



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA EKLEM TUTULUMU VE ÖZELLİKLERİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Selcan YENİGÜN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Serdal UĞURLU

İSTANBUL – 2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA EKLEM
TUTULUMU VE ÖZELLİKLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Selcan YENİGÜN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serdal UĞURLU
İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Türkiye'nin en eski ve köklü İç Hastalıkları kliniklerinden olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan, bilgi birikimi ile uzmanlık eğitimimize birçok katkısı olan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmam süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilimsel bilgi ve becerilerini büyük bir özveri ile aktaran, desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Serdal Uğurlu'ya,

Uzmanlık eğitimi süresince zorlu dönemleri çekilir kılan, hastanede ve hastane dışında hep yanımda olan, desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim, Cerrahpaşa'yı bana sevdiren Dr. Selin Cebeci ve Dr. Nur Beyza Tükek'e,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız, saat kaç olursa olsun usanmadan telefonları cevaplayan, sabırla dinleyip çözüm bulmaya çalışan, deneyimlerini paylaşan tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları bünyesinde çalışan tüm hemşire ve personellere,

Tez sürecindeki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Berna Yurttaş ve Sn. Semih Karakaya başta olmak üzere tüm Romatoloji çalışanlarına,

Hayatım boyunca her zaman maddi ve manevi olarak yanımda olan, sorumluluk sahibi olmanın ve çalışmanın önemini benimsememi sağlayan, ilk öğretmenlerim sevgili annem ve babama,

Son olarak bu zorlu süreçte devamlı yanımda olan, desteğini, sabrını, anlayışını ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Orhun'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selcan Yenigün

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ETİK KURUL ONAYI	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 TANIM.....	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3 PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK.....	3
2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER VE ATAKLAR.....	5
2.4.1 Ateş.....	6
2.4.2 Peritonit.....	6
2.4.3 Plevrit ve Perikardit.....	7
2.4.4 Artrit.....	7
2.4.5 Cilt bulguları.....	8
2.4.6 Miyalji.....	8
2.4.7 Diğer tutulumlar.....	9
2.4.8 Amiloidoz.....	9
2.5 LABORATUVAR BULGULARI.....	9

2.6 TANI.....	10
2.7 EŞLİK EDEN HASTALIKLAR.....	13
2.8 TEDAVİ.....	14
2.9 PROGNOZ.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8. ÖZGEÇMİŐ.....	53
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	54

SİMGE VE KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASC	: Apoptoz İlişkili Benek Benzeri Protein
AS	: Ankilozan Spondilit
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP3A4	: Sitokrom P450 3A4 Enzimi
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
EMG	: Elektromiyografi
EULAR	: <i>The European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GÖRH	: Gastroözofagiyal Reflü Hastalığı
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IL-1α	: İnterlökin-1 alfa
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
ISHOP	: İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı
ISSF	: <i>The International Severity Score for FMF</i> - Ailevi Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ağırlık Skoru
JİA	: Jüvenil İdiopatik Artrit
kDMARD	: Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
MEFV	: <i>MEditerreanean FeVer</i>

MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi
NSAİİ	: Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SAA	: Serum Amiloid A Proteini
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SpA	: Spondiloartrit
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> – Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
SS	: Standart Sapma
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TRAPS	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom
TRIM20	: <i>The tripartite motif family 20 protein</i> – Üçlü Motif İçeren Protein Ailesi 20. Proteini

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların Cinsiyet Dağılımları.....	21
Şekil 2: Hastaların Yaş Dağılımları.....	21
Şekil 3: Hastaların Kökenlerinin Dağılımları.....	22
Şekil 4: Eşlik Eden Hastalıklar.....	23
Şekil 5: Atak Sıklığı Dağılımları.....	27



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : MEFV genindeki mutasyonların sınıflandırılması.....	4
Tablo 2: Tel-Hashomer Kriterleri.....	10
Tablo 3: Livneh kriterleri (basitleştirilmiş).....	11
Tablo 4: EUROFEVER AAA kriterleri.....	12
Tablo 5: AAA ayırıcı tanısı.....	12
Tablo 6: AAA hastalarında kolşisin yanıtızlığının nedenleri.....	17
Tablo 7: ISSF skorlama sistemi.....	19
Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	22
Tablo 9: Hastaların genetik özellikleri.....	25
Tablo 10: Hastaların atak özellikleri.....	26
Tablo 11: M694V mutasyonunun en az birine sahip hastalar (grup 1) ile M694V taşımayanların (grup 2) demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	29
Tablo 12: M694V mutasyonunun en az birine sahip hastalar (grup 1) ile M694V taşımayanların (grup 2) aldıkları tedavilerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 13: Tutulan eklem sayısına göre demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 14: Tutulan eklem sayısına göre genetik, klinik ve tedavilerin karşılaştırılması	33
Tablo 15: AS tanısı olan ve olmayanların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 16: Anti IL-1 tedavisi alan ve almayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 17: Anti IL-1 tedavisi alan ve almayan hastaların tedavilerinin karşılaştırılması.....	38

ETİK KURUL ONAYI

Tarih ve Sayı: 06.01.2022-688179



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-29624016-050.99-688179
Konu :Prof. Dr. Serdal UĞURLU hk.

Sayın Prof. Dr. Serdal UĞURLU
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi/Romatoloji Bilim Dalı

İlgi : Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin 20/12/2021 gün ve 267410 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Arş. Gör. Dr. Selcan SEVEN' in yürüteceği 2021/2158 dosya numaralı "Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Eklem Tutulumu ve Özellikleri" başlıklı çalışma, kurulumuzun 24/12/2021 tarih ve 23 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : BSEPFY55B3 Pin Kodu : 82742

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbulip.istanbul.edu.tr>

Keş Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ
Dahili : 31346



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA EKLEM TUTULUMU VE ÖZELLİKLERİ

Amaç: Bu çalışma ile tersiyer merkez olan bir kohortta Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan ve eklem tutulumu olan hastaların prevalansı, atak ve atak dışı andaki laboratuvar tetkikleri, genetik mutasyon analizi, demografik verileri, atakların özellikleri, eklem tutulumunun özellikleri, eşlik eden hastalıklar, aldıkları tedaviler ve tedavilere olan yanıtları geriye dönük olarak ayrıntılı incelenerek literatüre bu konuda katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2020 arasında kliniğimizde AAA tanısı alan hasta grubundan eklem tutulumu saptanmış olanların kayıtları, dosya ve hastane otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük taranmış ve veriler kaydedilmiştir.

Bulgular: 2350 hastalık kohorttan 954 hastanın eklem tutulumu mevcuttu (%40). Hastaların cinsiyet dağılımında kadın/erkek oranı 2 bulundu (erkek hasta n=316, kadın hasta n=638). Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 37'yd. AAA tanılı ve eklem tutulumu olan hastalarda MEFV geninde ekzon 10, özellikle M694V mutasyonunun sıklığının yüksek olduğunu, genel AAA popülasyonunun aksine kadın cinsiyetin sık olduğunu, semptomların başlangıç yaşının diğer tutulumlara göre daha erken olduğunu, kolşisin direncinin genel AAA popülasyonundan fazla olduğunu, hastalık kontrolünün sağlanması için gereken kolşisin dozunun ve biyolojik ajanların kullanım sıklığının fazla olduğunu saptadık.

Sonuç: Alt ekstremitelerde büyük eklemlerinde kırmızı mono-oligoartrit saptanan ve hastalığın sık görüldüğü bölgelerde AAA tanısı akla gelmelidir. M694V mutasyonunun sık olması, hastalık kontrolü için gereken kolşisin dozunun yüksek olması AAA ve artritli olanlarda hastalık seyrinin ağır olabileceğini desteklemektedir. Sakroileit ve spondiloartropati sıklığı özellikle M694V mutasyonuna sahip bireylerde belirgin ölçüde artmıştır ve eklem tutulumu özellikleri benzemektedir, bu durum patogenezlerinde ortak bir nokta olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, artrit, otoinflamatuar hastalıklar

ABSTRACT

ARTHRITIS AND ITS CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Objective: In this study, the prevalence, attack and non-attack period laboratory tests, genetic mutation analysis, demographic data, characteristics of attacks, characteristics of joint involvement, comorbidities, treatments, and treatment responses of patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever (FMF) and arthritis in a tertiary single-center cohort were retrospectively analyzed, it is aimed to contribute to the literature.

Methods: The records of patients with joint involvement who were diagnosed with FMF between 2005 and 2020 in our clinic were scanned retrospectively through the files and hospital automation system, and the data were recorded.

Results: 954 patients from a cohort of 2350 patients had joint involvement (40%). In the gender distribution of the patients, the male/female ratio was found to be 0.49 (male patient n=316, female patient n=638). The median age of the patients included in the study was 37 years. In patients with FMF and joint involvement, the frequency of at least one exon 10, especially M694V mutation is high, female gender is common in contrast to the general FMF population, the age of onset of symptoms is earlier than other involvements, colchicine resistance is higher than the general AAA population, the required colchicine dose for disease control and the frequency of use of biological agents were high.

Conclusion: The diagnosis of FMF should definitely be considered in those living in regions where the disease is common and red mono-oligoarthritis is detected in the large joints of the lower extremities. The fact that the M694V mutation is common and the colchicine dose required for disease control is high, supports that the disease course may be severe in patients with FMF and arthritis. The frequency of sacroiliitis and spondyloarthropathy is significantly increased, especially in individuals with M694V mutation, and joint involvement features are similar, suggesting that there may be a common point in their pathogenesis.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, arthritis, autoinflammatory diseases

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize, otozomal resesif olarak kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır [1]. Hastalığın seyri ataklar ve bulguların tamamen kaybolduğu ataklar arası sessiz dönemler şeklindedir. Atak süresi çoğu hastada 24-96 saattir, sıklıkla tekrarlayan ateş, peritonit, plevrit, artralji, artrit, erizipel benzeri eritem; nadiren orşit, perikardit, febril miyalji, aseptik menenjit şeklinde ataklar görülmektedir. Atak süresi febril miyalji ve artritli olan hastalarda diğerlerine göre daha uzun sürebilmektedir. Hastalığın önemli bir özelliği başlangıcının erken yaşlarda olmasıdır. İlk atak, hastaların %75'inde 10 yaşından önce, %90'ında 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır [2]. Hastaların bir kısmının semptomları çok daha öncesinde başlamasına rağmen başvuruda ve/veya tanı koymada gecikmeler sebebiyle ileri yaşta tanı alabilmektedir.

