6
Atak sıklığı		≤1	1-2	≥2	
Etkili kolşisin dozu (mg/gün)		1	1.5	2	≥2
Eklem tutulumu			Akut	Uzamış artrit	
Erizipel benzeri eritem			Mevcut		
Amiloidoz				Mevcut	Fenotip II

Skorlama

Hafif hastalık: 3–5 puan

Orta Hastalık: 6–8 puan

Ağır hastalık: >9 puan

2.6. Tedavi

AAA’da tedavinin amacı hastanın semptomlarını, atak sıklığını azaltmak ve amiloidoz gelişimini engellemektir. Atakların sıklığı ya da şiddetine bakılmaksızın tüm hastalarda ilk tedavi kolşisinidir. Kolşisin hem semptomları azaltmakta hem de amiloidoz gelişimini önlemektedir.[101–103]

2.6.1.Kolşisin

Kolşisin adını colchium autumnale bitkisinden almıştır. Az miktarda kullanımı ile eklem ağrılarını azalttığı fark edilmiştir[104]. Kolşisinin AAA üzerine etkisi ilk olarak Goldfinger tarafından 1972 yılında keşfedilmiştir[101].

Kolşisinin temel işlevi hücre iskeletindeki beta-tubuline bağlanarak onun fonksiyonunu engellemektir. Bu etkisi ile hücre iskeletine ihtiyaç duyan birçok inflamatuvar yanıt mekanizması baskılanmaktadır[105]. Aynı zamanda kolşisin lökotrien B4, siklooksijenaz-2, prostaglandin E2, tromboksan A2 aktivitesini azaltmakta ve TNF-alfa sentezini bloke etmektedir[106].

Kolşisin 5 yaş ve altında günlük 0.5 mg, 5-10 yaş aralığında 0.5mg-1mg olacak şekilde kullanılmalıdır. 10 yaş üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde minimum doz 1mg’dır. Hasta tolere edebildiği sürece daha yüksek dozlara çıkılabilir. Yetişkin için maksimum doz 3mg/gün, çocuklar için ise 2mg/gün’dür[107].

Kolşisin yan etkiler nedeniyle intravenöz kullanılmaz.

En sık yan etkisi bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Hastaların çok az bir kısmında kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite ve miyotoksisite yapabilir. Kolşisin kullanan hastalar lökopeni açısından hemogram ile takip edilmelidir. Sitokrom P450 3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlar kolşisinin etkisini arttırabilir.[108,109]

Yüksek dozda alınması durumunda dehidratasyon, şok, akut renal yetmezlik, kemik iliği yetmezliği, hepatik yetmezlik, dissemine intravasküler koagülasyon, şok ve ölüm olabilir[110]. Kronik renal yetmezlikte ve karaciğer sirozunda kolşisin

klirensi azalır ve toksisitesi artar. İlaç dozu azaltılmalı ve hastalar sık aralıklarla takip edilmelidir[111]. Gebe kalmak isteyen hastalarda, gebelikte ve laktasyonda kolşisine devam edilmesi önerilir[112,113].

Uygun dozda ve düzenli kullanıma rağmen hastalarda %30 oranında kısmi yanıt ve %5-10 oranında kolşisine yanıtızsızlık vardır.[9] Kolşisin dirençli AAA demek için hasta maksimum tolere edilebilir dozda (erişkin 3 mg/gün, çocuk 2 mg/gün) kolşisin kullanımına rağmen 6 aylık takibinde ayda 1 veya daha fazla atak geçirmeli ve hastada ataklar arasında bile ESH, CRP, SAA düzeyleri yüksek saptanmalıdır[107].

2.6.2.İnterlökin-1(IL-1) İnhibitörleri

Kanakinumab: Direk IL-1 β üzerine etkili immunglobulin-G antikorudur. İlk olarak 2009'da kryoprin ilişkili periyodik ateş sendromlarında (CAPS) kullanılmak üzere onay almıştır[114]. Kolşisin dirençli hastalarda tedavi edici ve proteinüriye etkili olduğu gösterilmiştir[115]. Subkutan 150 mg kullanılır. Yarı ömrü 26 gün olduğu için ayda 1 uygulanır[116]. Anakinra kullanımında görülmeyen bir yan etki olarak baş ağrısı sıklığında artışa neden olmaktadır. Enfeksiyona yatkınlık ve nötropeni de kanakinumab tedavisi sırasında rastlanabilecek diğer yan etkilere[117].

Anakinra: Rekombinant, non-glikolize IL-1 reseptör antagonistidir[118]. 2001 yılında dirençli romatoid artrit hastalarında kullanım için onay almıştır. Erişkinde 100 mg/gün subkutan olarak kullanılır. AAA'ya sekonder gelişmiş uzamış artrit, uzamış miyalji ve uzamış ateş gibi kolşisine yanıt vermeyen birçok durumda da fayda sağladığı görülmüştür[119]. Tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler ise; enjeksiyon bölgesinde ağrı ve eritem, nötropeni, enfeksiyona yatkınlıktır[120].

Rilonacept: Rekombinant çözünür IL-1 reseptör füzyon proteinidir. Hem IL-1 β hem IL-1 α 'ya yüksek afiniteyle bağlanır. Kullanım dozu 2.2 mg/kg/hafta ve uygulama yolu subkutandır[121].

Literatürde talidomid, etanercept, tocilizumab, adalimumab ve infliximab kullanan hastalardan bahsedilse de gerçek etkinlik ve güvenilirlik bilinmemektedir[122]. Yine interferon α kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa da mevcut bilgiler kısıtlıdır[123].

Atak Tedavisi: Kolşisin dozunu arttırmanın atak tedavisine etkisi saptanamamıştır. AAA ataklarına spesifik bir tedavi olmayıp palyatif tedaviler kullanılabilir. Tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada metilprednizolonun karın ağrısını azaltabileceği fakat akut faz reaktanları üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir[124].

2.7.Amiloidoz

Amiloidoz bazı serum proteinlerinden köken alan düşük molekül ağırlıklı alt unitlerin oluşturduğu fibriler yapıların hücre dışı dokularda birikimidir. AAA’da bu birikime sebep olan serum proteini SAA’dır.[125] SAA karaciğerde yapılır, IL-1 gibi proinflamatuvar birtakım sitokinler SAA’nın karaciğerden yapımını artırmaktadır[126]. Türkiye’den bildiren bir çalışmada amiloidoz oranı %12,9 olarak rapor edilmiştir[127].

Amiloidoz riski, özellikle erkeklerde, ailede amiloidoz öyküsü olanlarda, artrit atakları olan hastalarda, M694V homozigot olgularda, ve major histokompatibilite sınıf I ile ilişkili gene (MHC1) sahip olanlarda artmaktadır. Amiloidoz hastaların %90’ında 40 yaş altında gelişmektedir.

AAA’da amiloidoz gelişiminde böbrekler en sık etkilenen organlardır[1]. Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun sırasıyla gelişen klinik bulgularıdır.[63][128] AAA fibrillerinin böbreğin yapısını bozmaktadır. Hematüri ve hipertansiyon nadir görülen bulgulardır. Renal amiloidozu olan hastalarda renal ven trombozuna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Amiloid tanısı tutulan organın biopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. En sık renal ve rektal biopsi kullanılmaktadır[129].

Kardiyak amiloidoz nadir görülür ve konjestif kalp yetmezliği ya da aritmiler şeklinde karşımıza çıkabilir. Periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı periferik nöropatiye neden olabilir. Ciltte amiloid birikimi deride kalınlaşma, subkutan plak ve nodül gelişimine sebep olur[130]. Olguların üçte birinde adrenallerde, yaklaşık dörtte birinde ise karaciğerde depolanma izlenmesine rağmen son döneme kadar fonksiyonlarında bozulma izlenmez. AAA amiloidozu artropati veya da nöropatiye yol açmaz[129].

Gastrointestinal sistemin amiloidozuna bağılı hepatomegali, splenomegali, malabsorbsiyon ve diyare gelişebilir. Bakteriyel aşırı çoğalma, perforasyon ve gastrointestinal sistemde kanama da oluşabilir[131]. Amiloidoz hem damar duvarı birikimi yaparak hem de faktör X aktivitesini bozarak kanamaya eğilim yaratmaktadır[132].

2.8.Romatolojik ve Otoinflamatuvar Hastalıklarda Kardiyovasküler Tutulum

Kardiyovasküler komorbiditeler RA, AS,ve SLE gibi romatolojik hastalıklarda sıklıkla bildirilmiştir. Perikardit, miyokardit, endokardit, arteriyel tromboz ve kalp kapak hastalığı şeklinde hastalıkların kardiyovasküler tutulumları görülmektedir. Arteriyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) sıklığının inflamatuvar romatizmal hastalıklarda arttığı bildirilmiştir[133].

2.8.1. AAA Hastalarında Kardiyovasküler Komorbiditeler

Otoimmün hastalıkların çoğunda kardiyovasküler hastalıklar, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. AAA'da da kardiyovasküler tutulum nadir olmakla birlikte görülebilmektedir[134]. AAA, akut atak dışında ataksız dönemde de inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Kronik inflamasyon, endotelial disfonksiyonuna ve ateroskleroza yol açarak kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. AAA hastalarında perikardit, ateroskleroz, aritmi, ventrikül disfonksiyonları, yapılan çalışmalarda bildirilmiştir[135].

AAA hastalarında renal transplantasyon sonrası da kardiyovasküler mortalite rapor edilmiştir. Hastaların otopsilerinde kalp ve akciğer dokularında amiloid birikimi izlenmiştir. Karaciğerde ise daha az birikim görülmüştür. Kalp kapakçıklarında ve miyokardda amiloid birikimi kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. AAA'da diffüz pulmoner amiloidoza bağılı hipertansiyon nadir görülen bir komplikasyon olarak bildirilmiştir[133].

2.8.1.1.Perikardit ve Perikardiyal Tamponad

AAA akut serözit atakları ile seyrettiği için enflamatuvar süreç, epikard, miyokard ve perikard tutulumuna neden olur. Perikardit; Akut perikardit,

perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Perikardit insidansı %1'den az olarak rapor edilmiştir[133].

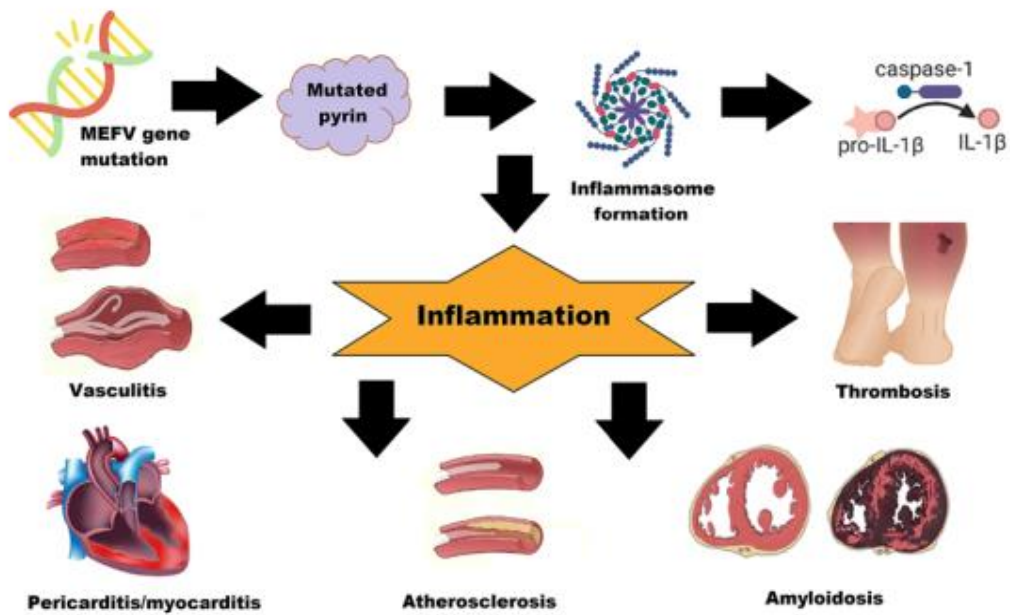
2.8.1.2. İnflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu

AAA'nın ana klinik özelliği inflamatuvar ataklardır. Enflamasyon, ataksız dönemlerde bile devam eder. IL-1 β inflamasyonda ana rol oynayan sitokindir.

AAA'da diğer akut faz proteinleri de araştırılmıştır. IL-6 düzeyinin ataklar sırasında ve ataksız dönemlerde yüksek olduğu; metil prednisolon ve kolşisin kullanımı sonrası serum IL-6 seviyesi düşme olduğu görülmüştür. Akut inflamatuvar ataklardan bağımsız olarak AAA hastalarında serum sICAM-1, IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 düzeyleri de yüksek bulunmuştur.

Yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri inflamatuvar ataklar sırasında sürekli subklinik hastalık aktivitesinin olduğunu gösterir. Bunlar endotel hasarına neden olabilir. AAA'da proinflamatuvar sitokinlerin endotel disfonksiyonunu indüklediği iddia edilmiştir. Akdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA hastalarında karotid arterlerin intima-media kalınlığının (CIMT), sağlıklı bireylere kıyasla artmış olduğu görülmüştür. AAA hastalarında arteriyel sertliğin bir göstergesi olarak nabız dalga hızı (PWV) artmış bulunmuştur[133].

Şekil 3. Enflamasyonun ve kardiyovasküler sistemin şematik mekanizması



Enflamasyon, ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde, akut koroner olayların gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir durumdur[136].

Kronik enflamasyonla seyreden tüm hastalıklar gibi AAA'lı hastalarda erken koroner arter hastalığı gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar. Semptomsuz dönemlerde bile enflamasyonun devam etmesi nedeniyle bu risk daha fazladır. Langevitz ve ark. kolşisin kullanan AAA'lı hastalarda koroner arter hastalığı prevalansını %15,5 olarak saptamışlardır. Bu oranın genel popülasyondaki koroner arter hastalığı prevalansı ile benzer olması nedeniyle, kolşisinin iskemik kalp hastalığı insidansını azalttığı sonucuna ulaşmışlardır[136].