AAA kliniğinde artrit, en sık görülen atak tiplerinden biridir. Akut artrit çoğu hastada sekelsiz iyileşirken %2-5 hastada kronik destrüktif artrit gelişebilmekte ve sekel kalabilmektedir. Bu durum, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Artrit atakları izole eklem tutulumu ile seyredebileceğinden tanıda ve buna bağlı olarak tedavide gecikmeler yaşanmaktadır, sıklığın yüksek olduğu Türkiye gibi ülkelerde AAA tanısı hekimin aklına ayırıcı tanı olarak üst sıralarda gelmelidir. AAA tanısı alan ve eklem tutulumu saptanmış hastalarda dirençli gidebilecek olguların öngörülmesine yardımcı olabilecek klinik, genetik, demografik, laboratuvar verileri saptanabilir ve etkin tedavi yöntemi seçilebilir ise, atak sıklığını ve inflamasyonu azaltarak mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olan AA amiloidoza gidiş önlenebilir, hastanın yaşam kalitesi belirgin ölçüde artabilir.

Bu çalışma ile tersiyer merkez olan tek bir kohortta AAA tanısı alan ve eklem tutulumu olan hastaların prevalansı, atak ve atak dışı andaki laboratuvar tetkikleri, genetik mutasyon analizi, demografik verileri, atakların özellikleri, eklem tutulumunun özellikleri, eşlik eden hastalıklar, aldıkları tedaviler ve tedavilere olan yanıtları geriye dönük olarak ayrıntılı incelenerek literatüre bu konuda katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

AAA, serozit ve ateş ataklarıyla seyreden kalıtsal otoinflamatuvar bir hastalık olup ailevi periyodik ateşli hastalıkların en sık görülen grubunu meydana getirir[3]. Klinik özellikler, atakların süresi ve hastalığın şiddeti bireyler ve etnik gruplar arasında farklılık gösterebilir. Hastalık Doğu Akdeniz kökenlileri (Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi) daha sık etkiler [1, 4]. Diğer popülasyonlarda da daha az sıklıkla da olsa AAA tanısı alan hasta sayısı artmaktadır. Hastalık erkeklerde daha sık görülür, erkek/kadın oranı yaklaşık 1,2:1'dir [5].

Literatürde ilk kez 1895 ve 1908 yıllarında AAA kliniğinde olan hastalar bildirilmiştir. Hastalığın tanımlaması ise ilk olarak 1945 yılında Siegal tarafından "benign paroksizmal peritonit" şeklinde yapılmıştır [6]. Tüm dünyada kabul edilen Ailevi Akdeniz Ateşi ismi ise ilk kez 1955 yılında Heller tarafından önerilmiştir. AAA ile ilgili önemli bir basamak sayılabilecek ilk keşif kolşisin kullanımının etkinliği ile ilgili Emir Özkan ve Goldfinger tarafından 1972 yılında yapılan yayınlardır, kolşisin kullanımının etkinliği ve sürekliliği tedavide önemini günümüzde de korumaktadır [7, 8]. 16. kromozomun (16p13.3) kısa kolunda yer alan pyrin/marenostrin/TRIM20 isimli proteini kodlayan 781 aminoasit içeren MEFV geninin 1997 yılındaki keşfi, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında diğer önemli basamak olmuştur [9, 10]. Bugüne kadar pyrin/marenostrin proteininde 300'den fazla mutasyon tespit edilmekle beraber hastalık patogenezi ile en çok ilişkilendirilen mutasyonlar Ekzon 10 bölgesinde yerleşmekte olup, çoğu nokta mutasyon şeklindedir. Pyrin proteini, interlökin 1 β aktivasyonunun düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu özelliğinin keşfi, AAA hastalarında anti IL-1 tedavilerinin kullanımının önünü açmıştır. Teşhis konulamamış ya da etkin tedavi edilememiş hastalarda mortalitenin en önemli sebebi sekonder amiloidoz gelişmesidir [2, 5].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

AAA en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. Prevalansı Ermeniler, Sefarad Yahudileri, Araplar ve Türkler arasında diğer popülasyonlara göre çok daha fazladır [11]. Türkiye'de sıklık 1-2:1000'dir, Ermenistan ile benzerdir [12, 13]. MEFV geni heterozigot taşıyıcılığı Ermenistan'da 1:5 oranında saptanmıştır [12].

Türkiye’de farklı bölgelerde yapılan saha çalışmalarında, Tokat, Sivas gibi prevalansın yüksek olduğu bilinen şehirlerde hastalık sıklığı 1:100’e kadar çıkabilmektedir [14, 15]. Trakya bölgesinde yapılan bir çalışmada prevalans Türkiye’nin diğer bölgelerine göre çok daha düşük olarak 6:100.000 bulunmuştur[16]. Bu durum aynı ülke içinde bölgeden bölgeye prevalansın ne kadar farklı olabileceğini göstermektedir. İtalya’da da yarımadanın kuzeyine göre Sicilya bölgesinde prevalans daha yüksek bulunmuştur [17]. Taşıyıcılık oranı hastalığın sık görüldüğü popülasyonlarda ve bölgelerde otozomal resesif geçişli olmasının da etkisiyle fazladır. Taşıyıcılık sıklığı Türkiye’de 1:5, Askenazi olmayan Yahudilerde 1:5, , Ermenistan’da 1:7 ve Araplarda 1:16 olarak bulunmuştur [17, 18].

2.3 PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK

AAA patogenezinde önemli bir yeri olan MEFV geni, ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır, 16. kromozomun kısa kolunda (16 p 13.3) bulunur ve 10 ekzon içerir. MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan pyrin (marenostrin, TRIM20) proteinini kodlar [9, 10]. MEFV geninin otoinflamatuvar hastalıklar için önemli bir veri tabanı olan INFEVERS’da (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>) tanımlanmış 300’den fazla dizi değişikliği bulunmaktadır fakat bunların birçoğunun klinik önemi bilinmemektedir. AAA ile ilişkili fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar (missense mutasyonlar) MEFV geninde ekzon 2, 3, 5 ve 10’da yer almaktadır [3]. En sık görülenler, ekzon 10’da yer alan M694V, M680I, M694I, V726A ve ekzon 2’de yer alan E148Q mutasyonudur. Bu mutasyonlar tüm AAA hastalarının yaklaşık %70’ini oluşturur [19]. MEFV mutasyonlarının görülme sıklığı etnik kökenlere ve yaşanan coğrafyaya göre farklılık gösterir. Klinik olarak semptomu olmadan MEFV geni mutasyonu taşıyıcısı olanların sıklığı Türklerde 1/5, Askenazi olmayan Yahudilerde 1/5, Ermenilerde 1/7, Araplarda 1/16’dır. Taşıyan mutasyonlara göre genotip-fenotip korelasyonu değişmektedir. Kalıtsal periyodik ateşli hastalıkların gen mutasyonları için geliştirilen sınıflandırmada MEFV genindeki mutasyonlar üç gruba ayrılmıştır: patojenik olanlar, önemi bilinmeyenler, klinik olarak öneme sahip olmayan varyantlar [20] (Tablo 1).

Tablo 1: MEFV genindeki mutasyonların sınıflandırılması [19]

	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 5	Ekzon 10
Patojenik	E167D			M694V
	T267I			M694I
				M680I
				V726A
				R761H
				A744S
				I692del
Önemi bilinmeyen	E148Q	P369S	F479L	K695R
Klinik öneme sahip olmayan	R202Q			

M694V mutasyonu, pyrin proteininin 694. aminoasiti olan metiyonin yerine valin geçmesi sonucu oluşur, en sık görülen ve en patojenik mutasyon olarak kabul edilmiştir. M694V homozigot mutasyonunu taşıyan hastalarda klinik daha ağır seyretmektedir, hastalık daha erken yaşlarda başlamaktadır, bu hastalar hastalık kontrolü sağlanması için daha yüksek dozlarda kolşisin tedavisine ihtiyaç duymaktadır ve amiloidoz gelişme riski daha yüksektir [21]. M680I mutasyonu Türklerde ve Ermenilerde, V726A Askenazi Yahudilerinde, M694I ise Araplarda daha sık görülmektedir [18, 19]. E148Q gibi önemi bilinmeyen varyantlar ise AAA'nın sık olarak görülmediği coğrafyalarda ve genel popülasyonda en yaygın mutasyon olarak bildirilmiştir. AAA'nın sık olarak görülmediği Japonya'da 12 aile incelenerek yapılan bir çalışmada en sık görülen genetik mutasyon E148Q ve M694I olarak bulunmuştur [22]. E148Q mutasyonunun klinik önemi tam olarak bilinmemektedir, bu mutasyona sahip hastalar ekzon 10 mutasyonuna sahip olanlara göre daha hafif bir klinik göstermektedir, bu nedenlerden dolayı benign bir genetik polimorfizm olarak kabul edilmiştir [23, 24].

AAA kalıtım şekli çoğunlukla otozomal resesif olarak tanımlansa da klinik olarak AAA tanısı alan hastaların %25-30'unda sadece bir allelde mutasyon bulunmaktadır. Son dönemde otozomal dominant kalıtım gösteren AAA olguları da

literatürde tanımlanmıştır [25]. Klinik olarak AAA tanılı hastaların %15-20'sinde ise MEFV geninde mutasyon bulunmamaktadır, bu hastalarda seyir tipik AAA hastasına göre farklı olabilmektedir.

MEFV geni tarafından kodlanan bir protein olan pyrin, esas olarak miyeloid ve monositer hücrelerde sentezlenen, TRIM (üçlü motif içeren) ailesine ait, interlökin-1 β ekspresyonunu, inflamasyonun başlatılmasını, nükleer faktör kappa B aktivasyonunu, apoptozisi ve doğal bağışıklığı düzenleyen bir regüle edilebilir proteindir. Mutasyona uğramamış pyrin proteini, inflamazom kompleksi oluşturarak ve ASC (apoptoz ilişkili benek benzeri protein) gibi araçlar ile kaspaz-1 fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlayarak interlökin-1 β aşırı ekspresyonunu engeller, bu mekanizma ile inflamasyonu baskılar [26]. Fonksiyonlarını azaltacak (missense) mutasyona uğramış pyrin proteininin kaspaz-1 üzerindeki inhibisyon etkisi ortadan kalkar, interlökin-1 β salınımında kontrolsüz bir artış gerçekleşir ve interlökin-1 β aracılı belirgin bir proinflamatuvar etki oluşur [27].

Park ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı çalışmada, RhoA GTPaz'ı modifiye edip inaktivasyonuna neden olan bakteriyel ve viral toksinlerin pyrin inflamazomunun aktivasyonuna neden olduğu, bununla birlikte interlökin-1 β sekresyonunun arttığı, propitotik hücre ölümünün tetiklendiği gösterilmiştir [28]. Kesin olarak bir görüş birliği olmasa da pyrin proteininin inflamasyonu baskılayıcı mekanizmaları düzenleyici bir rolü olduğu kabul görmektedir. AAA'nın moleküler patofizyolojisinde halen açıklanamamış yerler olsa da günümüzde hastalık ekstrinsik bir inflamazomopati olarak kabul görmektedir [29].

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER VE ATAKLAR

Hastalık çoğunlukla 24-96 saat süren ataklar şeklinde seyretmektedir ve ataklar hastaların %90'ında 20 yaşından önce başlamaktadır [2]. Geç başlangıçlı (40 yaş üstü başlangıç) bildirilen vakalar literatürde mevcut olsa da tüm AAA popülasyonunun az bir kısmını oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık olarak %50'sinde atak öncesinde prodromal dönem olarak adlandırılabilir konstitüsyonel, fiziksel, psikolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar atak oluşacak bölgede rahatsızlık hissi, dengesizlik hissi, anksiyete, huzursuzluk, ishal, kabızlık, üşüme, deride yanma hissi, ateş yükselmeden gelen üşüme hissi, bacak ağrısı olarak bildirilmiştir [30]. Prodromal semptomlar genellikle atak öncesi

24 saat içinde başlamaktadır. Atağı tetikleyen durumlar kesin olarak kanıtlanamasa da yapılan bazı çalışmalarda duygusal stres, soğuğa maruziyet, menstruasyon, ağır egzersiz, uzun süreli ayakta kalma, uzun süreli seyahat gibi bazı faktörler tanımlanmıştır [31].

Hastalık üç fenotipe ayrılmıştır, fenotip 1’de AAA tipik klinik özelliklerine sahip hastalar bulunmaktadır, MEFV mutasyonunun saptanmış olması gerekli değildir, kliniğe AA amiloidoz eşlik edebilir. Fenotip 2’de ise tipik AAA atakları olmaksızın sekonder amiloidoz ile prezente olan hastalar tanımlanır, MEFV mutasyonunun saptanması veya aile öyküsü önemlidir. Fenotip 3 ise MEFV geninde iki veya daha fazla mutasyon saptanması fakat klinik olarak sessiz hastalık olarak tanımlanmıştır [32].

Atak süresi çoğu hastada 4 günü geçmese de miyalji ve artrit gibi bazı atak türlerinde bu süre uzayabilmektedir. Ataklar ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, kas ağrısı, cilt döküntüsü, baş ağrısı vb. pek çok şekilde ayrı ayrı veya farklı semptomların birleşimi şeklinde olabilir. Her hastanın genellikle baskın bir atak tipi vardır fakat farklı ataklarda farklı bulgular ile karşılaşılabilir, bazı atak tipleri belirli yaş grubunda daha sık görülmektedir (örneğin, eklem ataklarının çocukluk çağında daha sık olması).

2.4.1 Ateş

Ateş, AAA hastalarında en önemli bulgudur ve hastaların yaklaşık %90’ında mevcuttur. Atak esnasında 1-2 saatte yükselir, çoğunlukla 38 C’nin üzerindedir. Atak süresince devam eder, kendiliğinden geriler, eşlik eden serözitten genellikle kısa sürer.

2.4.2 Peritonit

Peritonit atağı, en sık görülen atak şeklidir, hastaların %55’inde ilk atak peritonittir, %95’i de hastalığın bir döneminde peritonit atağı geçirmektedir [2]. Bu atağı en iyi şekilde Siegal “benign paroksizmal peritonit” olarak tanımlamıştır [6]. Klinik akut batın şeklindedir, ağrı aniden başlar, tüm karına yayılır, defans ve rebound saptanabilir, peristaltizm durur. Subileus tablosu ortaya çıkar, atak esnasında konstipasyon ve kusma görülür, atağın sonuna doğru peristaltizmin başlaması ile ishal görülebilir. Ayakta direkt batın grafisinde hava sıvı seviyeleri izlenebilir. Karın

içi sıvı saptanabilir, bu sıvı fibrin ve lökositten zengin fakat sterildir. AAA hastalarında atak esnasında saptanan asit miktarı çok nadiren masiftir, çoğunlukla miktarı azdır ve atağın sonlanması ile kaybolmaktadır. Uzamış peritonit ataklarına bağlı kronik asite sahip olan hastalar çoğunluğu olgu düzeyinde olmak üzere literatürde bildirilmiştir [33, 34]. Akut batın tablosu olması nedeniyle AAA hastalarında abdominal cerrahi uygulanma sıklığı yüksektir, 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada %29 olarak bulunmuştur, en sık uygulanan abdominal cerrahi ise apendektomidir [35]. AAA hastalarına elektif laparoskopik apendektominin önerildiği yayınlar bulunmaktadır fakat bu yaklaşım güncel klinik pratikte çok kullanılmamaktadır [36]. Tekrarlayan ağır ataklar nedeniyle eski yayınlarda karın içinde yaygın fibröz yapışıklıklar ve buna bağlı infertilite, ileus olguları bildirilmiştir fakat kolşisin tedavisinin kullanımı sonrasında bu olguların sayısı oldukça azalmıştır [37].

2.4.3 Plevrit ve Perikardit

Plevrit atağı AAA tanılı hastalarda %40 sıklıkta görülür, peritonit ve artrit ile birlikte en sık görülen üç ataktan biridir [38]. İncirde, batıcı tarzda, tek taraflı göğüs ağrısı görülür, ateş çoğunlukla eşlik eder, genellikle 1-4 gün sürer, peritonit atağıyla birlikte görülebilir. Radyolojik olarak kostofrenik sinüste küntleşme saptanabilir. Plevral sıvı peritonit atağında olduğu gibi inflamatuvar hücrelerden zengin fakat sterildir. Perikardit atağı plevrit atağına göre oldukça nadir görülmektedir [39]. Tekrarlayan perikardit ataklarının sonucu olarak konstriktif perikardit gelişimi olgu düzeyinde bildirilmiştir, kolşisin AAA'da kullanılması ve tedavinin yaygınlaşması ile bu komplikasyonlar oldukça nadir görülmektedir [40].

2.4.4 Artrit

Sinovyal tutulum, artrit atakları peritonit ataklarından sonra en sık görülen atak tipidir, hastaların yaklaşık olarak %50'sinde görülür ve çocuklarda daha sıktır. Çocukluk döneminde yıllarca hastalığın tek belirtisi olarak kalabilir. Sıklıkla alt ekstremitelerde tutulan, çoğu zaman deformite bırakmayan-eroziv olmayan, monoartiküler veya oligoartiküler tekrarlayan ataklar şeklindedir. En tipik olarak diz ve ayak bileği monoartriti görülür [41]. Atakların yarısında, tutulan eklem üzerinde, daha belirgin olarak ayak sırtında, medial ve lateral malleolus üzerinde eritemli, erizipel benzeri döküntü görülür. Bu nedenle 'kırmızı artrit' olarak

tanımlanır. Bu özellik ayırıcı tanı açısından önemli ve faydalıdır [42]. Eklem sıvısı incelemesinde sinoviyal sıvı nötrofilden zengindir, aseptik-sterildir. Atak esnasında birden fazla eklem tutulumu görülebilir ancak poliartiküler prezentasyon diğer tutulum şekillerine göre daha nadirdir. Küçük eklemler ve üst ekstremitte eklemleri de alt ekstremitte eklemlerine göre oldukça az tutulur. Hastaların %2-5'inde kronik destrüktif artrit görülebilir ve tutulum deformite ile sonuçlanabilir [43, 44]. Özellikle kronik kalça artritli hastalarda meydana gelen destrüksiyon protez uygulaması gerektirecek kadar ileri düzeyde olabilir, 2002 yılında kalça eklemine tutulumu olan kronik artritli AAA tanılı on hastada yapılan bir çalışmada üç hastaya total kalça protezi uygulanması gerekmiştir [45]. Kronik kalça artritli, AAA'ya eşlik eden spondiloartropatinin bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. AAA'nın entezit, sakroileit, ve inflamatuvar sırt ağrısı ile kendini gösteren HLA-B27 negatif spondiloartropati ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [46, 47]. Sakroileiti olan AAA hastalarında HLA-B27 pozitifliği saptanma oranı Ankilozan Spondilit'e göre oldukça azdır.

2.4.5 Cilt bulguları

AAA'nın en tipik cilt bulgusu, %7-40 sıklıkta görülen erizipel benzeri eritemdir. Genellikle alt ekstremitede, ayak bileği çevresinde, ayak sırtında görülen hassas eritemli plaklardır. Efor-egzersiz ile tetiklenebilir, çoğunlukla kendiliğinden veya istirahat ile geriler. Bu lezyonlara yapılan histopatolojik incelemeler yüzeysel dermiste ödem ve vaskülit olmaksızın perivasküler nötrofilik infiltrasyonu göstermektedir [42, 48].

2.4.6 Miyalji

Miyalji, AAA hastalarının sık görülen semptomlardandır. Egzersiz sonrası görülen miyalji, daha çok alt ekstremitede görülür ve ateş eşlik etmez, minör tanı kriterlerinden biridir. Uzamış febril miyalji veya inflamatuvar miyalji ise yüksek akut faz yanıtı, ateş, ağır hastalık seyri ile ilişkilidir, çoğu zaman tedavisinde kolşisin yetersiz kalmaktadır. Miyozitten farklı olarak kreatinin kinaz enzim düzeyleri normaldir, EMG'de spesifik bir bulgusu yoktur. Çocuk hastalarda uzamış febril miyalji AAA'nın ilk semptomu olabilmektedir [49].

2.4.7 Diğer tutulumlar

Tekrarlayan orşit, aseptik menenjit gibi çok sık görülmeyen tutulumlarda da tanının AAA olabileceği özellikle Türkiye gibi prevalansın yüksek olduğu ülkelerde çalışan hekimler tarafından akılda tutulmalıdır.