Miyokard tutulumu, özellikle ventrikül diyastolik disfonksiyonu enflamatuvar hastalıklarda yaygın görülen bir sorundur. Kalp kasındaki fibröz skar, anormal miyokardiyal kollajen depolanması, fokal enflamasyon, vaskülit ve arterit gibi çeşitli mekanizmalar ile ventrikül fonksiyonlarında bozulmalar olduğu bilinmektedir. Bu durumlar birçok çalışmada gösterilmiştir Erişkin yaş grubunu içeren çalışmalarda Çalışkan ve ark. ile Tavil ve ark. sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu, Sarı ve ark. ise sağ ventrikül disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir[135,137,138]

2.8.1.3.Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı

Sistemik inflamasyon, aterosklerozun başlaması, gelişmesi ve ilerlemesinde önemli bir faktördür. C-reaktif protein, kardiyovasküler risk faktörleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olan, sistemik inflamasyonun bir biyobelirtecidir. Damar yaralanması ve yağlı çizgi oluşumundan aterosklerotik plak ve trombotik olayın tüm aşamalarında rol oynar. AAA'da düşük dereceli inflamasyon ve aterogenezin başlatılması ve yayılmasında da CRP'nin rolü büyüktür. Ayrıca AAA hastalarında endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu da saptanmıştır[139].

Grimaldi ve ark. M694V genotipinin Sicilya popülasyonunda akut miyokard enfarktüsü (AMI) gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir[140]. AMI hastalarının %12'sinde, genç kontrollerin %6'sında M694V genotipi tespit edilmiştir. Çalışkan ve ark. AAA hastalarında koroner mikrovasküler

fonksiyonun bozulduğunu göstermiş ve bozulmuş koroner akış rezervinin kardiyak tutulumun erken bir belirtisi olabileceğini öne sürmüştür[135].

AAA'da erken arter duvarı değişikliklerinin belirteçlerini araştıran çalışmalar da sınırlı ve tartışmalıdır. Karotis arterlerin intima media kalınlığı (IMT) ve endotel disfonksiyonu preklinik ateroskleroza tanımlamak için kullanılır. Akdoğan ve ark. sağlıklı kontrollere kıyasla AAA hastalarında karotid arterlerin IMT'sinin arttığını bulmuşlardır[141]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Uğurlu ve ark. hem AAA hem de SLE'li hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla karotis ve femoral arter IMT'sinin anlamlı düzeyde arttığını, ancak aterosklerotik plakların yalnızca SLE'li hastalarda anlamlı düzeyde arttığını göstermiştir[142]. Çoban ve ark. AAA hastalarının trombosit aktivasyonunun bir belirteci olan ortalama trombosit hacmi düzeylerinin sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiş ve bunun artmış ateroskleroz riski ile ilişkisini öne sürmüşlerdir[143]. Ek olarak, ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkili olan karotis ve femoral nabız dalga hızının AAA'lı hastalarda artmış olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmalarda hastaların neredeyse tamamı genç hastaları içermekte ve tümü, güçlü anti-inflamatuar etkisinin yanı sıra anti-aterojenik etkileri olduğu bilinen kolşisin tedavisi almaktaydı. AAA'nın epizodik doğası, ataklar arasında akut faz yanıtında hafif yükselmeler ve kolşisinin atakları baskılaması üzerindeki güçlü etkisi ve ataklar arasında subklinik inflamasyon bir araya geldiğinde, bu hastalarda şiddetli ateroskleroz bulguları beklenmez[17]. AAA ile ateroskleroz arasındaki gerçek ilişkiyi değerlendirmek için kolşisin tedavisi görmemiş hastalar, kolşisine dirençli hastalar veya en azından ağır hastalığı olan hastalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler hastalıkların çok faktörlü etiyolojileri göz önüne alındığında, kontrolsüz AAA hastaları ve MEFV taşıyıcıları, özellikle ek olarak geleneksel risk faktörleri mevcutsa, kardiyovasküler hastalıklara özellikle duyarlıdır.

AAA hastalarında artmış ateroskleroz riskinin yanı sıra başka bazı kardiyovasküler anormallikler de tespit edilmiştir. Anormal aort duvar sertliği ve subklinik miyokardiyal tutulum iki farklı çalışmada tanımlanmıştır[137,138]

2.8.1.4.Tromboz

Sistemik inflamasyon güçlü bir protrombotik uyarandır. İnflamasyon sürecinde prokoagulant faktörler yükselirken doğal antikoagulant ve fibrinolitik aktivite düşer. Böylece inflamasyon hemostatik mekanizmaları tromboz lehine değiştirir. Tromboza eğilim gösteren bir kişide yükselen hemostatik sistem hiperkoagülasyon hastalıklarına sebep olur. Koagülasyon anormallikleri FMF hastalarında nadiren görülmektedir[144].

Behçet hastalığı olan, tek ortak MEFV allel taşıyıcıları taşıyıcı olmayanlara göre daha sık tromboz yaşamıştır. AAA hastalarında trombotik olaylarla ilgili birkaç vaka raporu sunulmuştur. AAA'lı bir çocukta çocukluk çağı inme vakası Lübnan'dan bildirilmiştir.

Tedavi edilmemiş bir AAA hastasında superior vena cava trombozu ve pulmoner emboli bildirilmiştir.

Renal amiloidozlu AAA'da renal ven trombozu yaygındır ve genellikle böbrek fonksiyonunun hızlı geri dönüşümsüz bozulmasına yol açar[133].

2.8.1.5.Vaskülit

Akut miyokard enfarktüsüne yol açan izole koroner vaskülit de AAA'lı bir hastada bildirilmiştir[145]. Cocco G. vaskülit, sol dal bloğu ve Raynaud sendromu gelişen AAA'lı bir hastayı rapor etmiştir[146].

2.8.1.6.Kardiyomiyopati

AAA hastalığında amiloidin miyokardda birikimi sonrasında sistolik ve diyastolik kalp yetmeziği gelişebilmektedir. Manyetik rezonans ile görüntüleme tanıda altın standarttır. Endomiyokardiyal biyopside miyositlerin etrafında amiloid birikimi görülür.

2.8.1.7.Kardiyak Otonomik Disfonksiyon ve İleti Bozuklukları

AAA hastalarında ritim anomalileri ve ileti bozuklukları olduğu da gösterilmiştir[147]. İleti bozukluklarına neden olan ana etmenin endotelial

disfonksiyon ve ateroskleroz olduğu bilinmektedir. Miyokardiyal tutulum ve otonomik disfonksiyon ise repolarizasyon bozukluklarına neden olmaktadır.

Repolarizasyon bozuklukları olarak P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonunda (QTd) uzama görülebilmektedir. P dalga dispersiyonunda uzama atriyal taşikardi, QT dispersiyonunda bozulma ventriküler taşikardiye neden olmaktadır. QT dispersiyonunda uzama, "*torsades point*" ve ani ölüme yol açar. Akçay ve ark. AAA'lı hastalarda QT dispersiyonunun kontrol grubuna göre daha uzun olduğunu ve bu hastalarda ventriküler aritmilere eğilim olabileceğini göstermişlerdir[148].

2.8.1.8.Nadir Kardiyak Belirtiler

AAA ile ilgili yapılan diğerk çalışmalarda, kalp hızı değışkenliğı,aritmiler, pulmoner hipertansiyon, kalp kapakçıklarında amiloid birikimi gibi nadir kardiyak bulgular da bildirilmiştir. Romatizmal kalp hastalığının AAA'lı hastalarda daha sık olduğı bildirilmiştir ve bu hastalarda yüksek oranlarda MEFV mutasyonları tespit edilmiştir[138].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Romatoloji kliniğinde 2014-2022 yılları arasında FMF tanısı ile takibi yapılan toplam 730 hasta dâhil edildi. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak Akdeniz Üniversitesi Hastanesi bilgi işlem merkezinden hasta dosyalarının taranması yoluyla kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalık öyküsü, kolşisin ve biyolojik tedavi kullanımı, MEFV gen analizi ve ataksız dönemde yapılan CRP, ESH, SAA, fibrinojen, albumin, kreatinin, glukoz, HbA1c, total kolesterol, d-LDL kolesterol, HDL kolesterol ve idrar protein-kreatinin düzeyleri kaydedildi. Histopatolojik olarak kanıtlı FMF'e sekonder amiloidoz tanısı alan hastalar belirlendi. Kardiyak açıdan hastaların kardiyak görüntülemeleri ve koroner girişim öyküleri veri tabanından tarandı. KAH ve diğer kardiyak patolojileri olan hastalar belirlendi. Atak döneminde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.16.İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 26 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testleri/Shapiro-wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler için; gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım uygun bir dağılım göstermediğinden iki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. SSA, ESH, CRP ve fibrinojenin bazı demografik verilerle ve laboratuvar sonuçlarıyla ile ilişkisini incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

SSA, ESH, CRP ve fibrinojen değerlerinin amiloidozis tanılı hastaları ayırt etmede iyi bir sınır değere (cut-off) sahip olup olmadığı olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapıldı. Anlamlı

bulunan sınır değerlerin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hepsaplanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alanlar değerlendirildiğinde 0.9-1 arası mükemmel, 0.8-0.9 arası çok iyi, 0.7-0.8 arası iyi, 0.6- 0.7 arası orta ve 0.5-0.6 arası da zayıf olarak değerlendirilmektedir (1-2). Kesme noktasına karar vermek için maksimum Youden İndeksi ve Pozitif Likelihood Ratio kullanıldı [maks Youden İndeksi (3): (duyarlılık + özgüllük – 1) olarak hesaplanır].

SSA, ESH, CRP ve fibrinojen için elde edilen cut-off değerlere göre kategorize edildi ve Univariete lojistik regresyon analizi ile amiloidozis için “Kaba (crude) Odds Ratio” değerleri hesaplandı. Daha sonra 4 değişken multivariate lojistik regresyon analizi ile kurulan modelde yeniden değerlendirilerek Adj. Odds Ratio değerleri hesaplanmış ve her bir değişkenin amiloidozis olayı ile olan bağımsız ilişkisi test edildi [149–151].

Bu alışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (10/06/2022 tarih ve 70904504/354 sayılı karar).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik özellikleri

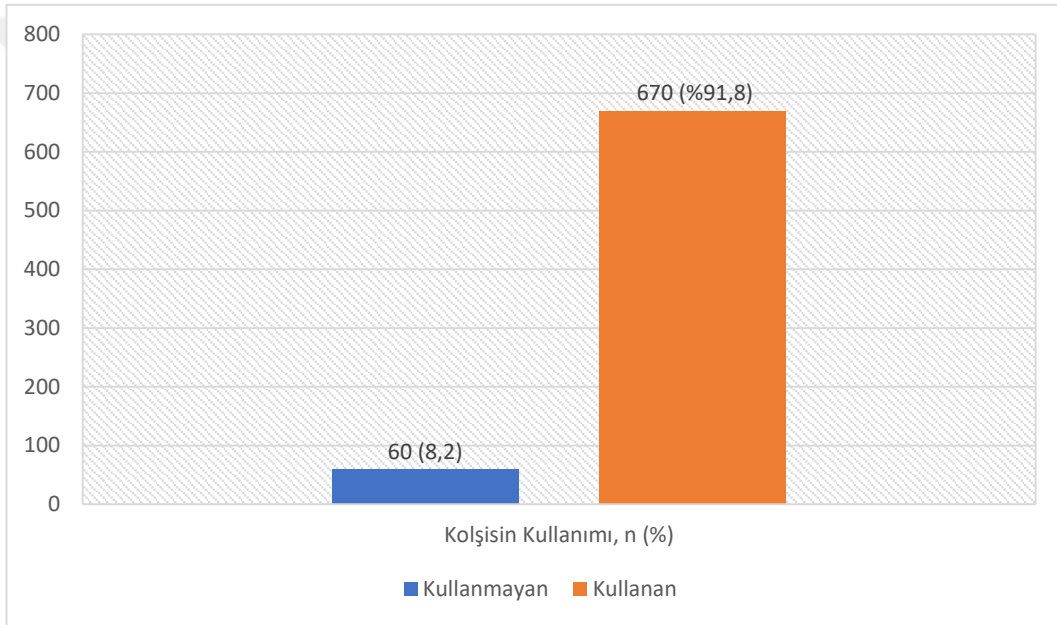
Çalışmaya 18-82 yaş arası 420'si kadın (%57,5) 730 hasta dâhil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $38,4 \pm 12,6$ yıldır. Hastaların bazı demografik ve komorbiditelerine ait özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur. Medyan hastalık süresi 9 (1-52) yıldır. Hastaların %10,7'sinde HT, %5,5'inde DM ve %7,7'sinde KBH mevcuttur. Çalışmamızdaki hastaların amiloidoz görülme oranı %6 (n=44), KAH oranı ise %3,7 (n=27) idi. Sigara kullanımı sorgulanan 405 hastanın %41'i (n=166) aktif içici olduğu saptandı.