2.4.8 Amiloidoz

AAA hastalarında mortaliteyi ve morbiditeyi belirleyen en önemli komplikasyon amiloidozdur [2]. AAA hastalarında görülen amiloidoz sekonder amiloidozdur ve Amiloid A (AA) tipindedir. AAA hastalarında ataklar arası dönemde bir semptom beklenmez fakat subklinik inflamasyon devam etmektedir. İnflamasyon nedeniyle serum amiloid A proteini üretiminin karaciğerde artışı ve bu protein klirensinin azalması nedeniyle dokularda birikimi sonucunda amiloidoz oluşur. Doku ve organlarda oluşan bu birikim nedeniyle organ yetmezlikleri görülür. Amiloidozun kolşisin AAA'da kullanılmaya başlamadan önce görülme sıklığı ileri yaşlarda %60-75 iken kolşisin literatüre girmesi ile bu oran belirgin olarak azalmıştır [50]. Türkiye'de AAA hastalarında sekonder amiloidoz sıklığı 2005 yılında AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada %12,9, 2014 yılında Kaşifoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %8,6 olarak saptanmıştır [13, 51]. Amiloidoz gelişim riskinin erkek cinsiyet, MEFV mutasyonunun tipi, aile öyküsü, çevresel faktörler ve yaşanan coğrafya ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [52]. AAA hastalarında M694V homozigot mutasyonu taşıyan grupta amiloidoz gelişim riski en yüksektir, bu durum farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [51, 53].

2.5 LABORATUVAR BULGULARI

AAA'da tanıda ve takipte kullanılan özgün bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, serum amiloid A (SAA), haptoglobülin gibi pozitif akut faz reaktanlarında atak esnasında meydana gelen artış tanıyı destekleyen bir bulgudur. İnflamasyona bağlı olarak hemogramda lökositoz, trombositoz, ortalama trombosit hacminde artış görülebilir. Serum amiloid A değerlerinin atak dışı dönemlerde de yüksek seyretmesinin amiloidoz gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir [54]. Proteinüri, amiloidoz gelişimini tespit edebilmek açısından önemli bir laboratuvar bulgusudur, bu

sebeple hastalarda idrar tetkiki bakılması önemlidir. Atak esnasında hastalarda geçici tubuler proteinüri, mikroalbüminüri ve hematüri saptanabilir.

Atak dışı dönemlerde subklinik inflamasyonu devam eden hastalarda normokrom normositer anemi, splenomegali, osteoporoz, çocuklarda büyüme-gelişme geriliği görülebilir [55-58].

2.6 TANI

AAA'da tanı iyi bir anamnez ve fizik muayene ile konulan klinik bir tanıdır. Memleket, aile öyküsü, atakların süresi, atakların şekli, diğer hastalıklar, geçirilen operasyonlar, eşlik eden bulgular sorgulanmalıdır. Genetik test, tanı kriterlerinde yer almasa da hastalığın benzer diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayrımı, prognozu ve takibi açısından imkan var ise istenmelidir. M694V mutasyonu gibi bazı mutasyonların varlığında amiloidoz gelişim riskinin yüksek olması nedeniyle klinik olmasa bile tedavi başlanması gerekliliğini savunan görüşler bulunmaktadır. AAA tanı kriterleri 1997 yılında Tel Hashomer ve Livneh kriterleri olarak tanımlanmıştır (Tablo 2 ve Tablo 3) [59]. 2015 yılında ise ailevi periyodik ateş sendromları için Eurofever/PRINTO sınıflandırması geliştirilmiştir (https://www.printo.it/eurofever/score_criteria) (Tablo 4) [60]. Bu sınıflandırma ile ilgili Türkiye'de yapılan bir çalışmada duyarlılığı yüksek fakat AAA açısından özgüllüğü düşük bulunmuştur [61]. Çocuk hastalarda tanı için Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı kriterler de kullanılmaktadır [62].

Tablo 2: Tel-Hashomer Kriterleri [2]

Tel-Hashomer Kriterleri
Majör kriterler: <ul style="list-style-type: none">▪ Poliserozit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları▪ Başka bir nedene bağlanamayan AA amiloidoz▪ Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler: <ul style="list-style-type: none">▪ Tekrarlayan ateşli ataklar▪ Erizipel benzeri eritem▪ Birinci derece akrabada AAA varlığı
Kesin tanı: İki majör kriter veya bir major ile iki minör kriter
Olası tanı: Bir majör ve bir minör kriter

Tablo 3: Livneh kriterleri (basitleştirilmiş)[59]

Livneh Kriterleri (basitleştirilmiş)
Majör kriterler (tipik ataklar) <ul style="list-style-type: none">▪ Peritonit (jeneralize)▪ Plevrit (unilateral) veya perikardit▪ Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)▪ İzole ateş yüksekliği
Minör kriterler (inkomplet ataklar) <ul style="list-style-type: none">▪ İnkomples karın ağrısı atağı▪ İnkomples göğüs ağrısı atağı▪ İnkomples artrit atağı▪ Egzersizle tetiklenen bacak ağrısı▪ Kolşisine iyi yanıt
Destekleyici kriterler: <ul style="list-style-type: none">▪ AAA açısından aile öyküsü▪ Etnik köken▪ Hastalık başlangıcının 20 yaşından daha geç olmaması▪ Yatak istirahati gerektirecek kadar ağır atak▪ Ataklar arasında semptomsuz bir dönemin bulunması▪ Atak esnasında akut faz yanıtında artış▪ Epizodik olarak proteinüri veya hematüri saptanması▪ Akraba evliliği öyküsü▪ Cerrahi patolojinin saptanmadığı laparotomi öyküsü
Tanı: İki majör kriter veya bir majör ile iki minör kriter veya bir minör ve beş destekleyici kriter Tipik atak: yüksek ateşin eşlik ettiği (rektal 38 C ve üzeri), tekrarlayıcı (aynı şekilde 3 ve daha fazla) ve atak süresinin 12-72 saat olduğu ataklar İnkomples atak: Ateşin eşlik etmemesi, atak süresinin tipik ataktan daha uzun veya kısa olması, abdominal atak süresince peritonit bulgusunun olmaması veya lokalize abdominal atakların olması, spesifik eklemler dışında artrit olması durumlarından bir veya daha fazlasını içeren tekrarlayıcı ataklar

Tablo 4: EUROFEVER AAA kriterleri [60]

EUROFEVER AAA kriterleri (60 puan ve üzeri, AAA tanısı)	
İki günden uzun süren epizod	9 puan
Göğüs ağrısı	12 puan
Karın ağrısı	9 puan
Doğu Akdeniz etnik kökenine sahip olmak	22 puan
Kuzey Akdeniz etnik kökenine sahip olmak	7 puan
Aftöz stomatit olmaması	9 puan
Ürtikeryal raş olmaması	15 puan
Muayenede servikal lenfadenopati bulunmaması	10 puan
Altı günden uzun bir epizod olmaması	13 puan

Proteinüri saptanan AAA hastalarında karın cilt altı yağ dokusu biyopsisi, rektal biyopsi veya bunlardan sonuç alınamaz ve şüphe kuvvetli ise renal biyopsi amiloidoz tanısının gecikmemesi açısından istenmelidir.

AAA cerrahi akut batın gibi tabloları ve kalıtsal periyodik diğer ateşli hastalıkları taklit edebildiğinden ayırıcı tanı yapabilmek ve tanıyı mümkün olan en kısa sürede koyup tedaviye başlayabilmek önemlidir (Tablo 5) [1].

Tablo 5: AAA ayırıcı tanısı [1]

Abdominal ataklar (tekrarlayıcı peritonit) <ul style="list-style-type: none">• Apandisit• Divertikülit• Kolesistit• Piyelonefrit• Pelvik inflamatuvar hastalık• Pankreatit
Abdominal ataklar (peritonit tablosu olmaksızın) <ul style="list-style-type: none">• Peptik ülser• Endometriozis• Renal kolik• Premenstruel sendrom• İrritabl bağırsak sendromu

<p>Plevrit atakları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner emboli • Plevrit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün kökenli olanlar) • Perikardit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün kökenli olanlar)
<p>Sinovyal ataklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gut • Psödogut • Spondiloartropatiler • Jüvenil idiyopatik artrit
<p>Tekrarlayıcı febril ataklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenfoma • İnfeksiyonlar (malarya, tüberküloz) • PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenopati)
<p>Sistemik hastalıklar (İki ve daha fazla sistemi içeren tekrarlayıcı febril ataklar)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erişkin Still hastalığı • İnflamatuvar bağırsak hastalığı • Hiper IgD sendromu • TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) • Akut intermittan porfiria • Sistemik lupus eritematozus

2.7 EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

AAA hastalarına Henoch-Schönlein purpurası (HSP), poliarteritis nodoza (PAN), Behçet sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları[63], multipl skleroz, jüvenil idiyopatik artrit (JİA), seronegatif spondiloartropatiler ve diğer otoinflamatuvar hastalıkların eşlik edebildiğine dair yayınlar mevcuttur [64-68]. Eşlik eden hastalıkları olan bireylerde en sık saptanan MEFV mutasyonu M694V olmuştur [69].

AAA'ya en sık eşlik eden hastalık HSP ve PAN'dır, sıklığın sırasıyla %5-7 ve %1 olarak saptandığı çalışmalar bulunmaktadır [70] [71]. AAA ile PAN'ın karın ağrısı, miyalji, konstitüsyonel belirtiler ve laboratuvar bulguları arasında benzerlik bulunmaktadır. PAN'ın AAA'ya eşlik ettiği hastalarda, klasik PAN hastalarından farklı olarak daha genç yaşta başlangıç görülmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, klasik PAN erkek hastalarda daha sık görülürken, AAA'ya eşlik eden

PAN vakalarında kadın: erkek oranı benzerdir [13]. Spontan perirenal hematom sıklığı AAA'ya eşlik eden PAN olgularında klasik PAN'a göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur [71]. Klasik PAN hastalarına göre AAA'ya eşlik eden PAN olgularında prognoz daha iyidir [71].

HSP, purpurik deri döküntüleri, karın ağrısı ve hematüri triadı ile karakterize çocukluk çağının en sık görülen küçük damar vaskülitidir. Cilt döküntülerinden alınan biyopsilerde perivasküler IgA birikimi görülür. HSP ve AAA beraberliği bulunan hastalarda tanı yaşı, izole HSP olan hastalara göre daha genç olarak bulunmuştur [70]. Ek olarak AAA ve HSP beraberliği olan hastalarda izole HSP'lerden farklı olarak cilt döküntüleri yüz ve gövdede görülebilmektedir [72]. İzole HSP hastalarına göre AAA'ya eşlik eden HSP olgularında prognoz daha iyi saptanmıştır [73].