Tablo 7. AAA hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile eşlik eden hastalıkları

Hasta özellikleri	n=730
Kadın, n (%)	420 (57,5)
Yaş, yıl	
Ortalama $\pm$ ss	38,4 $\pm$ 12,6
Ortanca (min-maks)	37 (18-82)
Hastalık süresi, yıl	
Ortalama $\pm$ ss	11,1 $\pm$ 6,5
Ortanca (min-maks)	9 (1-52)
Sigara kullanımı, n (%)	166/405 (41)
Hipertansiyon, n (%)	78 (10,7)
Diabetes mellitus, n(%)	40 (5,5)
Hiperlipidemi, n (%)	86 (11,8)
Amiloidoz, n(%)	44 (6)
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	56 (7,7)
Renal transplantasyon, n (%)	29 (4)
KAH, n (%)	27 (3,7)
Diğer kardiyak hastalıklar	
Perikardit, n (%)	2 (0,3)
Aritmi, n (%)	7 (1)
Kapak hastalığı, n (%)	4 (0,5)

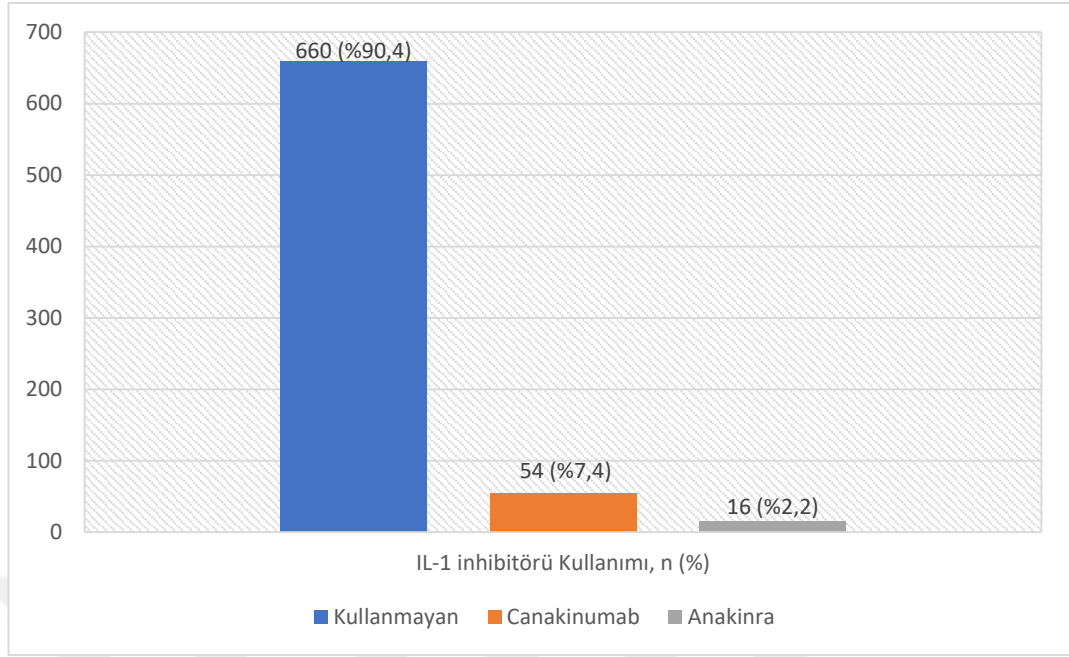
Serebrovasküler olay, n (%)	5 (0,7)
Periferik arter hastalığı, n (%)	4 (0,5)
Derin ven trombozu, n (%)	6 (0,8)
Pulmoner tromboemboli, n (%)	10 (1,4)
Pulmoner hipertansiyon, n (%)	1 (0,1)
Mortalite, n (%)	6 (0,8)

Hastalar kullandıkları tedaviler açısından sınıflandırıldığında kolşisin kullanan hasta oranı %91,8 (n=670) di. (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların Kolşisin Kullanım Durumu

Biyolojik tedavi kullanan hasta oranı ise %9,6 (n=70) olup, en sık kullanılan biyolojik tedavinin %7,4 oranında (n=54) olmak üzere Kanakinumab olduğu saptandı (Şekil 5).



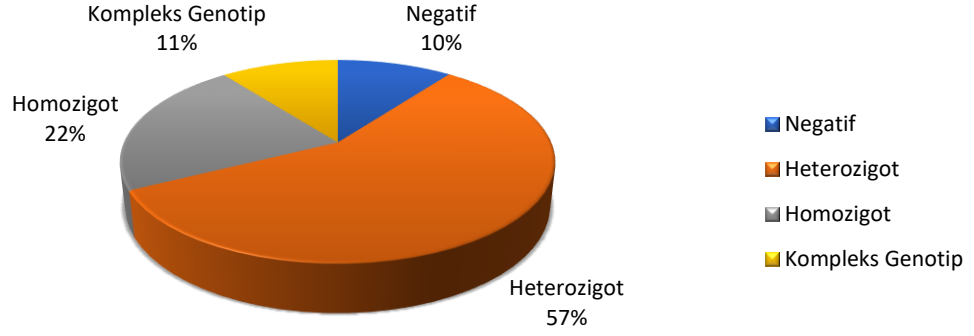
Şekil 5. Hastaların IL-1 İnhibitörü Kullanım Durumu

Çalışmamızdaki MEFV mutasyonu sonucuna ulaşılan 401 hastanın gen mutasyonları incelendiğinde, en sık izlenen gen mutasyonunun M694V (%64,9) R202Q (%40,4) ve M680I (%12) olduğu saptandı. Diğer genetik analiz sonuçları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. AAA hastalarının MEFV gen mutasyonu dağılımı

MEFV Genotip Dağılımı (n=401)	Total, n(%)	Heterozigot, n(%)	Homozigot, n(%)
M694V	260 (64,9)	184 (45,9)	76 (19)
R202Q	162 (40,4)	124 (30,9)	38 (9,5)
M680I	48 (12)	38 (9,5)	10 (2,5)
V726A	40 (9,9)	37 (9,2)	3 (0,7)
E148Q	44 (10,9)	43 (10,7)	1 (0,2)
E167D	5 (1,2)	4 (1)	1 (0,2)
K695R	3 (0,7)	3 (0,7)	-
P369S	2 (0,5)	2 (0,5)	-
R617H	1 (0,2)	1 (0,2)	-
M726A	1 (0,2)	1 (0,2)	-
M694I	2 (0,5)	2 (0,5)	-
R761H	3 (0,7)	3 (0,7)	-

401 hastanın %22'sinde homozigot, %57'sinde tekli heterozigot, %11'inde kompleks genotip saptandı. Hastaların %10'unda ise mutasyon görülmedi. (Şekil 6)



Şekil 6. Hastaların MEFV genotip dağılımı (n=401)

Hastaların SAA düzeyi ortalaması $34,3 \pm 54,3$ gr/dl CRP düzey ortalaması $2,1 \pm 3$ mg/l, fibrinojen düzeyi ortalaması $375,2 \pm 140,6$ mg/dl ve ESH düzeyi ortalaması ise $15,4 \pm 13,9$ mm/saat olarak tespit edildi. Hastaların laboratuvar bulguları detaylı olarak Tablo 9. da verilmiştir.

Tablo 9. AAA hastalarının laboratuvar bulguları

Tetkikler	Değerler
Serum Amiloid A, ng/mL	
Analiz sayısı, n(%)	658 (90)
Ortalama±ss	34,3±54,3
Ortanca (min-maks)	12 (1-468)
CRP, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	726 (99)
Ortalama±ss	2,1±3,4
Ortanca (min-maks)	0,8 (0-22)
Fibrinojen, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	568 (77)
Ortalama±ss	375,2±140,6
Ortanca (min-maks)	359 (3,6-235)
ESH, mm/saat	
Analiz sayısı, n(%)	723 (99)
Ortalama±ss	15,4±13,9
Ortanca (min-maks)	11 (2-88)
Albumin, g/L	
Analiz sayısı, n(%)	654(89)
Ortalama±ss	4,4±0,4
Ortanca (min-maks)	4,5 (2,2-5,7)
Kreatinin, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	730 (100)
Ortalama±ss	0,81±0,64
Ortanca (min-maks)	0,7 (0,3-8,5)
Glukoz, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	650(89)
Ortalama±ss	89,6±20,8
Ortanca (min-maks)	87 (61-503)
HbA1c, %	
Analiz sayısı, n(%)	304(41)
Ortalama±ss	5,6±0,7
Ortanca (min-maks)	5,5 (4,1-8,9)

Total kolesterol, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	374(51)
Ortalama±ss	180,5±49,2
Ortanca (min-maks)	175,5 (74-439)
Trigliserit, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	424(58)
Ortalama±ss	141,7±78,2
Ortanca (min-maks)	125 (11-640)
d-LDL kolesterol, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	415(56)
Ortalama±ss	109,8±36,7
Ortanca (min-maks)	107 (32-285)
HDL kolesterol, mg/dl	
Analiz sayısı, n(%)	390(53)
Ortalama±ss	48,3±13,9
Ortanca (min-maks)	46 (18-111)
TG/HDL-K	
Analiz sayısı, n(%)	386 (52)
Ortalama±ss	3,3±2,5
Ortanca (min-maks)	2,8 (0,3-22,9)
İdrar proteini, n (%)	
Analiz sayısı	645 (88)
< 300 mg/gün	585 (90,7)
>300 mg/gün ve <3 gr/gün	42 (6,5)
>3 gr/gün	18 (2,8)

4.2. Amiloidoz Durumuna Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar amiloidoz gelişme durumuna göre iki gruba ayrıldı. Her 2 grubun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 10). Ortanca yaşı, amiloidoz gelişmeyenlerde 36 (18-82) yıl iken amiloidoz gelişenlerde 41 (21-75) yıl olarak daha yüksek saptandı ve grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,032$). Amiloidoz gelişmeyen grubun %41,4'ü gelişenlerin ise %59,1'i erkek olup, amiloidozis grubunda erkeklerin sıklığı istatistiksel olarak

anlamli yüksek bulunmuştur ($p=0,027$). Amiloidoz gelişmeyenlerin ortalnca hastalık süresi 9 (1-52) yıl iken amiloidoz gelişenlerin ortalnca hastalık süresi 12 (1-36) yıl olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha uzun saptanmıştır ($p=0,013$). Sigara kullanım sıklığı gruplar arasında benzerdi ($p=0,956$). Amiloidozu olan hastalarda HT, KBH ve renal transplantasyon sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,042$, $p<0,001$, $p<0,001$). Ayrıca KAH sıklığı amiloidozlu hastalarda (%13,6) amiloidoz olmayanlara (%3.1) göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.004$).



	Amiloidoz(+) n=44	Amiloidoz (-) n=686	P değeri
Yaş, yıl (ortalama±ss)	41,8±11,9	38,2±12,6	0,032[±]
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	18 (40,9)	402 (58,6)	0,027*
Erkek	26 (59,1)	284 (41,4)	
Hastalık süresi, yıl			
Ortalama±ss	13,9±8,2	10,9±6,4	0,013[±]
Ortanca (min-maks)	12 (1-36)	9 (1-52)	
Sigara kullanımı, n (%)	15/35 (42,9)	151/370 (40,8)	0,956*
Hipertansiyon, n (%)	9 (20,5)	69 (10,1)	0,042*
Diabetes mellitus, n (%)	1 (2,3)	39 (5,7)	0,504*
Hiperlipidemi, n (%)	9 (20,5)	77 (11,2)	0,110*
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	34 (77,3)	22 (3,2)	<0,001*
Renal transplantasyon, n (%)	28 (63,6)	1 (0,1)	<0,001*
KAH, n (%)	6 (13,6)	21 (3,1)	0,004*
Diğer kardiyak hastalıklar			
Perikardit, n (%)	0	2 (0,3)	
Aritmi, n (%)	0	7 (1)	
Kapak hastalığı, n (%)	0	4 (0,6)	
Serebrovasküler olay, n (%)	0	5 (0,7)	
Periferik arter hastalığı, n (%)	0	4 (0,6)	
Derin ven trombozu, n (%)	1 (2,3)	5 (0,7)	0,312*
Pulmoner tromboemboli, n (%)	1 (2,3)	9 (1,3)	0,465*
Pulmoner hipertansiyon, n (%)	0	1 (0,1)	
Mortalite, n (%)	3 (6,8)	3 (0,4)	0,004*

Tablo 10. Amiloidozu olan ve olmayan AAA hastalarının demografik, klinik ve komorbiditelerinin karşılaştırılması

±: Mann-Whitney U testi, *: Ki-kare testi

SAA düzeyi amiloidozu olan hasta grubunda amiloidozu olmayan grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Fibrinojen, ESH düzeyi de amiloidoz gelişen hastalarda amiloidozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ($p<0,001$) Kreatinin düzeyi dağılımlarına göre

değerlendirildiğinde; amiloidozu olan hasta grubunda kreatinin amiloidozu olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu. ($p<0,001$) Grupların lipid profilleri incelendiğinde; Trigliserit ve TG/HDL-C oranı amiloidozu olan grupta amiloidoz olmayan gruba göre anlamlı olarak yükseldi (sırasıyla; $p=0,000$, $p=0,002$). Mikroalbuminüri seviyeleri amiloidozu olan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo 11. Hastaların Amiloidoz Durumuna Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Amiloidozis (+) n=44	Amiloidozis (-) n=686	P değeri
Kreatinin, mg/dl			
Ortalama $\pm$ ss	2,06 $\pm$ 1,35	0,72 $\pm$ 0,46	<0,001[±]
Ortanca (min-maks)	1,7 (0,5-5,7)	0,7 (0,3-8,5)	
HbA1C (n=27/277), %			
Ortalama $\pm$ ss	5,1 $\pm$ 0,4	5,7 $\pm$ 0,7	<0,001[±]
Ortanca (min-maks)	5,2 (4,1-6,5)	5,5 (4,1-8,9)	
Glukoz (n=43/607), mg/dl			
Ortalama $\pm$ ss	88,4 $\pm$ 11,1	89,7 $\pm$ 21,3	0,841 [±]
Ortanca (min-maks)	88 (61-119)	87 (66-503)	
Albumin (n=43/611), g/L			
Ortalama $\pm$ ss	3,8 $\pm$ 0,8	4,5 $\pm$ 0,4	<0,001[±]
Ortanca (min-maks)	4,1 (2,3-5,1)	4,5 (2,2-5,7)	
Serum Amiloid A (n=37/621), ng/mL			
Ortalama $\pm$ ss	96,5 $\pm$ 91,1	30,6 $\pm$ 49	<0,001[±]
Ortanca (min-maks)	67 (4,5-338)	11,3 (1-468)	
Fibrinojen (n=32/536), mg/dl			
Ortalama $\pm$ ss	460,7 $\pm$ 119,3	370,1 $\pm$ 140,2	<0,001[±]
Ortanca (min-maks)	460 (258-709)	355,5 (3,6-2235)	

CRP (n=44/682), mg/dl			
Ortalama±ss	3,4±4,4	2 ±3,3	0,001±
Ortanca (min-maks)	1,7 (0,01-22)	0,7 (0-20)	
ESH (n=42/681), mm/saat			
Ortalama±ss	28,9±19,7	14,5±12,9	<0,001±
Ortanca (min-maks)	27 (2-88)	10 (2-73)	
Total Kolesterol (n=38/336), mg/dl			
Ortalama±ss	189±72	179,5±45,9	0,923±
Ortanca (min-maks)	176,5 (105-439)	175,5 (74-424)	
Trigliserit (n=39/385), mg/dl			
Ortalama±ss	181,9±94,2	137,6±75,3	<0,000±
Ortanca (min-maks)	160 (60-574)	122 (11-640)	
d-LDL Kolesterol (n=39/376), mg/dl			
Ortalama±ss	110,6±49,7	109,8±35,2	0,406±
Ortanca (min-maks)	102 (54-272)	107 (32-285)	
HDL Kolesterol (n=39/351), mg/dl			
Ortalama±ss	45,9±13,6	48,5±14,1	0,249±
Ortanca (min-maks)	45 (20-96)	46 (18-111)	
TG/HDL-C (n=39/347)			
Ortalama±ss	4,3±2,9	3,2±2,4	0,002±
Ortanca (min-maks)	3,5 (1-14,7)	2,6 (0,3-22,9)	
İdrar Protein (n=39/606), n (%)			
Proteinüri Yok	17 (43,6)	568 (93,7)	<0,001*
Spot idrar prot >300 mg	13 (33,3)	29 (4,8)	
Spot idrar prot >3 gr	9 (23,1)	9 (1,5)	
İdrar Albumin (n=12/212), n (%)			
Normal	6 (50)	197 (92,9)	<0,001*
Mikroalbuminüri	3 (25)	11 (5,2)	
Makroalbuminüri	3 (25)	4 (1,9)	

± Mann-Whitney U testi, * Ki-kare testi

Amiloidozu olan ve olmayan hastaların M694V mutasyonlarının tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 12).

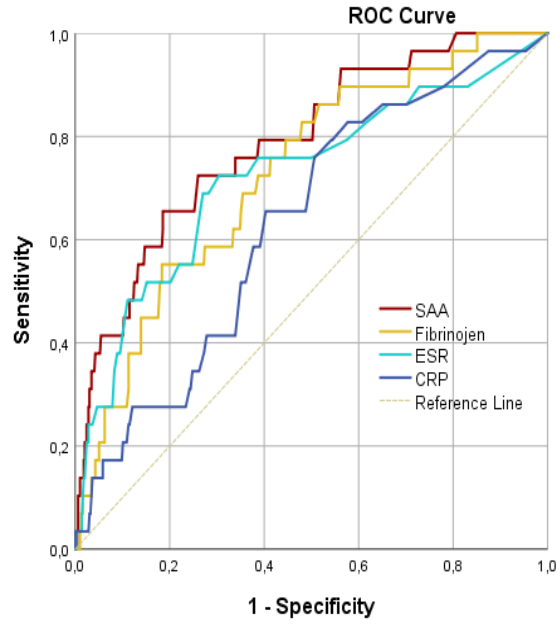
Tablo 12. Amiloidoz olan ve olmayan AAA hastalarının MEFV gen mutasyonu dağılımlarının karşılaştırılması

	Amiloidoz (+) n=19*	Amiloidoz (-) n=382*	P değeri
MEFVgen mutasyon pozitifliği, n(%)	19 (100)	341 (89,3)	0,240**
Homozigot M694V, n(%)	7 (36,8)	69 (18,1)	0,065**
Heterozigot M694V, n(%)	8 (42,1)	176 (46,1)	0,918**
Homozigot R202Q, n(%)	3 (15,8)	35 (9,2)	0,408**
Heterozigot R202Q, n(%)	7 (36,8)	117 (30,6)	0,751**
Heterozigot M680I, n(%)	5 (26,3)	33 (8,6)	0,025**
Heterozigot V726A, n(%)	2 (10,5)	35 (9,2)	0,691**
Heterozigot E148Q, n(%)	1 (5,3)	42 (11)	0,707**

* Kayıtlı MEFV gen mutasyon verisi bulunan hasta sayısı

** Ki-kare testi (En fazla gözlenen 7 varyant analize dahil edilmiştir)

AAA hastalarında SAA, fibrinogen, CRP ve ESH değişkenlerinin, amiloidozu öngörebilecek cut-off değerleri ROC analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 13, Şekil 7). Sınır değerler SAA için 44 ng/ml, fibrinojen için 384 mg/dl, ESH için 20 mm/saat ve CRP için 1,25 mg/dl bulunmuştur. Bu 4 değişken içinde AUC değeri en yüksek olan SAA (AUC=0,788; $p<0,001$) ikinci en yüksek olan ise fibrinojendir (AUC=0,728; $p=0,001$) (Tablo 13). Bu değişkenlerin amiloidozisi bağımsız predikte etme gücünü değerlendirebilmek için kurulan Multivariate Lojistik regresyon analizi sonucunda SSA>44 (ref: ≤ 44 ng/ml) olan hastalarda 5,5 kat ve ESH >20 (ref: ≤ 20 mm/saat) olan hastalarda ise hastalarda amiloidoz 3,4 kat fazla gözleniyor. Çok değişkenli analiz sonucunda fibrinojen ve CRP değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve amiloidozla ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak modelde yer almadığı gözlenmiştir (Tablo 13).



Şekil 7. Serum Amiloid A, Fibrinojen, Sedim ve CRP değerlerine ait ROC eğrileri

Tablo 13. Amiloidoz için SAA, fibrinojen, ESH ve CRP değerlerinin ROC analizi ile elde edilen sınır değerleri

	Sınır değer	AUC (%95 GA)	P değeri
SAA	44	0,788 (0,703-0,874)	<0,001
Fibrinojen	384	0,728 (0,638-0,817)	<0,001
ESH	20	0,724 (0,615-0,832)	<0,001
CRP	1,25	0,633 (0,535-0,730)	0,016

Tablo 14. AAA hastalarında Amiloidozu öngören değişkenlerin Multivariate Lojistik Regresyon Analizi ile analizi

	Adjusted OR (%95 GA)	P değeri
SAA >44 (ref: ≤44 ng/mL)	5,5 (2,3-12,7)	<0,001
Fibrinojen >384 (ref: ≤384 mg/dl)	1,4 (0,58-3,5)	0,440
ESH >20 (ref: ≤20 mm/saat)	3,4 (1,3-9,1)	0,015
CRP >1,25 (ref: ≤1,25 mg/dl)	0,98 (0,39-2,47)	0,964

ROC analizlerde $p < 0,05$ olan değişkenler multivariate analize dâhil edilmiştir ve adj. OR: Düzeltilmiş Odds Ration değerleri hesaplanmıştır, GA: Güven Aralığı

4.3. Ateroskleroz Durumuna Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar ateroskleroz gelişme durumuna göre iki gruba ayrılarak ve gruplar arasında bazı demografik, klinik, laboratuvar sonuçları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında bazı demografik, klinik, laboratuvar sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 15). Her iki grup arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p<0,005$) ateroskleroz gelişenlerin ortalama yaşı 52 (36-75) iken gelişmeyenlerin ortalama yaşı 36 (18-82) yıl olduğu bulunmuştur. Ateroskleroz gelişen grubun %48,1'i gelişmeyenlerin ise 42,2'si erkektir. Ateroskleroz gelişenlerin ortalama hastalık süresi 8 (1-36) yıl iken gelişmeyenlerin ortalama hastalık süresi 9,5 (1-52) yıl bulunmuştur ve gruplar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Sigara kullanım sıklığı gruplar arasında benzerdi ($p=0,830$). Ateroskleroza olan hastalarda KBH, renal transplantasyon, Pulmoner tromboemboli, Amiloidozis sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. (sırasıyla $p=0,048$, $p=0,019$, $p=0,049$, $p=0,004$).

Tablo 15. Hastaların Ateroskleroz Durumuna Göre Bazı Demografik, Klinik ve Komorbiditelerine Ait Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Ateroskleroz (+) n=27	Ateroskleroz (-) n=703	P değeri
Yaş, yıl			
Ortalama $\pm$ ss	55,7 $\pm$ 12,2	37,8 $\pm$ 12,2	<0,001 [±]
Ortanca (min-maks)	52 (36-75)	36 (18-82)	
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	14 (51,9)	406 (57,8)	0,682*
Erkek	13 (48,1)	297 (42,2)	
Sigara kullanımı (n=22/383), n (%)	10 (45,5)	156 (40,7)	0,830*
Hastalık süresi, yıl (n=24/700)			
Ortalama $\pm$ ss	11,5 $\pm$ 8,4	11,1 $\pm$ 6,5	0,812 [±]
Ortanca (min-maks)	8 (1-36)	9,5 (1-52)	
HT, n (%)	6 (22,2)	72 (10,2)	0,058*
DM, n (%)	2 (7,4)	38 (5,4)	0,655*
KBH, n (%)	5 (18,5)	51 (7,3)	0,048*
HPL, n (%)	4 (14,8)	82 (11,7)	0,547*

Malignite, n (%)	2 (7,4)	20 (2,8)	0,194*
Renal TX öyküsü, n (%)	4 (14,8)	25 (3,6)	0,019*
Perikardit, n (%)	0	2 (0,3)	1,000*
Aritmi, n (%)	2 (7,4)	5 (0,7)	0,025*
Kalp Kapak Yetmezliği, n (%)	2 (7,4)	2 (0,3)	0,008*
Pulmoner HT, n (%)	0	1 (0,1)	1,000*
Periferik AH, n (%)	0	4 (0,6)	1,000*
Pulmoner TE, n (%)	2 (7,4)	7 (1,1)	0,049*
DVT, n (%)	1 (3,7)	5 (0,7)	0,203*
SVO, n (%)	1 (3,7)	4 (0,6)	0,172*
Amiloidoz, n (%)	6 (22,2)	38 (5,4)	0,004*
Exitus , n (%)	3 (11,1)	3 (0,4)	0,001*

±: Mann-Whitney U testi, *: Ki-kare testi

SAA düzeyi ateroskleroza olan hasta grubunda ateroskleroza olmayan grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,008$) (Tablo 16). CRP, fibrinojen ve ESH düzeylerinde ise her 2 grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmedi. Kreatinin düzeyi ateroskleroza olan hasta grubunda kreatinin ateroskleroza olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Grupların HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında da anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,407$ $p=0,623$, $p=0,330$, $p=0,068$). TG/HDL-C oranı ise ateroskleroza olan grupta ateroskleroza olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,049$)

Tablo 16. Hastaların Ateroskleroz Durumuna Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Ateroskleroz (+) n=27	Ateroskleroz (-) n=703	P değeri
Kreatinin, mg/dl			
Ortalama±ss	1,5±1,9	0,8±0,5	0,001[±]
Ortanca (min-maks)	0,8 (0,5-8,5)	0,7 (0,3-7)	
HbA1C (n=23/281), %			
Ortalama±ss	5,7±0,8	5,6±0,7	0,085 [±]
Ortanca (min-maks)	5,6 (4,1-8,4)	5,4 (4,1-8,9)	
Glukoz (n=26/624), mg/dl			
Ortalama±ss	86,3±11,9	89,7±21	0,324 [±]
Ortanca (min-maks)	86,5 (61-119)	87 (66-503)	
Albumin (n=27/627), g/L			
Ortalama±ss	4,1±0,7	4,4±0,4	0,032[±]
Ortanca (min-maks)	4,3 (2,2-5,1)	4,5 (2,3-5,7)	
Serum Amiloid A (n=24/634), ng/mL			
Ortalama±ss	85,4±118,9	32,4±49,5	0,008[±]
Ortanca (min-maks)	25 (3-468)	11,7 (1-422)	
Fibrinojen (n=23/545), mg/dl			
Ortalama±ss	376,3±129,2	375,1±141,2	0,923 [±]
Ortanca (min-maks)	363 (227-617)	359 (3,6-2235)	
CRP (n=27/699), mg/dl			
Ortalama±ss	2,9±3,7	2,1±3,4	0,185 [±]
Ortanca (min-maks)	1 (0,01-12)	0,8 (0-22)	
ESH (n=27/696), mm/saat			
Ortalama±ss	21,1±22,9	15,2±13,4	0,531 [±]
Ortanca (min-maks)	11 (2-88)	11 (2-71)	
Total Kolesterol (n=24/350), mg/dl			
Ortalama±ss	207,2±87,4	178,6±45,1	0,330 [±]
Ortanca (min-maks)	184 (91-424)	175 (74-439)	
Trigliserit (n=26/398), mg/dl			
Ortalama±ss	165,4±78,1	140,2±78,1	0,068 [±]
Ortanca (min-maks)	145,5 (55-338)	124 (11-640)	

d-LDL Kolesterol (n=27/388), mg/dl			
Ortalama±ss	119,7±54,3	109,2±35,2	0,623 [±]
Ortanca (min-maks)	117 (54,285)	106,5 (32-272)	
HDL Kolesterol (n=25/365), mg/dl			
Ortalama±ss	46,2±14,7	48,4±13,9	0,407 [±]
Ortanca (min-maks)	40 (18-71)	46 (19-111)	
TG/HDL-C (n=25/361)			
Ortalama±ss	4,3±2,7	3,3±2,5	0,049[±]
Ortanca (min-maks)	3,7 (0,8-11,5)	2,7 (0,3-22,9)	
İdrar Protein (n=26/619), n (%)			
Proteinüri Yok	21 (80,8)	564 (91,1)	
Spot idrar prot >300 mg	3 (11,5)	39 (6,3)	0,159*
Spot idrar prot >3 gr	2 (7,7)	16 (2,6)	
İdrar Albumin (n=11/213), n (%)			
Normal	9 (81,8)	194 (91,1)	
Mikroalbuminüri	1 (9,1)	13 (6,1)	0,457*
Makroalbuminüri	1 (9,1)	6 (2,8)	