AAA ve spondiloartropati arasındaki ilişki ilk olarak Dilşen ve arkadaşları tarafından 1963'te tanımlanmıştır [74]. Bu çalışmada AAA hastalarında sakroileit sıklığı %19 olarak bildirilmiştir. Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bakılan 3000 AAA hastasında spondiloartropati sıklığı %0,4 olarak bulunmuştur [47]. Çalışmaya sadece kronik artriti olan hastaların alınması, bel ve sırt ağrısı olup periferik artriti olmayan hastaların alınmaması bu oranın aslında daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Spondiloartropati eşlik eden, radyografik olarak sakroileit de saptanan hastalarda en sık görülen mutasyon M694V olmuştur [66, 75]. Ek olarak AAA tanılı olup spondilit saptanan hastalarda HLA-B27 pozitifliği spondiloartritler kadar yüksek oranda değildir. Eşzamanlı olarak bildirilen AAA ve JİA olguları mevcuttur, bu hastalarda daha ağır hastalık seyri gözlenmiştir [76].

Behçet Sendromu ve AAA birlikteliği ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır, bazı çalışmalarda AAA hastalarında Behçet Sendromu sıklığının artmış olduğu bildirilmişken farklı çalışmalar bunu doğrulayamamıştır [68, 77, 78]. Zu ve arkadaşlarının 2015'te yayınladığı bir metaanalizde ise Behçet Sendromu ile M694V ve M680I mutasyonlarının ilişkili olabileceği belirtilmiştir [79].

2.8 TEDAVİ

AAA'da tedavi hedefleri atakları önlemek, kronik subklinik inflamasyon ile buna bağlı gelişen sekonder amiloidozu önlemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

AAA'da Goldfinger ve arkadaşları tarafından 1972 yılında yayımlanan çalışmadan beri tedavide kullanılan en eski ve en bilinen ajan kolşisinidir [7]. Kolşisin, güz çiğdemi (*colchicum autumnale*) bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir [80], monositler, doku makrofajları ve nötrofillerin içinde birikir. Etki mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamış olsa da, mikrotübül polimerizasyonunun inhibisyonunu sağladığı ve buna bağlı olarak nötrofillerin kemotaktik faktörlere yanıt vermesini sağlayan migrasyonunu önleyerek inflamasyonu baskıladığı bilinen mekanizmalardandır[81]. Cronstein ve arkadaşları, kolşisinin nötrofil ve endotel hücreleri üzerindeki adhezyon moleküllerinin dağılımını değiştirebileceğini ve bu sebeple lökositler ile endotel hücreleri arasındaki migrasyon ve sinyal iletiminin inhibe olduğunu göstermişlerdir [82]. Ek olarak kolşisin, RhoA GTPaz'ı inhibe edip pyrin inflamazomu oluşumunu baskılamaktadır [28].

Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR- *The European Alliance of Associations for Rheumatology*) önerilerine göre, tanıdan şüphelenildiği veya tanı konulduğu anda vakit kaybetmeden kolşisin tedavisine başlanmalıdır. Kolşisin tedavi dozu 5 yaşından küçük hastalarda 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası hastalarda 0,5-1 mg/gün, 10 yaşından büyük hastalar ve yetişkinlerde 1-1,5 mg/gündür. Atakta veya atak arası dönemlerde inflamasyon durumu ve hastanın tolerasyonuna bakılarak çocuk hastalarda 2 mg/gün, yetişkinlerde ise 3 mg/gün'e dek doz arttırımı yapılabilir [5]. Kolşisin tedavisi başlanan hastalarda doz düşük dozlarda başlanarak tedricen arttırılmalıdır, yan etkiler ve etkinlik açısından hasta takip edilmelidir.

Kolşisin ince bağırsaktan (jejunum ve ileumdan) emilir, plazma proteinlerine yaklaşık %50 oranında bağlanarak karaciğere taşınır, orada metabolize edilerek yaklaşık %80 oranında feçes ile atılır. Kalan %10-20'lik kısım ise değişmeden idrar ile atılır. Sitokrom P450 3A4'ün (CYP3A4) ince bağırsaklarda ve karaciğerdeki ve P glikoprotein 1 taşıyıcısının substratıdır. Bu nedenle CYP3A4 ile metabolize olan ve aktivitesini değiştiren ilaçlar (makrolid grubu antibiyotikler, siklosporin, takrolimus, ritonavir, ketokanazol, verapamil, diltiazem) ile toksisite riski artmaktadır [83]. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan olgularda ve CYP3A4 ile P glikoprotein-1 ile etkileşip metabolize olan ilaç kullanan kişilerde toksisitenin azaltılması açısından doz ayarı yapılması gerekmektedir.

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri, diyare, bulantı-kusma, abdominal kramplar vb. gastrointestinal sistem yan etkileridir. Bu yan etkiler genellikle hafiftir, iyi tolere edilir ve geri dönüşümlüdür [84]. Diyet düzenlemesi yapılabilir, eğer ihtiyaç olursa antispazmodik ajanlar tedaviye eklenebilir. Terapötik dozlarda alınan kolşisinde miyelosupresyon nedeniyle trombositopeni, lökopeni, anemi, pansitopeni ve aplastik anemi bildirilen olgular mevcuttur. Transaminaz değerlerinde yükseklik görülebilir, iki kat ve daha üstünde olan yüksekliklerde doz ayarlaması yapılması, gerektiğinde ilaca ara verilmesi ve ek tetkikler yapılması gerekir. İlerleyici kas güçsüzlüğü, yaygın miyalji ve kas enzimlerinde artış ile ortaya çıkan miyopati de önemli bir yan etkidir. Terapötik dozlarda alınan kolşisinde sık olarak görülmemektedir fakat güçlü CYP3A4 enzim inhibitörleri kullanımı, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülme sıklığı artar [85]. Azospermi ve oligospermiye nadiren de olsa neden olabileceğinden, infertilite düşünülen hastalarda kolşisin yerine IL-1 inhibitörleri ile tedaviye devam edilebilir [86].

Kolşisin anne sütüne terapötik dozlarda kullanıldığında %10'dan daha az bir oranda geçer [87]. Gebelikte kullanılan kolşisinin abortus riskini arttırdığı veya fetal anomali yaptığına dair bir kanıt bulunmamaktadır, kolşisin kullanmayı sürdüren gebelerde abortus riski daha düşük bulunmuştur [88]. Bu sebeplerden dolayı gebelik ve laktasyon döneminde kolşisin tedavisi, mevcut kullanılan dozda devam edilmelidir, kesilmemelidir, doz ayarlamasına da gerek yoktur [86, 89].

En az altı ay boyunca maksimum tolere edilebilen dozda kolşisin almasına ve ilacı düzenli kullanmasına rağmen ayda bir veya daha fazla atak geçiren hastalar, kolşisine dirençli olarak kabul edilir, bu hastalar tüm AAA hastalarının %5'idir [5, 90]. AAA hastalarında tanı klinik ile konulduğundan genetik olarak patolojik mutasyon saptanmasa bile kolşisine iyi yanıt benzer özelliklere sahip diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayrılmasına yardımcı olur. Kolşisine yanıtız veya yeterli yanıt vermediği düşünülen hastalarda hastalık seyrinin ağırlığı ve kolşisin biyoyararlanımını etkileyebilecek faktörler akla gelmeli ve bunlar incelenmelidir (Tablo 6).

Tablo 6: AAA hastalarında kolşisin yanıtızlığının nedenleri [91]

İnflamatuvar aktivite ile ilişkili olanlar:	Kolşisin biyoyararlanımı ile ilişkili olanlar:
<ul style="list-style-type: none">• M694V homozigot mutasyonuna sahip olmak	<ul style="list-style-type: none">• Kolşisin kullanım uyumu
<ul style="list-style-type: none">• Ailede mevcut olan ve inflamatuvar yükü arttıran diğer genetik faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Emilim, metabolizma ve hücre içi konstrasyon, bunu etkileyen genetik polimorfizmler
<ul style="list-style-type: none">• Çevresel faktörler<ul style="list-style-type: none">-Enfeksiyonlar-Stres, diyet	<ul style="list-style-type: none">• İlaç etkileşimleri (CYP3A4 ve ABCB1 proteinleri ile etkileşime giren ilaçlar)
<ul style="list-style-type: none">• Eşlik eden diğer inflamatuvar hastalıklar (spondiloartrit, vaskülit vb.)	<ul style="list-style-type: none">• Kolşisinin gastrointestinal toleransını etkileyen bireysel faktörler

Kolşisine dirençli denilmeden önce hastaların kullanım uyumu mutlaka sorgulanmalıdır, yapılan bir çalışmada kolşisin dirençli olarak kabul edilen hastaların %11'inde kolşisin kullanım uyumsuzluğu tespit edilmiştir[92]. Kolşisin, AAA tanılı hastalarda bazı atak tiplerinin tedavisinde yetersiz kalmaktadır. Bu hastalarda inflamasyonu baskılamak ve sekonder amiloidoza gidişini önleyebilmek için ikinci basamak tedaviye geçmek gerekmektedir. Örneğin, kronik aritri olan hastalarda bazı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs), anti-tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri (anti-TNF) , kortikosteroidler, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve anti IL-1 tedavileri kullanılması gerekmektedir [47]. Uzamış febril miyaljili hastalarda glikokortikoidler semptomları azaltmaya yardımcı olur, NSAİİ ve anti IL-1 tedavileri de diğer seçeneklerdir [5].

Anakinra, insan IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant bir homoloğu olup nonselektif IL-1 α ve 1 β reseptör blokörüdür. Yarılanma ömrü 4-6 saattir, günlük 100 mg/dl subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Kolşisine dirençli hastalarda atak sıklığını ve sublinik inflamasyonu azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir [93-96]. En sık görülen yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur, terleme, baş ağrısı, bulantı, kusma, grip benzeri semptomlar da görülebilir.

Kanakinumab, insan monoklonal anti IL-1 β antikoruudur, IL-1 β 'ya spesifiktir. Yarı ömrü 21-28 gündür, 4-8 hafta aralıklarla 150 mg subkutan olarak uygulanır[97].

Kolşisine dirençli hastalarda kullanımı endikedir. Kanakinumab ile yapılan çalışmalarda %67 hastada tam yanıt, %32 hastada atak sıklığı ve inflamasyon belirteçlerinde parsiyel yanıt elde edilmiştir [94].