[±]: Mann-Whitney U testi, *: Ki-kare testi

Aterosklerozu olan ve olmayan hastaların M694V mutasyonlarının tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Aterosklerozu olan hastalarda en sık görülen mutasyon Heterozigot M694V mutasyonudur. (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların Ateroskleroz Durumuna Göre MEFV Geni Mutasyonu Dağılımlarının Karşılaştırılması

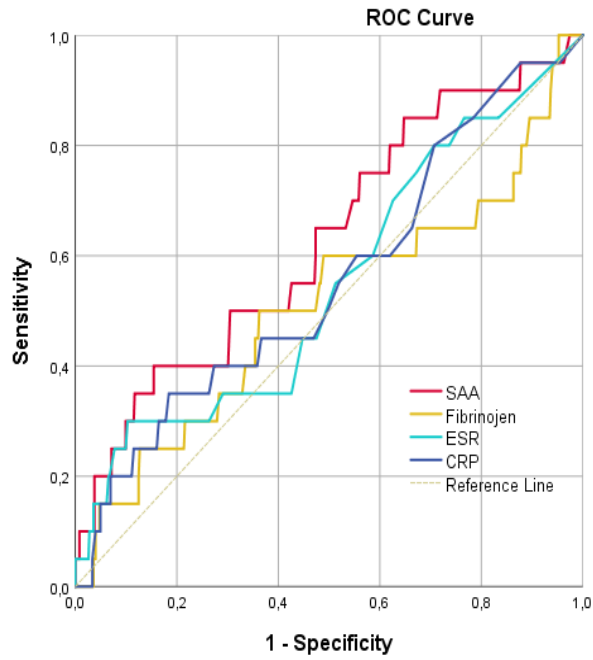
	Ateroskleroz (+) n=18*	Ateroskleroz (-) n=383*	P değeri
MEFV gen mutasyon pozitifliği, n(%)	16 (88,9)	344 (89,8)	0,705**
Heterozigot M694V, n (%)	11 (61,1)	173 (45,2)	0,278**
Heterozigot R202Q, n (%)	6 (33,3)	118 (30,8)	1,000**
Homozigot M694V, n (%)	4 (22,2)	72 (18,8)	0,758**
Heterozigot V726A, n (%)	4 (22,2)	33 (8,6)	0,073**
Heterozigot M680I, n (%)	2 (11,1)	36 (9,4)	0,684**
Homozigot R202Q, n (%)	2 (11,1)	36 (9,4)	0,684**
Heterozigot E148Q, n (%)	0	43 (11,2)	0,289**

AAA hastalarında SAA, fibrinogen, CRP ve ESH değişkenlerinin Aterosklerozu öngörebilecek cut-off değerlere sahip olup olmadığı ROC (Receiver operating characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 18, Şekil 8).

SAA değeri aterosklerozu olan hastalarda aterosklerozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşılık fibrinojen, CRP ve ESH değişkenlerinin AUC değerlerine ait p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$) için buna göre aterosklerozu öngörme gücünün olmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 18. Aterosklerozisi predikte eden değişkenlere ait ROC analizi ile elde edilen sınır değer

	AUC (%95 GA)	P değeri
SAA	0,629 (0,544-0,774)	0,051
Fibrinojen	0,510 (0,361-0,658)	0,882
ESH	0,548 (0,411-0,686)	0,466
CRP	0,556 (0,421-0,691)	0,397



şekil 8. Ateroskleroz için Serum Amiloid A, Fibrinojen, Sedim ve CRP değerlerine ait ROC eğrileri

5.TARTIŞMA

Çalışmanın sonucuna göre, FMF hastalığına sekonder amiloidozu bulunan hastalarda KAH gelişme riskinin arttığı görülmektedir. KAH olanlarda SAA düzeyi yüksek iken, diğer AFR' lerinin benzer olduğu görülmektedir. Çalışmamızda da FMF hastalığının erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak Sohar ve ark.'nın yaptığı 401 hastayı kapsayan bir çalışmada erkeklerde hastalığın daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür [96]. Literatür verilerine göre AAA hastalığının erkeklerde kadınlara oranla daha sık olduğu bilinmektedir, ancak bildiren oranlar çalışmalar arası farklılıklar göstermektedir. 2005 yılında ülkemiz AAA çalışma grubunun ülke genelinde çok merkezli olarak yürüttüğü 2838 hasta ile yapılan çalışmasında erkek/kadın oranı 1.2/1 olarak bulunmuştur[28] Yine literatür verilerine göre erkek cinsiyet amiloidoz gelişimi için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir [152]. Bizim çalışmamızda amiloidozun erkeklerde daha sık geliştiği görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların ortalama tanı alma yaşı $38,4 \pm 12,6$ (18-82) saptandı. AAA'lı hastaların çoğunda ilk atağın 20 yaşından önce olduğu görülmekte ve bu hastalar erken başlangıçlı AAA olarak tanımlanmaktadır [6]. 20 yaşından sonra ilk atağını geçirenler ise geç başlangıçlı AAA, geç başlangıçlı hastalar içinde 40 yaşından sonra ilk atağını geçirenler ise 'late onset AAA' olarak tanımlanmaktadır. Literatüre verilerinde hastaların çoğu geç başlangıçlı AAA olarak görülmektedir. Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının 401 AAA'lı ile yaptığı çalışmada 57 hasta (%14) geç başlangıçlı AAA ve sadece 5 hasta (%1,25) late onset AAA olarak saptanmıştır[153]. Öztürk ve arkadaşlarının 260 AAA' lı hasta ile yaptığı çalışmada ise 77 hasta (%30) geç başlangıçlı AAA olarak saptanırken, late onset AAA'lı hastaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki hastaların tanı alma yaşı literatürle uyumlu olarak geç başlangıçlı AAA tanımına uymaktadır.

AAA çocukluk-genç erişkinlik çağı hastalığı olarak bilinse de, AAA kliniğinin diğer birçok romatolojik hastalıklarla karışabileceği de göz önünde bulundurularak, her yaş grubunda uygun klinikte akla getirilmesi gerektiği görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların %49,4'unda MEFV gen mutasyonları pozitif saptandı. Hastaların gen mutasyonlarının sıklıkları karşılaştırıldığında M694V gen mutasyonu en sık izlenen gen mutasyonu olduğu görüldü. Heterozigot M694V en sık görülen mutasyondur. Türk AAA Çalışma Grubunun 1090 Türk hasta üzerinde yaptığı çalışmada en sık gen mutasyonunun M694V olduğu belirtilmiştir[6]. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler genel kabul gören verilerle uyumlu olarak saptanmıştır. M694V homozigot olan 76 hastanın 7 (%9,2)' sinde amiloidoz saptanmıştır. Polat ve arkadaşlarının hazırladığı bir derlemede AAA ilişkili amiloidoz saptanan 400 hastanın %47'sinde M694V homozigot saptanmış ve bu oran amiloidoz gelişmeyen hasta popülasyonuna göre yüksek bulunmuştur[154]. Bu verilerin çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza katılan AAA hastalarının %91,8'i kolşisin kullanmakta idi. Zemer ve arkadaşlarının yaptıkları çift-kör randomize çalışmada 1-2 mg/gün dozunda verilen kolşisinin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir. Kolşisin tedavisinde 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda beklenen etki düşük olacaktır. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilmektedir[102]. Kolşisin direnci durumu söz konusu olduğunda tedavide kullanılacak ajanlar biyolojik ajanlar olduğu ve biyolojik ajanlardan kullanımı en sık olanların IL-1 inhibisyonu yapan Anakinra ve Kanakinumab olduğu bilinmektedir[155,156] Çalışmamızda tedavilerinde biyolojik ajanlara başvuran hastalarda kullanılan biyolojik tedavi sıklıkları karşılaştırıldığında en sık kullanılan biyolojik tedavinin Kanakinumab olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda akut faz yanıtını değerlendirmek için hastaların SAA, fibrinojen, ESH ve CRP düzeyleri incelenmiştir. Amilodozu ve ateroskleroza olan hasta gruplarında SAA düzeyinin, amiloidozis ve ateroskleroza olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. AAA'da atak dönemleri haricinde ataksız dönemlerde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur. Lachmann ve ark.'nın yaptığı çalışmada CRP ve SAA düzeyi ataklarda anlamlı yüksek bulunmuş, ataklar arası dönemde de normalin üzerinde seyrettiği görülmüştür[157]. Örün ve ark.'nın yaptığı çalışma da çalışmamızla uyumlu olarak klasik akut faz reaktanları (CRP, sedimantasyon, fibrinojen) ataklı ve ataksız dönemde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır[158]. Korkmaz ve

arkadaşları 49 AAA hastası üzerinde yaptığı çalışmada atakların olmadığı dönemlerde hastaların %63 ünün en az bir akut faz rektanının, %25 hastada ise 2 ve daha fazla akut faz rektanının yüksek seyrettiğini saptamışlardır[159]. Bizim çalışmamızda da ataksız dönemdeki AAA hastalarında ESH ve Fibrinojen normal düzeye sahipti. Yine aynı çalışmada gösterilmiş ki; ataksız dönemde yükselen CRP subklinik inflamasyonun belirticidir. Çalışmamızda AAA hastalarının %37,5'inde yüksek CRP düzeyleri gösterilmiştir.

Çalışmamızda amiloidozu ve ateroskleroza olan hastalarda trigliserit ve TG/HDL-C oranı amiloidozu olan grupta amiloidoz olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Keleş ve arkadaşlarının AAA ve AS hastaları ile yaptığı bir çalışmada kronik inflamatuvar hastalıkta trigliserid ve HDL değerlerinin oranlanması ile bu hastalık grubunda ateroskleroz riski gösterilmiştir. Çalışmada yüksek TG/HDL oranını artmış ateroskleroz riskiyle ilişkilendirmişlerdir[160].

Çalışmamızda amiloidoz oranı 730 hastada %6 olarak saptanmış ve amiloidoz grubunda erkeklerin sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde benzer sonuçların olduğu çalışmalardan ; Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA olan hastalarda amiloidoz sıklığı %7 görülmüştür[161]. Kaşifoğlu ve arkadaşları tarafından 2246 AAA tanılı hasta üzerinde yapılan çalışmada, amiloidoz oranı 193 hastada (%8.6) pozitif olduğu ve M694V mutasyonunun amiloidoz gelişimini artırdığı saptanmıştır[29]. Berkun ve ark. yaptıkları çalışmada homozigot M694V taşıyanlarda SAA düzeylerinin en yüksek olduğu, birleşik mutasyonu olan hastalarda mutasyonu olmayan ve tekli heterozigot mutasyonu taşıyanlara göre daha yüksek olduğu, mutasyonu olmayan AAA hastalarında kısmi yüksekliğin olduğu gösterilmiştir[87]. Çalışmamızda da amiloidozu olan hastalarda homozigot M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olmuştur.

Çalışmamızda amiloidozu olan hastalarda KAH, HT, KBH ve renal transplantasyon sıklığının amiloidozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. AAA'ya eşlik eden kronik böbrek yetmezliği oranı 731 hastada %7,7 (n=56) olarak belirlenmiştir. Bu bağlamda, AAA tanılı hastalarda amiloidoza bağlı böbrek yetmezliği gelişimini önlemeye yönelik yapılan kontrollerde, amiloidoz durumunda erken dönemde idrarda proteinüri geliştiği için,

tam idrar tetkikinin düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Proteinüri saptanan hastalarda renal biyopsi ile mutlaka amiloidoz araştırılmalıdır[162,163]. Çalışmamızdaki proteinüri düzeyleri amiloidozu olan hasta grubunda, amiloidozu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ergüven ve ark. AAA hastalarında yaptıkları çalışmada albuminüri düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir[164].

Çalışmamızda SAA düzeyi ateroskerozu olan hasta grubunda ateroskerozu olmayan grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. CRP, Fibrinojen, ESH düzeyi de ateroskleroz gelişen hastalarda ateroskleroz olmayan hastalara göre gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmedi. Berkun ve ark. yaptıkları çalışmada SAA düzeylerinin, AAA hastalarının % 33'ünde yüksek olduğunu göstermişlerdir[87]. Aterosklerozun temel belirtecinin inflamasyon olduğunu ve AAA gibi inflamasyonun eşlik ettiği romatolojik hastalıklarda artmış kardiyovasküler risk saptandığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur[15]. Manzi ve ark.'nın yaptığı çalışmada SLE hastalarında aynı yaşlardaki kontrol grubuna göre yüksek kardiyovasküler risk bulunmuştur[165]. Wolfe ve ark.'nın araştırmasında romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler riskin arttığı ve bu durumun mortalite üzerine etkili olduğu belirlenmiştir[166]. Akdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AAA hastalığında da aterosklerotik vasküler komplikasyonlar için artmış risk saptanmıştır[141].

Sonuç olarak çalışmamızda ateroskerozu olan ve atak dışı dönemde bulunan AAA hastalarında serum amiloid a düzeyinin ateroskerozu olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve amiloidozu olan hastaların da SAA, fibrinojen, CRP ve ESH düzeylerinin, amiloidozu olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Bu bağlamda ileride yapılacak çalışmalar ile özellikle SAA ve diğer inflamasyon markırlarının aterosklerozun ve subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceğini düşünüyoruz. Tek başına M694V allel pozitifliğinin, koroner olay gelişimi üzerindeki etkisinin, önemli olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın limitasyonları arasında amiloidoz ve ateroskleroza olan hasta gruplarının sayısının az olması yer alır. Daha geniş hasta serilerini içeren prospektif çalışmalarla SAA'nın ateroskleroz ve inflamatuvar süreç gelişim sürecindeki yeri ve tedavi takibinde kullanılabilirliği daha iyi anlaşılabilecektir.