Riloncept, insan IL-1 β reseptör füzyon proteindir, IL-1 sinyal yolunu bloke eder. Yarı ömrü 6-8 gündür, haftalık olarak uygulanır [94]. Türkiye’de henüz kullanılmamaktadır, Amerika Birleşik Devletleri’nde onay almıştır. 2012’de 14 hastada yapılan bir çalışmada, kolşisine dirençli olan hastalarda atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir [98].

Sekonder amiloidoz, AAA hastalarında mortalitenin halen en önemli nedenidir[3]. Kolşisin öncesi dönemde Türkiye’de sıklık %60 iken kolşisinin kullanımı ile %13’e dek gerilemiştir[50]. Amiloidozun halen küratif bir tedavisi bulunmamaktadır, tedavi seçenekleri progresyonu önlemeye ve komplikasyonları azaltmaya yöneliktir. AA amiloidoz varlığında, kolşisin maksimum tolere edilebilir dozda kullanılmalıdır, gerektiğinde biyolojik ajanlar tedaviye eklenmelidir[5]. Kolşisin, renal transplantasyon yapılan hastalara transplant sonrası dönemde de önerilmektedir [99]. Amiloidoz tedavisinde, organ fonksiyonlarını korumak ve kaybını engellemek amacıyla, hipo-hipertansiyondan kaçınmak, nefrotoksik ajanları kullanmamak, proteinüri ve GFR takibini yapmak önemlidir. AAA ilişkili sekonder amiloidozu olan, hemodiyalize giren veya renal transplantlı olan hastaların tedavisinde anti IL-1 tedavilerinin etkinliğini araştıran pek çok çalışma mevcuttur, bu hastalar genellikle anti IL-1 ajanları iyi tolere etmektedirler [95, 100].

2.9 PROGNOZ

AAA tanıli hastalarda prognozu etkileyen sahip olunan genetik mutasyon, atak tipleri, AA amiloidoz gelişimi, tedaviye yanıt gibi pek çok faktör bulunmaktadır, bunlardan en önemlisi amiloidozdur [13]. Kolşisinin kullanılmaya başlanması ve devamında hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılması ile kullanılan biyolojik ajanlar sonucunda, öncesine göre prognoz büyük oranda iyileşmiştir.

AAA hastalarında prognoz ve hastalık aktivitesini standardize edebilmek açısından pek çok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Pras tarafından 1998 yılında geliştirilen skorlamada, erken başlangıç yaşı, amiloidoz gelişimi, kronik artrit, erizipel benzeri eritem varlığı, tedavide yüksek doz ilaca ihtiyaç duyma, ayda iki ve daha fazla atak geçirme kötü prognostik olarak belirlenmiştir [101].

Mor ve arkadaşları 2005 yılında farklı bir hastalık aktivite skorlaması yayınlamışlardır. Bu skorlama sisteminde ise tek atak esnasında birden fazla bölgenin tutulumu, hastalık seyrinde iki veya daha fazla bölgenin tutulumu, remisyon sağlanması için 2 mg ve daha yüksek dozda kolşisin kullanımı, hastalık seyrinde iki veya daha fazla plevritik atak ya da erizipel benzeri eritem atağı görülmesi, başlangıç yaşının 10 ve daha küçük olması kötü prognostik olarak belirtilmiştir [102].

Demirkaya ve arkadaşları tarafından 2016 yılında AAA için uluslararası ağırlık skorlama sistemi (ISSF-international severity scoring system of familial Mediterranean fever) oluşturulmuştur, bu sistemde kronik inflamasyon ile ilişkili gelişebilecek sekeller, organ yetmezlikleri, akut faz reaktanlarının düzeyleri gibi diğer sistemlerde bulunmayan kriterler mevcuttur [103] (Tablo 7).

Tablo 7: ISSF skorlama sistemi [103]

Uluslararası AAA Skorlama Sistemi	
Kriter	Puan
1. Kronik sekel (amiloidoz, büyüme-gelişme geriliği, splenomegali, anemi)	1
2. Organ disfonksiyonu (AAA ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	1
3. Organ yetmezliği (AAA ilişkili kardiyak, renal)	1
4a. Atak sıklığı: ayda iki ve daha az	1
4b. Atak sıklığı: ayda ikiden fazla	2
5. Atak dışı dönemde artmış akut faz reaktanı (son ataktan ≥ 2 hafta sonra, en az iki kez bir ay arayla ölçülmüş)	1
6. Aynı atak süresince iki veya daha fazla farklı bölgenin tutulumu	1
7. Hastalık seyri süresince iki veya daha fazla farklı tipte atak görülmesi	1
8. Atak süresi (bir yıl içinde en az üç atakta 72 saatten uzun sürmesi)	1
9. Efor ile ilişkili bacak ağrısı (uzun süre ayakta durma veya egzersizle ilişkili, diğer nedenler dışlanmış olmalıdır)	1
Değerlendirme: Ağır hastalık ≥ 6 puan, orta ağırlıkta hastalık 3-5 puan, hafif hastalık ≤ 2 puandır.	

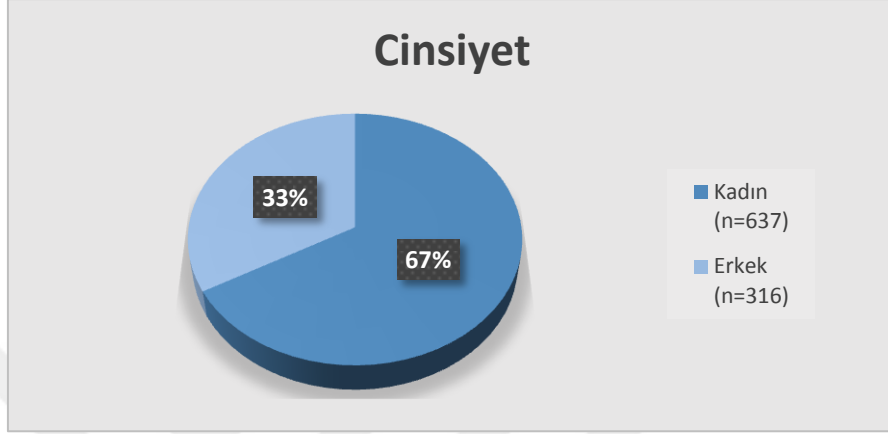
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2005 ve Aralık 2020 arasında Tel Hashomer veya Livneh tanı kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan, en az 1 yıl süre izlemi olan 2350 hastalık bir kohorttan eklem tutulumu saptanmış olan 954 hasta alınmıştır. Eklem tutulumu olmayan ve 18 yaşını doldurmamış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Etik kurul onayını takiben çalışmaya dahil edilen hastaların kayıtları, hasta dosyası ve hastane otomasyon sistemi (İSHOP) üzerinden geriye dönük olarak taranmış, eklem tutulumu olan hastaların prevalansı, demografik bilgileri, semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı, ilk atak ve sonraki ataklarına ait tutulumlar, atak sıklıkları, eklem tutulumuna ait özellikler, eşlik eden komorbid hastalıklar, alınan tedaviler, biyolojik ajan kullanım sıklığı incelenmiştir. Eksik verileri olan hastalara sistemde kayıtlı telefonları ile ulaşılmaya çalışılmıştır. Ek olarak aile öyküsü, laboratuvar verisi olarak atak ve atak dışı anda saptanan eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), CRP (mg/L), serum kreatinin değeri (mg/dL), proteinüri miktarı (500 mg/gün ve üzeri anlamlı olarak kabul edilip) kaydedilmiş, atak anında ve atak dışı dönemlerdeki ağrı değerlendirilmesi için VAS skoru (vizüel analog skala) kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz SPSS v.24.0 kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı istatistikler kullanılmış olup normal dağılıma uyan parametreler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan parametreler için medyan değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri elde edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare Testi, olmayanların ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, $p<0,005$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Toplam 2350 hastadan oluşan tek merkezli kohorttan 954 hastanın (n=954) artralji veya artrit bulguları mevcuttur (%40), çalışmaya bu hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 316'sı erkek (%33,2), 638'i ise kadındır (%66,8). Kadın/erkek oranı ise 2 olarak bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 1: Hastaların cinsiyet dağılımları

Hastaların yaşları 18 ile 76 arasında değişmektedir, ortalama yaş $38,43 \pm 11,29$ ortanca yaş ise 37 olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaş aralıklarının dağılımı ise 18-29 yaş aralığında 232 kişi, 30-39 yaş aralığında 330 kişi, 40-49 yaş aralığında 224 kişi, 50-59 yaş aralığında 125 kişi, 60-69 yaş aralığında 32 kişi, 70-79 yaş aralığında ise 11 kişi olarak saptanmıştır (Şekil 2).



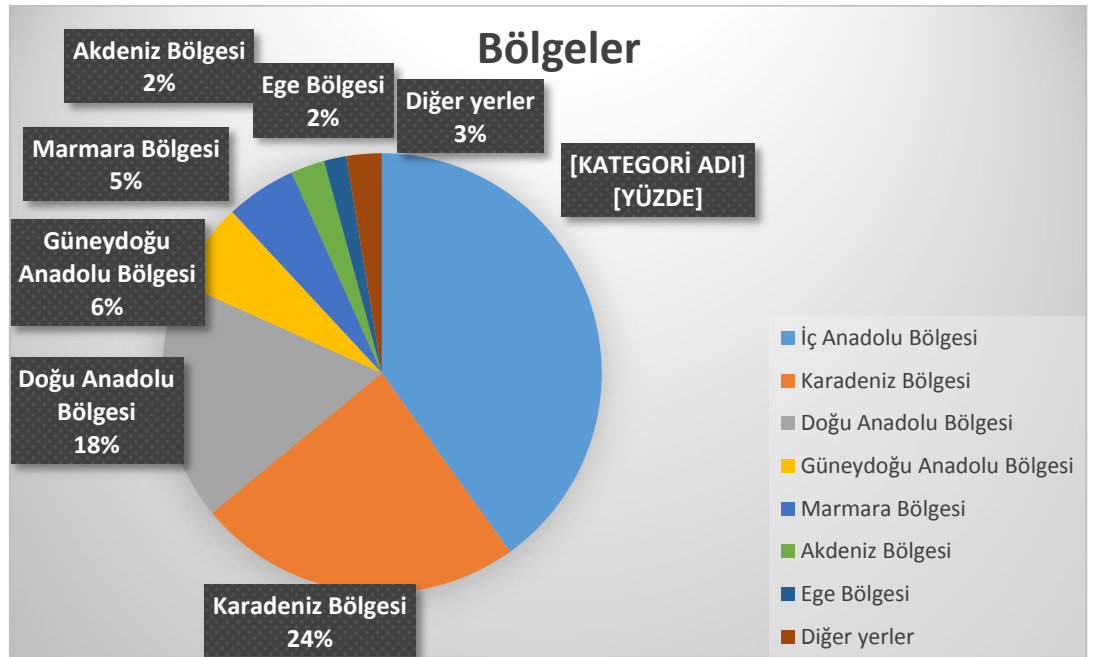
Şekil 2: Hastaların Yaş Dağılımları

Çalışmaya alınan hastaların hastalık süresi ortalama $14,13 \pm 7,32$ yıldır. Semptom başlangıç yaşının ortalaması $14,33 \pm 10,6$, ortancası ise 13 olarak bulunmuştur. Tanı yaşı ortalama $23,79 \pm 12,55$ yıldır. Semptom başlangıç tarihinden tanı tarihine kadar geçen sürenin diğer bir ifade ile tanıda gecikme süresinin ortalama değeri $9,35 \pm 9,92$ yıl, ortanca değeri ise 6 yıldır. (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

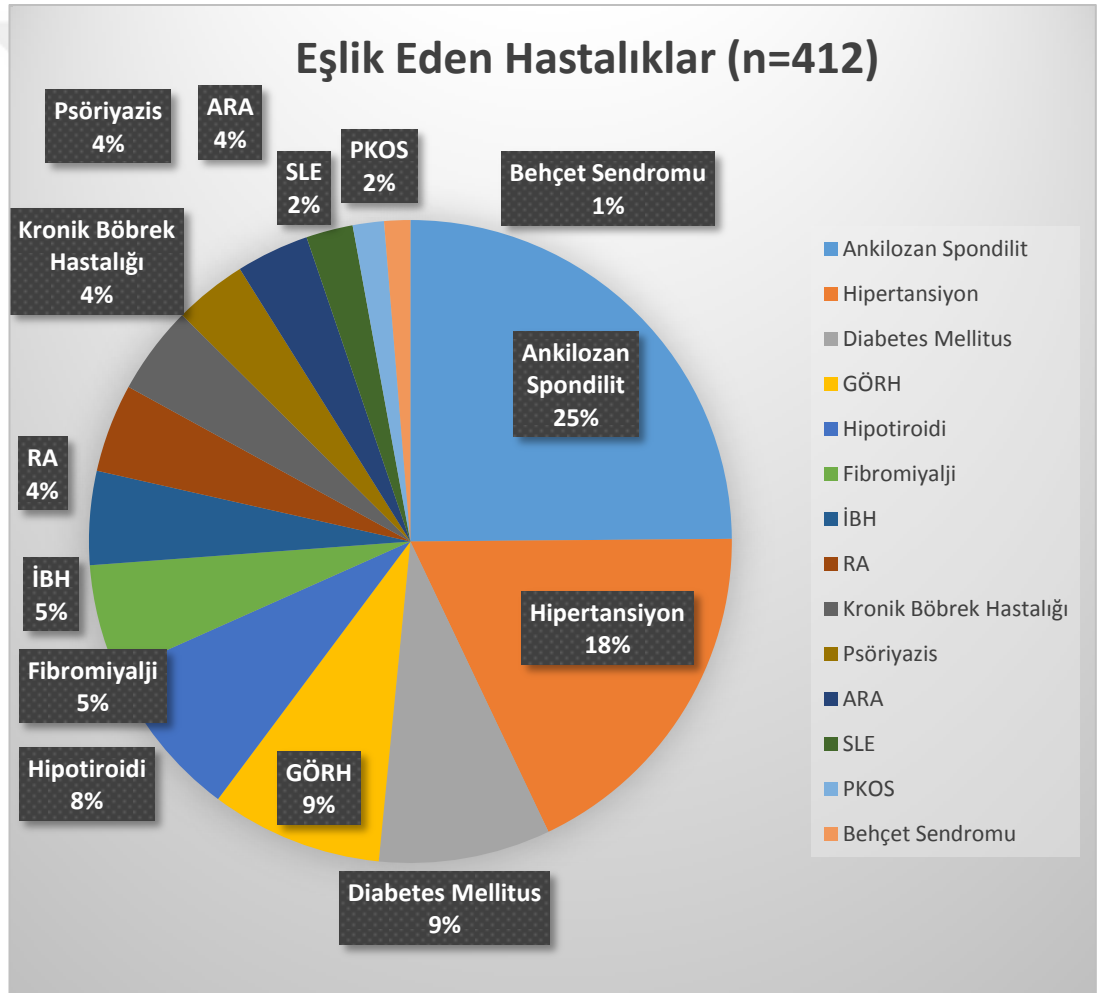
Cinsiyet, n (E/K)	954 (316/638)
Yaş, (ort±SS), (yıl)	$38,43 \pm 11,29$
Semptomların başlama yaşı, (ort±SS), (yıl)	$14,33 \pm 10,6$
Tanı yaşı, (ort±SS), (yıl)	$23,79 \pm 12,55$
Tanı gecikme süresi, (ort±SS), (yıl)	$9,35 \pm 9,92$
Hastalık süresi, (ort±SS), (yıl)	$14,13 \pm 7,32$

Hastaların 580'inde AAA açısından aile öyküsü anamnezi saptandı (%61). Akraba evliliği öyküsü olan hasta sayısı 151 idi (%15). 848 hastanın kökeni ile ilgili verilere ulaşılabildi. Türkiye'nin 7 ayrı coğrafi bölgesi olarak bakıldığında Marmara Bölgesi'nden 44 (%5), Ege Bölgesi'nden 14 (%2), Akdeniz Bölgesi'nden 21 (%2), Karadeniz Bölgesi'nden 203 (%24), İç Anadolu Bölgesi'nden 340 (%40), Doğu Anadolu Bölgesi'nden 150 (%15), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden 54 (%6), diğer bölge ve ülkelerden 22 (%3) hasta mevcuttu (Şekil 3).



Şekil 3: Hastaların kökenlerinin dağılımı

954 hastanın 412'sinde (%43) eşlik eden komorbid hastalıklar mevcut olup bunlardan en sık görüleni Ankilozan Spondilit'tir (n=97, komorbiditesi olan hastaların %23'ü, tüm hastaların %10'u). Bunu sırasıyla hipertansiyon (n=69, %16), Diabetes Mellitus (n=33, %8), Gastroözefagiyal Reflü Hastalığı (n=33, %8), Hipotiroidi (n=31, %7), Fibromiyalji (n=21, %5), İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (n=18, %4), Romatoid Artrit (n=17, %4), Kronik Böbrek Hastalığı (n=17, %4), Psöriyazis (n=14, %3), Akut Romatizmal Ateş (n=14, %3), Sistemik Lupus Eritematozus (n=9, %2), Polikistik Over Sendromu (n=6, %1), Behçet Sendromu (n=5, %1) takip etmektedir (Şekil 4). Malignite tanısı olan hasta sayısı 5'tir (%0,5).



Şekil 4: Eşlik Eden Hastalıklar (Grafikteki yüzdeler komorbiditesi olan hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır.)

Çalışmaya alınan 954 hastanın 787'sine (%82) genetik test sonucu bilinmektedir, 166 hastanın genetik test sonucuna ulaşamamıştır. Genetik testi mevcut 85 hastada MEFV mutasyonu saptanmamıştır. 702 hastada (test yapılanların %89'u) MEFV geninde mutasyon saptanmıştır. En az bir ekzon 10 mutasyonu taşıyan hasta sayısı 629'dur (tüm hastaların %65'i, genetik testi bilinen hastaların %79'u). Ekzon 10 mutasyonlarının patojenik olan grubunda en sık saptanan M694V'dir, en az bir M694V mutasyonu taşıyan hasta sayısı 516'dır, bu sayı tüm hastaların %54'ünü, genetik test sonucu bilinen hastaların %65'ini oluşturmaktadır. Ekzon 10 mutasyonlarına daha detaylı bakacak olursak M694V homozigot hasta sayısı 214 (%27), M694V heterozigot mutasyonuna sahip hasta sayısı 303 (%38), izole M694V heterozigot olanların sayısı ise 176'dır (%22). M680I homozigot hasta sayısı 14 (%2), izole M680I heterozigot hasta sayısı 26 (%3) idi. V726A homozigot hasta sayısı 10 (%1), izole V726A heterozigot hasta sayısı 32'ydi (%4). M694I homozigot hasta sayısı 2, R761H homozigot hasta sayısı 4, izole R761H heterozigot hasta sayısı ise 6 idi. İzole M694I heterozigot hasta saptanmadı, birleşik heterozigot grupta 3 hastada mevcuttu. Ekzon 10 mutasyonlarından birden fazla taşıyan birleşik heterozigot hasta sayısı ise 144'tü (%18). En az bir ekzon 2 mutasyonuna sahip hasta sayısı 245'ti (%31). Ekzon 2 mutasyonları detaylı değerlendirildiğinde en sık görülen R202Q mutasyonuydu. R202Q homozigot hasta sayısı 50 (%6), heterozigot hasta sayısı 106'ydi (%13), izole R202Q homozigot mutasyonu 5 hastada (%0,6), izole heterozigot ise 23 hastada (%3) saptandı. E148Q homozigot hasta sayısı 5 (%0,6), heterozigot hasta sayısı ise 84'tü (%10). İzole E148Q homozigot hasta sayısı 1, izole heterozigot sayısı 30'du (%4). Ekzon 10 ve ekzon 2 mutasyonu birlikte saptanan hasta sayısı ise 146'ydi (%18) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların genetik özellikleri

Genetik Mutasyon (n=787)	Hasta Sayısı n (%)
M694V homozigot, n (%)	214 (27)
M694V heterozigot, n (%)	303 (38)
<u>Sadece</u> M694V heterozigot, n (%)	176 (22)
M680I homozigot, n (%)	14 (1)
M680I heterozigot, n (%)	26 (3)
V726A homozigot, n (%)	10 (1)
V726A heterozigot, n (%)	32 (4)
R761H homozigot, n (%)	4 (0,5)
R761H heterozigot, n (%)	6 (0,7)
<u>En az bir</u> M694V mutasyonu taşıyan, n (%)	517 (65)
<u>En az bir</u> ekzon 10 mutasyonu taşıyan, n (%)	629 (80)
Ekzon 10 birleşik heterozigot, n (%)	144 (18)
R202Q homozigot, n (%)	50 (6)
R202Q heterozigot, n (%)	106 (13)
E148Q homozigot, n (%)	5 (0,6)
E148Q heterozigot, n (%)	84 (10)
<u>En az bir</u> ekzon 2 mutasyonu taşıyan, n (%)	245 (31)
<u>Sadece</u> ekzon 2 mutasyonu taşıyan, n (%)	59 (7)
Ekzon 10 ve ekzon 2 mutasyonu taşıyan, n (%)	146 (18)
MEFV mutasyonu negatif saptanan, n (%)	85 (11)