6.ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada, AAA hastalarında SAA düzeyi ile ateroskleroz ilişkisi amaçlanmıştır.

Yöntem: AAA tanısı almış 730 hastanın demografik verileri, klinik bulguları, komorbiditeleri, laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 310'u (%42,5) erkek, 420'si (%57,5) kadın (n=420) idi. Hastaların genel yaş ortalaması $38,4 \pm 12,6$ yıldır. 44 hastada (%6) amiloidoz mevcuttu. SAA, fibrinojen, ESH ve kreatinin düzeyi amiloidozlu hasta grubunda amiloidoz olmayan grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). KAH sıklığının amiloidozlu hastalarda (%13,6) amiloidoz olmayanlara (%3,1) göre daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0.004$). Aterosklerozu olan hastalarda KBH, renal transplantasyon, PTE, Amiloidoz sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. (sırasıyla, $p = 0,048$, $p = 0,019$, $p = 0,049$, $p = 0,004$). SAA düzeyi aterosklerozu olan hasta grubunda ateroskleroz olmayan grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p = 0,008$) CRP, Fibrinojen, ESH düzeyi de ateroskleroz gelişen hastalarda ateroskleroz olmayan hastalara göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Kreatinin düzeyi dağılımlarına göre değerlendirildiğinde; aterosklerozu olan hasta grubunda kreatinin aterosklerozu olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu. ($p < 0,001$).

Sonuç: AAA hastalarında SAA düzeyinin aterosklerozu olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğunu ve ayrıca amiloidozu olan hastaların SAA, fibrinojen, CRP ve ESH düzeylerinin de amiloidozu olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, serum amiloid a, ateroskleroz

7.ABSTRACT

Introduction: Familial Mediterranean Fever (FMF); It is an autosomal recessive autoinflammatory disease caused by recurrent fever and inflammation of serous membranes.

Methods: Demographic data, clinical findings, comorbidities and laboratory findings of 730 patients diagnosed with FMF were retrospectively analyzed.

Results: Of the patients, 310 (42.5%) were male and 420 (57.5%) were female (n=420). The mean age of the patients was 38.4 ± 12.6 years. Amyloidosis was present in 44 patients (6%). SAA, fibrinogen, ESR and creatinine levels were found to be significantly higher in the patient group with amyloidosis compared to the group without amyloidosis ($p < 0.001$). The frequency of CAD was found to be higher in patients with amyloidosis (13.6%) than in patients without amyloidosis (3.1%) ($p = 0.004$). It was observed that the frequency of CKD, renal transplantation, PTE, amyloidosis was significantly higher in patients with atherosclerosis. (respectively $p = 0.048$, $p = 0.019$, $p = 0.049$, $p = 0.004$). It was observed that the SAA level was significantly higher in the patient group with atherosclerosis compared to the group without atherosclerosis ($p = 0.008$) There was no statistically significant difference between the groups in CRP, Fibrinogen, ESH levels in patients with atherosclerosis compared to patients without atherosclerosis. when the creatinine level is evaluated according to their distribution; In the group of patients with atherosclerosis, creatinine was found to be significantly higher than in the group without atherosclerosis. ($p < 0.001$).

Conclusions: It was determined that the SAA level in FMF patients was significantly higher than the patient group without atherosclerosis, and also the SAA, fibrinogen, CRP and ESH levels of the patients with amyloidosis were significantly higher than the patients without amyloidosis.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, serum amyloid a, atherosclerosis

8.KAYNAKÇA

- [1] E. Ben-Chetrit, M. Levy, Familial Mediterranean fever, *Lancet*. 351 (1998) 659–664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09408-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09408-7).
- [2] I. Ben-Zvi, A. Livneh, Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy, *Nat. Rev. Rheumatol.* 7 (2011) 105–112.
- [3] V. Cobankara, Cobankara, V. “Kiraz S.” Ailesel akdeniz ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi*. Hacettepe Üniversitesi yayınları. Ankara 31 (2000): 310-319., Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi*. Hacettepe Üniversitesi Yayn. Ankara. 31 (2000) 310–319.
- [4] A. Dinc, Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men, *Clin Exp Rheumatol.* 18 (2000) 292.
- [5] F. Onen, Familial mediterranean fever, *Rheumatol. Int.* 26 (2006) 489–496.
- [6] L. Yepiskoposyan, A. Harutyunyan, Population genetics of familial Mediterranean fever: A review, *Eur. J. Hum. Genet.* 15 (2007) 911–916. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201869>.
- [7] C. Cazeneuve, T. Sarkisian, C. Pêcheux, M. Dervichian, B. Nédelec, P. Reinert, A. Ayvazyan, J.C. Kouyoumdjian, H. Ajrapetyan, M. Delpech, M. Goossens, C. Dodé, G. Grateau, S. Amselem, MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: Diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype - Genetic and therapeutic implications, *Am. J. Hum. Genet.* 65 (1999) 88–97. <https://doi.org/10.1086/302459>.
- [8] D. Zemer, M. Pras, E. Sohar, M. Modan, S. Cabili, J. Gafni, Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever, *N. Engl. J. Med.* 314 (1986) 1001–1005. <https://doi.org/10.1056/NEJM198604173141601>.
- [9] G. Giancane, N.M.T. Haar, N. Wulffraat, S.J. Vastert, K. Barron, V. Hentgen, T. Kallinich, H. Ozdogan, J. Anton, P. Brogan, L. Cantarini, J. Frenkel, C. Galeotti, M. Gattorno, G. Grateau, M. Hofer, I. Kone-Paut, J. Kuemmerle-Deschner, H.J. Lachmann, A. Simon, E. Demirkaya, B. Feldman, Y. Uziel, S. Ozen, Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever, *Ann. Rheum. Dis.* 74 (2015) 635–641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206844>.
- [10] A. KNECHT, F.C. de BEER, M. PRAS, Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever, *Ann. Intern. Med.* 102 (1985) 71–72.
- [11] World Health Organization, C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status, *Vitam. Miner. Nutr. Inf. Syst.* (2014) 1–4. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133708/1/WHO_

- [12] Z.S. Arici, E.D. Batu, E. Sönmez, Y. Bilginer, R. Topaloglu, S. Özen, I. Ben-Zvi and A. Livneh, “Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy,” *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 7, no. 2, pp. 105–112, 2011., *Pediatr. Rheumatol.* 13 (2015) 1.
- [13] T. Sarkisian, H. Ajrapetian, A. Beglarian, G. Shahsuvarian, A. Egiazarian, *Familial Mediterranean fever in Armenian population*, *Georg. Med News.* 156 (2008) 105–111.
- [14] M. Centola, G. Wood, D.M. Frucht, J. Galon, M. Aringer, C. Farrell, D.W. Kingma, M.E. Horwitz, E. Mansfield, S.M. Holland, J.J. O’Shea, H.F. Rosenberg, H.L. Malech, D.L. Kastner, The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators, *Blood.* 95 (2000) 3223–3231.
<https://doi.org/10.1182/blood.v95.10.3223>.
- [15] Y. Shoenfeld, R. Gerli, A. Doria, E. Matsuura, M.M. Cerinic, N. Ronda, L.J. Jara, M. Abu-Shakra, P.L. Meroni, Y. Sherer, Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases, *Circulation.* 112 (2005) 3337–3347.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996>.
- [16] B.H. Hahn, J. Grossman, W. Chen, M. McMahon, The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia, *J. Autoimmun.* 28 (2007) 69–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.02.004>.
- [17] M. Lidar, A. Livneh, *Familial mediterranean fever: Clinical, molecular and management advancements*, *Neth. J. Med.* 65 (2007) 318–324.
- [18] E. Ben-Chetrit, I. Touitou, *Familial Mediterranean fever in the world*, *Arthritis Care & Res.* 61 (2009) 1447–1453.
- [19] A. Bhat, S.M. Naguwa, M.E. Gershwin, Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1110 (2007) 201–208.
- [20] E. Ye, S. Savac, Ş. Yüksel, G. Gülbay, G. Otlı, İ. Üniversitesi, T. Fakültesi, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları, 12 (2005) 235–238.
- [21] H. Orbach, E. Ben-Chetrit, *Familial mediterranean fever-a review and update.*, *Minerva Med.* 92 (2001) 421–430.
- [22] S. SIEGAL, *Benign paroxysmal peritonitis*, *Ann. Intern. Med.* 23 (1945) 1–21.
- [23] A. Livneh, P. Langevitz, Y. Shinar, N. Zaks, D.L. Kastner, M. Pras, E. Pras, MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever, 6129 (2009). <https://doi.org/10.3109/13506129908993281>.
- [24] A.D. Schwabe, *Familial mediterranean fever in armenians analysis of 100 cases*, *Medicine (Baltimore).* (1974).

- [25] S. Özen, E.D. Batu, S. Demir, Familial mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management, *Front. Immunol.* 8 (2017). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00253>.
- [26] H. HELLER, E. SOHAR, L. SHERF, Familial mediterranean fever, *AMA Arch. Intern. Med.* 102 (1958) 50–71.
- [27] E. Yilmaz, S. Ozen, B. Balci, A. Duzova, R. Topaloglu, N. Besbas, U. Saatci, A. Bakkaloglu, M. Ozguc, Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population, *Eur. J. Hum. Genet.* 9 (2001) 553–555. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200674>.
- [28] M. Tunca, S. Akar, F. Onen, H. Ozdogan, O. Kasapcopur, F. Yalcinkaya, E. Tutar, S. Ozen, R. Topaloglu, E. Yilmaz, others, Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study., *Medicine (Baltimore)*. 84 (2005) 1–11.
- [29] T. Kasifoglu, S.Y. Bilge, I. Sari, D. Solmaz, S. Senel, H. Emmungil, L. Kilic, S.Y. Oner, F. Yildiz, S. Yilmaz, D.E. Bakirli, M.A. Tufan, S. Yilmaz, V. Yazisiz, Y. Pehlivan, C. Bes, G.Y. Cetin, S. Erten, E. Gonullu, T. Temel, F. Sahin, S. Akar, K. Aksu, U. Kalyoncu, H. Direskeneli, E. Erken, B. Kisacik, M. Sayarlioglu, C. Korkmaz, O. Schnappauf, J. J. Chae, D. L. Kastner, and I. Aksentijevich, “The pyrin inflammasome in health and disease,” *Front. Immunol.*, p. 1745, 2019., *Rheumatol. (United Kingdom)*. 53 (2014) 741–745. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket400>.
- [30] A. Bakkaloglu, Familial Mediterranean fever, *Pediatr. Nephrol.* 18 (2003) 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1185-2>.
- [31] N. Richards, P. Schaner, A. Diaz, J. Stuckey, E. Shelden, A. Wadhwa, D.L. Gumucio, Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 39320–39329.
- [32] S. Rosengren, H.M. Hoffman, W. Bugbee, D.L. Boyle, Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium, *Ann. Rheum. Dis.* 64 (2005) 708–714. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.025577>.
- [33] C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer, IL-1 pathways in inflammation and human diseases, *Nat. Rev. Rheumatol.* 6 (2010) 232–241. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.4>.
- [34] J.W. Yu, T. Fernandes-Alnemri, P. Datta, J. Wu, C. Juliana, L. Solorzano, M. McCormick, Z.J. Zhang, E.S. Alnemri, Pyrin Activates the ASC Pyroptosome in Response to Engagement by Autoinflammatory PSTPIP1 Mutants, *Mol. Cell.* 28 (2007) 214–227. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.08.029>.
- [35] J.J. Chae, G. Wood, S.L. Masters, K. Richard, G. Park, B.J. Smith, D.L. Kastner, The B30.2 domain of pyrin, the familial mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*

- A. 103 (2006) 9982–9987. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602081103>.
- [36] D.Q.H. Wang, L. Bonfrate, O. de Bari, T.Y. Wang, P. Portincasa, Familial Mediterranean fever: from pathogenesis to treatment, *J. Genet. Syndr. \& Gene Ther.* 5 (2014) 1.
- [37] Y.H. Park, G. Wood, D.L. Kastner, J.J. Chae, Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS, *Nat. Immunol.* 17 (2016) 914–921. <https://doi.org/10.1038/ni.3457>.
- [38] V.P. Papadopoulos, S. Giaglis, I. Mitroulis, K. Ritis, The population genetics of familial mediterranean fever: A meta-analysis study, *Ann. Hum. Genet.* 72 (2008) 752–761. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2008.00471.x>.
- [39] Z.S. Arici, Y. Bilginer, S. Özen, Ailesel Akdeniz Ateşi: Epidemiyoloji ve Genetik, *Türkiye Klin. J. Rheumatol. Top.* 10 (2017) 1–7.
- [40] F. Yalçinkaya, N. Çakar, M. Misirlioğlu, N. Tümer, N. Akar, M. Tekin, H. Taştan, H. Koçak, N. Özkaya, A.H. Elhan, Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis, *Rheumatology.* 39 (2000) 67–72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.1.67>.
- [41] I. Kepten, Arab Patients Familial Mediterranean Fever : Clinical and Genetic, (n.d.).
- [42] A. Mimouni, N. Magal, N. Stoffman, T. Shohat, A. Minasian, M. Krasnov, G.J. Halpern, J.I. Rotter, N. Fischel-Ghodsian, Y.L. Danon, M. Shohat, Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis., *Pediatrics.* 105 (2000). <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.e70>.
- [43] N. Zaks, Y. Shinar, S. Padeh, M. Lidar, A. Mor, I. Tokov, M. Pras, P. Langevitz, E. Pras, A. Livneh, Recessive Disease Characterized By Recurrent Attacks of Fever and, 5 (2003) 585–588.
- [44] F. Yalcinkaya, R. Topaloglu, E. Yilmaz, S. Emre, E. Erken, Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype analysis in Turkish patients with FMF: a nationwide study, *Clin Exp Rheumatol.* 20 (2002) S90.
- [45] Y. Shinar, A. Livneh, P. Langevitz, N. Zaks, I. Aksentijevich, D.E. Koziol, D.L. Kastner, M. Pras, E. Pras, Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever., *J. Rheumatol.* 27 (2000) 1703–1707.
- [46] M. Yildiz, F. Hacslak, A. Adrovic, K. Barut, Ö. Kasapçopur, Autoinflammatory diseases in childhood. *Balkan Med J.* 37 (5): 236--246, (2020).
- [47] I. Sari, M. Birlik, T. Kasifoglu, Familial Mediterranean fever: An updated review, *Eur. J. Rheumatol.* 1 (2014) 21–33. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.006>.
- [48] V. Çobankara, A. Balkarlı, Çobankara V. , Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011, *Pamukkale Tıp Derg.* (2011) 86–98.

- [49] A.M. Özel, L. Demirtürk, Y. Yazgan, K. Avcsar, A. Günay, A.K. Gürbüz, M. Gültepe, Familial Mediterranean fever A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients, *Dig. Liver Dis.* 32 (2000) 504–509.
- [50] P. Reissman, A.L. Durst, A. Rivkind, A. Szold, E. Ben-Chetrit, Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever, *World J. Surg.* 18 (1994) 139–141. <https://doi.org/10.1007/BF00348205>.
- [51] S. Ozen, Familial mediterranean fever: Revisiting an ancient disease, *Eur. J. Pediatr.* 162 (2003) 449–454. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1223-x>.
- [52] N. Dilsen, M. Koniçe, O. Aral, L. Öcal, M. .Inanç, A. Gül, Our diagnostic criteria for familial Mediterranean fever, in: *Proceeding 1st Int. Conf. FMF, 1997*: pp. 203–208.
- [53] F. Yalçinkaya, S. Özen, Z.B. Özçakar, N. Aktay, N. Çakar, A. Düzova, Ö. Kasapçopur, A.H. Elhan, B. Doğanay, M. Ekim, N. Kara, N. Uncu, A. Bakkaloğlu, A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood, *Rheumatology*. 48 (2009) 395–398. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken509>.
- [54] S. Kees, P. Langevitz, D. Zemer, S. Padeh, M. Pras, A. Livneh, Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF), *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians*. 90 (1997) 643–647. <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.10.643>.
- [55] A. Brucato, G. Emmi, L. Cantarini, A. Di Lenarda, M. Gattorno, G. Lopalco, R. Marcolongo, M. Imazio, A. Martini, D. Prisco, Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism, *Intern. Emerg. Med.* 13 (2018) 475–489. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1842-x>.
- [56] S. Zimand, T. Tauber, T. Hegesch, M. Aladjem, Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade., *Clin. Exp. Rheumatol.* 12 (1994) 67–69.
- [57] A. Alsarah, O. Alsara, H.S. Laird-Fick, Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever, *Avicenna J. Med.* 7 (2017) 158–163.
- [58] W.J. JOHNSON, J.T. Lie, Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association, in: *Mayo Clin. Proc.*, 1991: pp. 919–925.
- [59] M.M. Abdel Halim, T. Al-Otaibi, F. Donia, O. Gheith, P. Asif, M. Nawas, R.H. Rashad, T. Said, P. Nair, N. Nampoory, Protracted febrile myalgia syndrome in a kidney transplant recipient with familial Mediterranean fever, *Exp. Clin. Transplant.* 13 (2015) 188–192. <https://doi.org/10.6002/ect.2013.0244>.
- [60] R. Brik, M. Shinawi, L. Kasinetz, R. Gershoni-Baruch, The musculoskeletal manifestations of Familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease, *Arthritis Rheum.* 44 (2001) 1416–1419.

[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1416::AID-ART236>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1416::AID-ART236>3.0.CO;2-6).

- [61] R.A. Jarjour, R. Dodaki, Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation, *Mol. Biol. Rep.* 38 (2011) 2033–2036. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0326-5>.
- [62] H.A. Majeed, A.K. Al-Qudah, H. Qubain, H.M. Shahin, The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever, *Semin. Arthritis Rheum.* 30 (2000) 138–143. <https://doi.org/10.1053/sarh.2000.16646>.
- [63] Ü. Saatçi, S. Ozen, S. Özdemir, A. Bakkaloglu, N. Besbas, R. Topaloglu, S. Arslan, Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis, *Eur. J. Pediatr.* 156 (1997) 619–623. <https://doi.org/10.1007/s004310050677>.
- [64] R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger, others, Familial Mediterranean Fever Synonym: Recurrent Polyserositis, (n.d.).
- [65] A. Livneh, P. Langevitz, Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever, *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 14 (2000) 477–498. <https://doi.org/10.1053/berh.2000.0089>.
- [66] H.A. Majeed, Z. Quabazard, Z. Hijazi, S. Farwana, F. Harshani, The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study, *QJM An Int. J. Med.* 75 (1990) 607–616.
- [67] A. Akman, D.S. Cakcak, E. Coban, H.I. Ozbudak, M.A. Ciftcioglu, E. Alpsoy, E. Yilmaz, Recurrent bullous lesions associated with familial Mediterranean fever: A case report, *Clin. Exp. Dermatol.* 34 (2009) 216–218. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02884.x>.
- [68] H. Yazici, H. Pazarli, Eye involvement in a patient with familial Mediterranean fever., *J. Rheumatol.* 9 (1982) 644.
- [69] A. Yazici, P. Ozdal, P. Yuksekkaya, U. Elgin, M.Y. Teke, E. Sari, Ophthalmic manifestations in familial Mediterranean fever: A case series of 6 patients, *Eur. J. Ophthalmol.* 24 (2013) 593–598. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000398>.
- [70] A. Lossos, S. Eliashiv, E. Ben-Chetrit, A. Reches, Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever., *J. Clin. Neuroophthalmol.* 13 (1993) 141–143.
- [71] G. Akman-Demir, A. Gul, E. Gurol, H. Ozdogan, S. Bahar, A.E. Oge, H. Gurvit, G. Saruhan-Direskeneli, H. Yazici, M. Eraksoy, Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): Coincidence or association?, *J. Neurol.* 253 (2006) 928–934. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0137-8>.
- [72] U. Kalyoncu, A. Eker, K.K. Oguz, A. Kurne, I. Kalan, A.M. Topcuoglu, B. Anlar, Y. Bilginer, M. Arici, E. Yilmaz, others, Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series., *Medicine (Baltimore).* 89 (2010) 75–

84.

- [73] P. Langevitz, D. Zemer, A. Livneh, J. Shemer, M. Pras, Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever., *J. Rheumatol.* 21 (1994) 1708–1709.
- [74] M. Tekin, Nephrology Dialysis Transplantation Familial Mediterranean fever — renal involvement by diseases other than amyloid, *Nephrol. Dial. Transplant.* (1999) 475–479.
- [75] U. Syed, R.A.C. Companioni, H. Alkhawam, A. Walfish, Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: Clinical context, diagnosis and management, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 28 (2016) 1109–1121. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000695>.
- [76] F. Ong, H. Vakil, Y. Xue, J. Kuo, K. Shah, R. Lee, K. Bernstein, D. Rimoin, T. Getzug, K. Das, J. Deignan, J. Rotter, W.W. Grody, The M694V mutation in Armenian-Americans: A 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA, *Clin. Genet.* 84 (2013) 55–59. <https://doi.org/10.1111/cge.12029>.
- [77] G. Eshel, D. Zemer, A. Bar-Yochai, Acute orchitis in familial Mediterranean fever, *Ann. Intern. Med.* 109 (1988) 164–165.
- [78] O. Kukuy, A. Livneh, A. Ben-David, J. Kopolovic, A. Volkov, Y. Shinar, E. Holtzman, D. Dinour, I. Ben-Zvi, Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients, *J. Rheumatol.* 40 (2013) 2083–2087.
- [79] A. Balbir-Gurman, A.M. Nahir, Y. Braun-Moscovici, Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: A report of three cases and review of the literature, *Clin. Rheumatol.* 26 (2007) 1183–1185. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0323-1>.
- [80] M. Glikson, E. Galun, M. Schlesinger, D. Cohen, L. Haskell, A. Rubinow, M. Eliakim, Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature., *J. Rheumatol.* 16 (1989) 536–539.
- [81] H. Ozdogan, N. Arisoy, O. Kasapcapur, L. Sever, S. Calıcskan, N. Tuzuner, C. Mat, H. Yazici, Vasculitis in familial Mediterranean fever., *J. Rheumatol.* 24 (1997) 323–327.
- [82] R.H. Thomas, Historical Review, *Ger. Life Lett.* 4 (1951) 125–131. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0483.1951.tb00999.x>.
- [83] P. Atagunduz, T. Ergun, H. Direskeneli, MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement, *Clin. Exp. Rheumatol.* 21 (2003).
- [84] O. Yasar, C. Iskender, O. Kaymak, S. Taflan Yaman, D. Uygur, N. Danisman, Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial

- Mediterranean fever, *J. Matern. Neonatal Med.* 27 (2014) 733–736.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2013.837446>.
- [85] E. Ben-Chetrit, M. Levy, Reproductive system in familial Mediterranean fever: An overview, *Ann. Rheum. Dis.* 62 (2003) 916–919.
<https://doi.org/10.1136/ard.62.10.916>.
- [86] S. Karatay, K. Yildirim, A. Uyanik, H. Uzkeser, A. Kiziltunc, M. Ugur, F. Baygutalp, H. Acemoglu, Increased serum concentrations of homocysteine and lipoprotein (a) in familial mediterranean fever, *Ann. Clin. Lab. Sci.* 40 (2010) 10–14.
- [87] Y. Berkun, S. Padeh, B. Reichman, N. Zaks, E. Rabinovich, M. Lidar, B. Shainberg, A. Livneh, A Single Testing of Serum Amyloid A Levels as a Tool for Diagnosis and Treatment Dilemmas in Familial Mediterranean Fever, *Semin. Arthritis Rheum.* 37 (2007) 182–188.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.03.005>.
- [88] Y. Baykal, K. Saglam, M.I. Yilmaz, A. Taslipinar, S.B. Akinci, A. Inal, Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients, *Clin. Rheumatol.* 22 (2003) 99–101. <https://doi.org/10.1007/s10067-002-0682-1>.
- [89] M. Haghighat, Familial Mediterranean Fever, *Shiraz E-Medical J.* 7 (2006) 1–18.
- [90] Ö. Kasapçopur, N. Arisoy, Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases, *Türk Pediatr. Ars.* 41 (2006) 9–17.
- [91] E. Örün, F. Yalçinkaya, Türk Tibbinda Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Ve Amiloidoz, *Tndt.Org.* 12 (2003) 1–7.
- [92] C. Korkmaz, T. Kaşifoğlu, Changes in the liver function tests during the attacks of familial mediterranean fever, *Rheumatol. Int.* 27 (2007) 395–398.
<https://doi.org/10.1007/s00296-006-0226-0>.
- [93] M.C. Maggio, G. Corsello, FMF is not always “fever”: from clinical presentation to “treat to target,” *Ital. J. Pediatr.* 46 (2020) 1–5.
- [94] M. Dundar, E.F. Emirogullari, A. Kiraz, S. Taheri, M. Baskol, Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort, *Mol. Biol. Rep.* 38 (2011) 5065–5069. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0652-7>.
- [95] M. Gattorno, M.A. Pelagatti, A. Meini, L. Obici, R. Barcellona, S. Federici, A. Buoncompagni, A. Plebani, G. Merlini, A. Martini, Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, *Arthritis Rheum.* 58 (2008) 1516–1520. <https://doi.org/10.1002/art.23475>.
- [96] E. Sohar, J. Gafni, M. Pras, H. Heller, Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature, *Am. J. Med.* 43 (1967) 227–253.
- [97] E.N. AKYOL ONDER, P. ERTAN, Ailesel Akdeniz Ateşi, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim. Enstitüsü Derg.* 7 (2020) 413–417.
<https://doi.org/10.34087/cbusbed.696594>.

- [98] A. Livneh, P. Langevitz, D. Zemer, N. Zaks, S. Kees, T. Lidar, A. Migdal, S. Padeh, M. Pras, Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum.* 40 (1997) 1879–1885. <https://doi.org/10.1002/art.1780401023>.
- [99] F.M.F. French, Consortium, A Candidate Gene Fam. Mediterr. Fever. *J Nat Genet.* 17 (1997) 25–31.
- [100] M. Ehrenfeld, M. Levy, Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever [2], *Am. J. Med. Genet.* 82 (1999) 442. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990219\)82:5<442::AID-AJMG16>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990219)82:5<442::AID-AJMG16>3.0.CO;2-1).
- [101] S.E. Goldfinger, Colchicine for familial Mediterranean fever, (1972).
- [102] D. Zemer, M. Revach, M. Pras, B. Modan, S. Schor, E. Sohar, J. Gafni, A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever, *N. Engl. J. Med.* 291 (1974) 932–934.
- [103] C.A. Dinarello, S.M. Wolff, S.E. Goldfinger, D.C. Dale, D.W. Alling, Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a double-blind trial, *N. Engl. J. Med.* 291 (1974) 934–937.
- [104] C. Cerquaglia, M. Diaco, G. Nucera, M. La Regina, M. Montalto, R. Manna, Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: An update, *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 4 (2005) 117–124. <https://doi.org/10.2174/1568010053622984>.
- [105] I. Grattagliano, L. Bonfrate, V. Ruggiero, G. Scaccianoce, G. Palasciano, P. Portincasa, Novel therapeutics for the treatment of familial mediterranean fever: From colchicine to biologics, *Clin. Pharmacol. Ther.* 95 (2014) 89–97. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.148>.
- [106] Y. Molad, Update on colchicine and its mechanism of action., *Curr. Rheumatol. Rep.* 4 (2002) 252–256. <https://doi.org/10.1007/s11926-002-0073-2>.
- [107] S. Ozen, E. Demirkaya, B. Erer, A. Livneh, E. Ben-Chetrit, G. Giancane, H. Ozdogan, I. Abu, M. Gattorno, P.N. Hawkins, S. Yuce, T. Kallinich, Y. Bilginer, D. Kastner, L. Carmona, EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever, *Ann. Rheum. Dis.* 75 (2016) 644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>.
- [108] P.J. Bassar, J. Mattiello, D. Lebihant, Zyxxwvu Zyxxwvutsr Zy Zyxxwvutsrq Zyxxwvut Zyxxw Zyxxw Zyxxw, 18 (1992) 3597.
- [109] W.J. Bremner, C.A. Paulsen, Colchicine and testicular function in man, *N. Engl. J. Med.* 294 (1976) 1384–1385.
- [110] E. Ben-Chetrit, M. Levy, Colchicine: 1998 update, *Semin. Arthritis Rheum.* 28 (1998) 48–59. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(98\)80028-0](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(98)80028-0).
- [111] M.A. Ozturk, M. Kanbay, B. Kasapoglu, A.M. Onat, G. Guz, D.E. Furst, E. Ben-Chetrit, Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: A review update,

- Clin. Exp. Rheumatol. 29 (2011).
- [112] E. Ben-Chetrit, J.M. Scherrmann, M. Levy, Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum.* 39 (1996) 1213–1217. <https://doi.org/10.1002/art.1780390721>.
 - [113] E. Ben-Chetrit, A. Ben-Chetrit, Y. Berkun, E. Ben-Chetrit, Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified?, *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 62 (2010) 143–148. <https://doi.org/10.1002/acr.20061>.
 - [114] J.S. Hausmann, Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases, *Clin. Immunol.* 206 (2019) 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.10.016>.
 - [115] P.E. Messiaen, B.R. Lauwerys, S. Vanderschueren, Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature, (2016) 75–80.
 - [116] E. Beltrán-Catalán, C. Fernandez, R. Blanco, V. Calvo-Río, M. Hernandez, M. Mesquida, A. Adan, V. Hernandez, D. Diaz, G. Diaz, I. Calvo, A. Atanes, L. Linares, C. Modesto, M.A. Gonzalez-Gay, FRI0486 Tocilizumab Treatment for Uveitic Cystoid Macular Edema Refractory To Other Synthetic and Biological Immunosuppressive Drugs. Multicentre Study of 23 Patients, *Ann. Rheum. Dis.* 75 (2016) 614.2-615. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.6143>.
 - [117] A. Gül, H. Ozdogan, B. Erer, S. Ugurlu, O. Kasapcopur, N. Davis, S. Sevgi, Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever, *Arthritis Res. & Ther.* 17 (2015) 1–5.
 - [118] I. Mitroulis, P. Skendros, K. Ritis, Targeting IL-1 β in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome, *Eur. J. Intern. Med.* 21 (2010) 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.03.005>.
 - [119] A. Soriano, E. Verecchia, A. Afeltra, R. Landolfi, R. Manna, IL-1 β biological treatment of familial mediterranean fever, *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 45 (2013) 117–130. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8358-y>.
 - [120] R. Belkhir, L. Moulonguet-Doleris, E. Hachulla, J. Prinseau, A. Baglin, T. Hanslik, Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra, *Ann. Intern. Med.* 146 (2007) 825–826.
 - [121] P.J. Hashkes, S.J. Spalding, E.H. Giannini, B. Huang, A. Johnson, G. Park, K.S. Barron, M.H. Weisman, N. Pashinian, A.O. Reiff, others, Rilonacept for colchicine-resistant or-intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial, *Ann. Intern. Med.* 157 (2012) 533–541.
 - [122] E. Seyahi, H. Ozdogan, S. Celik, S. Ugurlu, H. Yazici, Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents., *Clin. Exp. Rheumatol.* 24 (2006) S99–103.
 - [123] M. Tunca, S. Akar, M. Soytürk, G. Kirkali, H. Resmi, H. Akhunlar, Ö. Gönen,

- J.R. Gallimore, P.N. Hawkins, E. Tankurt, The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial, *Clin. Exp. Rheumatol.* 22 (2004).
- [124] E. Erken, H.T.E. Ozer, B. Bozkurt, R. Gunesacar, E.G. Erken, S. Dinkci, Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion, *Jt. Bone Spine.* 75 (2008) 370–372.
- [125] R. Kisilevsky, P.N. Manley, Acute-phase serum amyloid A: Perspectives on its physiological and pathological roles, *Amyloid.* 19 (2012) 5–14. <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.654294>.
- [126] G.T. Westermark, K. Sletten, A. Grubb, P. Westermark, AA-Amyloidosis: Tissue complement-specific association of various protein AA subspecies and evidence of a fourth SAA gene product, *Am. J. Pathol.* 137 (1990) 377–383.
- [127] M. Tunca, G. Kirkali, M. Soytürk, S. Akar, M.B. Pepys, P.N. Hawkins, Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever, *Lancet.* 353 (1999) 1415.
- [128] S. Tuglular, F. Yalcinkaya, S. Paydas, A. Oner, C. Utas, S. Bozfakioglu, R. Ataman, T. Akpolat, E. Ok, S. Sen, R. Düsünsel, R. Evrenkaya, E. Akoglu, A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey, *Nephrol. Dial. Transplant.* 17 (2002) 2003–2005. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.2003>.
- [129] S.Y. Tan, M.B. Pepys, P.N. Hawkins, Treatment of amyloidosis, *Am. J. Kidney Dis.* 26 (1995) 267–285. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90647-9](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90647-9).
- [130] H.J. Lachmann, H.J.B. Goodman, J.A. Gilbertson, J.R. Gallimore, C.A. Sabin, J.D. Gillmore, P.N. Hawkins, Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis, *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 2361–2371. <https://doi.org/10.1056/nejmoa070265>.
- [131] P. Sattianayagam, P. Hawkins, J. Gillmore, Amyloid and the GI tract, *Expert Rev. Gastroenterol. & Hepatol.* 3 (2009) 615–630.
- [132] R.A. Yood, M. Skinner, A. Rubinow, L. Talarico, A.S. Cohen, Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis, *Jama.* 249 (1983) 1322–1324.
- [133] E. Erken, E. Erken, Cardiac disease in familial Mediterranean fever, *Rheumatol. Int.* 38 (2018) 51–58. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3853-8>.
- [134] D.C. Knockaert, Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 1797–1804. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm193>.
- [135] M. Caliskan, H. Gullu, S. Yilmaz, D. Erdogan, G.K. Unler, O. Ciftci, S. Topcu, Z. Kayhan, E. Yucel, H. Muderrisoglu, Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever, *Atherosclerosis.* 195 (2007) e161–e167.
- [136] P. Langevitz, A. Livneh, L. Neumann, D. Buskila, J. Shemer, D. Amolsky, M. Pras, Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean

- fever., *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ.* 3 (2001) 9–12.
- [137] I. Sari, Ö. Arican, G. Can, B. Akdeniz, S. Akar, M. Birlik, M. Tunca, N. Akkoç, S. Güneri, F. Önen, Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever, *Anadolu Kardiyol. Derg.* 8 (2008) 271–278.
- [138] Y. Tavil, M.A. Öztürk, K. Üreten, N. Şen, M.G. Kaya, M. Cemri, A. Çengel, Assessment of aortic wall stiffness in patients with Familial Mediterranean Fever, *Jt. Bone Spine.* 75 (2008) 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.05.021>.
- [139] Ş. Yüksel, L. Ayvazyan, A.Y. Gasparyan, Familial Mediterranean Fever as an Emerging Clinical Model of Atherogenesis Associated with Low-Grade Inflammation, *Open Cardiovasc. Med. J.* 4 (2010) 51–56. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010051>.
- [140] M.P. Grimaldi, G. Candore, S. Vasto, M. Caruso, G. Caimi, E. Hoffmann, G. Colonna-Romano, D. Lio, Y. Shinar, C. Franceschi, C. Caruso, Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population, *J. Leukoc. Biol.* 79 (2006) 611–615. <https://doi.org/10.1189/jlb.0705416>.
- [141] A. Akdogan, M. Calguneri, B. Yavuz, E.B. Arslan, U. Kalyoncu, L. Sahiner, O. Karadag, I. Ertenli, S. Kiraz, K. Aytemir, others, Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF, *J. Am. Coll. Cardiol.* 48 (2006) 2351–2353.
- [142] S. Ugurlu, E. Seyahi, F. Cetinkaya, F. Ozbakir, H. Balci, H. Ozdogan, Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever, *Rheumatology.* 48 (2009) 911–915. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep131>.
- [143] E. Coban, H. Adanir, Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever, *Platelets.* 19 (2008) 405–408. <https://doi.org/10.1080/09537100802187121>.
- [144] A. Demirel, T. Celkan, O. Kasapcopur, H. Bilgen, A. Ozkan, H. Apak, N. Arisoy, I. Yıldız, Is Familial Mediterranean Fever a thrombotic disease or not?, *Eur. J. Pediatr.* 167 (2008) 279–285. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0475-2>.
- [145] R. Serrano, M.A. Martínez, A. Andrés, J.M. Morales, R. Samartin, Familial mediterranean fever and acute myocardial infarction secondary to coronary vasculitis, *Histopathology.* 33 (1998) 163–167. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1998.00462.x>.
- [146] G. Cocco, Vasculitis, left bundle branch block, and Raynaud's phenomenon as a manifestation of familial mediterranean fever, *Arch. Med. Sci.* 4 (2008) 460–464.
- [147] D.B. Rogers, M. Shohat, G.M. Petersen, J. Bickal, J. Congleton, A.D. Schwabe, J.I. Rotter, Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency, *Am. J. Med. Genet.* 34 (1989) 168–172.
- [148] A. Akcay, G. Acar, M. Sayarlioglu, A. Sokmen, H. Kaya, M. Ispiroglu, S.

- Koroglu, QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever, *Mod. Rheumatol.* 19 (2009) 550–555.
<https://doi.org/10.1007/s10165-009-0196-7>.
- [149] C.E. Metz, Basic principles of ROC analysis, in: *Semin. Nucl. Med.*, 1978: pp. 283–298.
- [150] D. Böhning, H. Holling, V. Patilea, A limitation of the diagnostic-odds ratio in determining an optimal cut-off value for a continuous diagnostic test, *Stat. Methods Med. Res.* 20 (2011) 541–550.
- [151] E. Zogheib, C. Cosse, C. Sabbagh, S. Marx, T. Caus, M. Henry, J. Nader, M. Fumery, M. Bernasinski, P. Besserve, others, Biological scoring system for early prediction of acute bowel ischemia after cardiac surgery: the PALM score, *Ann. Intensive Care.* 8 (2018) 1–9.
- [152] E. Ben-Chetrit, Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis--phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis., *J. Nephrol.* 16 (2003) 431–434.
- [153] H. Sayarlioglu, R. Erkoc, M. Sayarlioglu, E. Dogan, Y. Soyoral, Successful treatment of nephrotic syndrome due to FMF amyloidosis with azathioprine: Report of three Turkish cases, *Rheumatol. Int.* 27 (2006) 197–199.
<https://doi.org/10.1007/s00296-006-0188-2>.
- [154] T. Akpolat, O. Özkaya, S. Özen, Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients, *Gene.* 492 (2012) 285–289.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.012>.
- [155] C. Gabay, Cytokine neutralizers: interleukin-1 inhibitors, in: *Rheumatology*, Elsevier, 2015: pp. 479–484.
- [156] C.A. Dinarello, J.W.M. van der Meer, Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans, *Semin. Immunol.* 25 (2013) 469–484.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.008>.
- [157] H.J. Lachmann, B. Şengül, T.U. Yavuzşen, D.R. Booth, S.E. Booth, A. Bybee, J.R. Gallimore, M. Soytürk, S. Akar, M. Tunca, P.N. Hawkins, Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations, *Rheumatology.* 45 (2006) 746–750.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei279>.
- [158] E. ÖRÜN, F. YALÇINKAYA, N. ÖZKAYA, N. AKAR, H. GÖKÇE, “Ailevi akdeniz ateşi (FMF) hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi,” *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 55 (2002) 123–127.
- [159] C. Korkmaz, H. Özdoğan, O. Kasapçopur, H. Yazici, Acute phase response in familial Mediterranean fever, *Ann. Rheum. Dis.* 61 (2002) 79–81.
<https://doi.org/10.1136/ard.61.1.79>.

- [160] N. Keles, Is Triglyceride/ HDL Ratio A Reliable Screening Test for Assessment of Atherosclerotic Risk in Patients With Chronic Inflammatory Diseases?, *North. Clin. Istanbul.* 3 (2016) 39–45. <https://doi.org/10.14744/nci.2016.52824>.
- [161] H. Yazici, Familial Mediterranean fever in Turkey, in: *I Int. Conf. FMF*, 1997: pp. 66–71.
- [162] H. HELLER, E. SOHAR, J. GAFNI, J. HELLER, Amyloidosis in familial Mediterranean fever: an independent genetically determined character, *Arch. Intern. Med.* 107 (1961) 539–550.
- [163] A. Livneh, D. Zemer, P. Langevitz, A. Laor, E. Sohar, M. Pras, Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever, *Arthritis & Rheum.* 37 (1994) 1804–1811.
- [164] M. Ergüven, C. Emeksiz, M. Deveci, S.G. Özlü, Relation between microalbuminuria and gene mutations in familial Mediterranean fever., *Turk. J. Pediatr.* 50 (2008).
- [165] S. Manzi, E.N. Meilahn, J.E. Rairie, C.G. Conte, T.A. Medsger, L. Jansen-McWilliams, R.B. D’Agostino, L.H. Kuller, Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham study, *Am. J. Epidemiol.* 145 (1997) 408–415. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009122>.
- [166] F. Wolfe, D.M. Mitchell, J.T. Sibley, J.F. Fries, D.A. Bloch, C.A. Williams, P.W. Spitz, M. Haga, S.M. Kleinheksel, M.A. Cathey, The mortality of rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheum.* 37 (1994) 481–494.