695 hastada ilk atakta eklem tutulumu saptandı (%73), bunların 532'sinde ilk atakta artrit (%55), 163'ünde ise artralji (%17) mevcuttu. İlk atakta sadece artriti olan hasta sayısı ise 182'ydi (%19). 259 hastanın ise ilk atağında olmayıp sonraki ataklarında eklem tutulumu olduğu görüldü (%27). 87 hastanın tüm atakları sadece artrit şeklindeydi (%9). İlk atakta ateş 687 hastada (%72), karın ağrısı 708 hastada (%74), göğüs ağrısı 186 hastada (%19), miyalji 39 hastada (%4), erizipel benzeri döküntü 52 hastada (%5) saptandı. Sonraki ataklarda ateş 674 hastada (%71), karın ağrısı 750 hastada (%79), artralji 240 hastada (%25), artrit 578 hastada (%61), göğüs

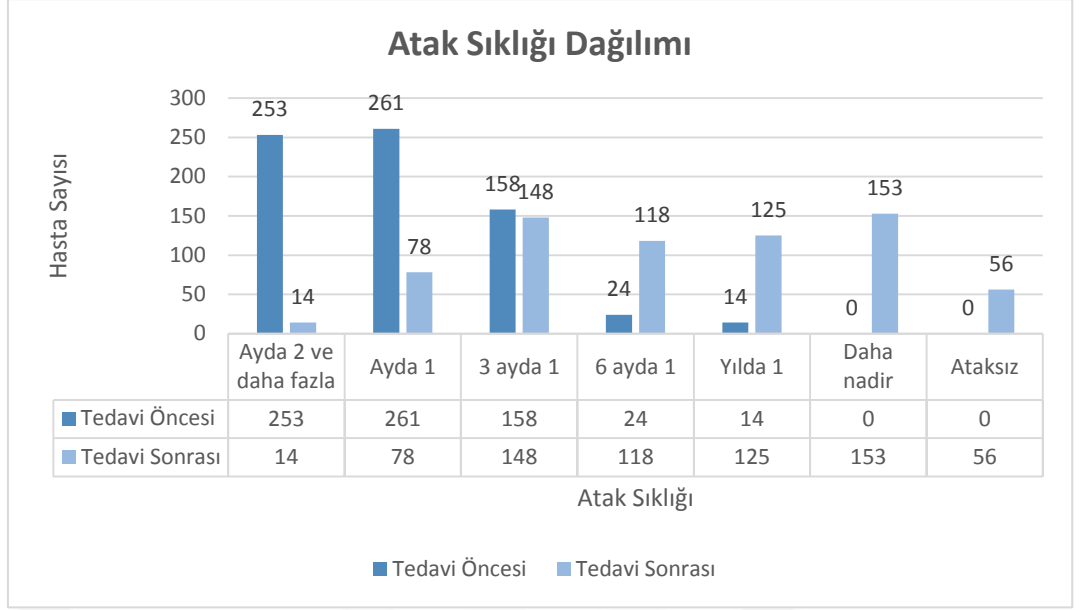
ağrısı 208 hastada (%22), miyalji 66 hastada (%7), erizipel benzeri döküntü 54 hastada (%6) saptandı. Nadir tutulumlardan 3 hastada aseptik menenjit, 2 hastada da orşit mevcuttu. (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların atak özellikleri

Atak Özellikleri	Hasta Sayısı n (%)	
	İlk Atak n (%)	Sonraki Ataklar n (%)
Ateş	687 (%72)	674 (%71)
Karın Ağrısı	708 (%74)	750 (%79)
Artralji	163 (%17)	240 (%25)
Artrit	532 (%55)	578 (%61)
Göğüs Ağrısı	186 (%19)	208 (%22)
Miyalji	39 (%4)	66 (%7)
Erizipel benzeri döküntü	52 (%5)	54 (%6)
Diğer	5 (%0,5)	5 (%0,5)

Ataklara eşlik eden bulgulara bakıldığında, en sık eşlik eden bulgu 105 hasta ile bacak ağrısı olarak bulundu (%11). 97 hastada bulantı-kusma (%10), 93 hastada aftöz stomatit (%10), 81 hastada konstipasyon (%9), 38 hastada baş ağrısı (%4), 37 hastada makülopapüler döküntü (%4), 30 hastada diyare (%3), 28 hastada tonsillofarenjit (%3), 17 hastada herpetiform cilt döküntüleri (%2), 15 hastada konjunktivit benzeri şikayetler (%1,5), 8 hastada periferik lenfadenopati (%1) saptandı.

Atak sıklığı tedavi almadan önceki dönemde 253 hastada ayda 2 ve daha fazla (%26), 261 hastada ayda 1 (%27), 158 hastada 3 ayda 1 (%16), 24 hastada 6 ayda 1 (%2), 14 hastada ise yılda 1 (%1) idi. Tedavi sonrasında 14 hastada ayda 2 ve daha fazla (%1), 78 hastada ayda 1 (%8), 148 hastada 3 ayda 1 (%16), 118 hastada 6 ayda 1 (%12), 125 hastada yılda 1 (%13), 153 hastada daha nadir (%16) olarak bulundu. 56 hasta ise tedavi sonrasında ataksız seyretti (%6) (Şekil 5). 243 hastanın ise tedavi öncesi veya sonrası atak sıklığı verilerine kayıtlardan ulaşılamamıştır.



Şekil 5: Atak Sıklığı Dağılımı

Atakları tetikleyici faktör olarak menstruasyon 150 hastada (kadın hastaların %24'ü, tüm hastaların %16'sı), emosyonel stres 105 hastada (%11), sıcak-soğuk hava maruziyeti 93 hastada (%10), gebelik 9 hastada (%1) saptandı.

Atak süresi 897 hastada tipikti (12-96 saat), (%94), 57 hastada ise 96 saatten uzun olarak saptandı (%6). 286 hastanın VAS skorlarına ulaşılabildi, başlangıç VAS skoru ortalaması $8,72 \pm 1,45$, ortanca değeri 4, tedavi sonrası VAS skoru ortalaması $4,07 \pm 2,5$, ortanca değeri 4 olarak bulundu.

Eklem tutulumuna daha detaylı olarak bakıldığında 523 hastada monoartrit (%56), 314 hastada oligoartrit (%34), 100 hastada poliartrit (%10) saptandı. Eklem tutulumunda eklemlere tek tek bakıldığında en sık tutulan eklem 699 hasta ile ayak bileğiydi (%73), bunu sırasıyla diz (n=495, %52), el bileği (n=156, %16), sakroiliak eklem (n=97, %10), kalça (n=71, %7), dirsek (n=70, %7), omuz (n=64, %7) eklemi takip etti. Eklem tutulum şekline bakıldığında 198 hastada simetrik tutulum (%21), 725 hastada asimetrik tutulum (%76) mevcuttu. Kırmızı artrit %64 hastada saptandı. HLA-B27 bakılan 190 hastanın 25'inde pozitiflik görüldü (bakılan hasta sayısının %13'ü), 165'i ise negatif (bakılan hastaların %87'si). HLA-B27'si pozitif olan hastaların 22'sinde (%88) Ankilozan Spondilit tanısı mevcuttu.

Son vizitteki kolşisin kullanım dozunun ortalaması tüm hastalarda ortalama $1,40 \pm 0,57$ mg/gün olarak hesaplandı. Kolşisin kullanım süresi ortalaması tüm

hastalarda $14,13 \pm 7,13$ yıldır. Kolşisin tedavisine direnç 128 hastada saptandı (%13,4). Eklem tutulumu nedeniyle tedavi değişikliği 461 hastada yapılmıştı. Bunlar gruplandırıldığında 218 hastada kolşisin preparatı değişikliği yapıldığı (%22), 168 hastada mevcut kolşisin preparatında doz arttırımı uygulandığı (%18), 117 hastada NSAİİ (%12), 85 hastada kortikosteroid (%9), 81 hastada anti IL-1 tedaviler (%9), 72 hastada konvansiyonel DMARD (%8), 56 hastada anti-TNF grubu ajanlar (%5), 7 hastada anti IL-6, 4 hastada JAK inhibitörü kullanıldığı görüldü. Standart AAA tedavisinde olmayan anti IL-6 tedavi kullanan hastaların dördünde RA, üçünde amiloidoz; JAK inhibitörü kullanan hastaların ikisinde anti TNF tedaviye yanıtız AS tanısı mevcuttu. Eklem sıvısı boşaltımı yapılan 2 hasta saptandı. Kronik destrüktif artrit nedeniyle protez ve cerrahi uygulanan hasta sayısı ise 13'tü (%1).

AAA hastalarında en yüksek penetrasyona sahip ve Türkiye'de en sık görülen MEFV mutasyonu olan M694V mutasyonunun en az birini taşıyan hastalar (heterozigot veya homozigot) ile M694V taşımayan hastaları iki gruba ayırıp özelliklerini karşılaştırdık (Tablo 11). Bu tabloya bakıldığında semptom başlangıç yaşı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde M694V taşıyan hastalarda daha küçüktü ($p=0,022$). Ailede AAA öyküsü, M694V taşıyan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p<0,001$). Atak özelliklerine bakıldığında ateş, karın ağrısı, erizipel benzeri döküntü, miyalji sıklığı iki grupta da benzer bulundu. Artrit ve göğüs ağrısı sıklığı M694V taşıyan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,049$). Her iki grupta da mono ve oligoartriti olan hasta sayısı toplamı sayısal olarak poliartrite sahip hastalardan fazlaydı. Monoartrit sıklığı M694V taşıyan grupta ($p=0,001$), poliartrit sıklığı M694V taşımayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Kırmızı artrit sıklığı M694V taşıyan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p<0,001$). Her iki grupta da asimetric eklem tutulumuna sahip hasta sayısı daha fazlaydı. Alt ekstremite eklemlerinden diz, ayak bileği tutulum sıklığı M694V taşıyan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,015$ ve $p<0,001$). Üst ekstremite eklemlerine bakıldığında ise dirsek eklemi, el bileği eklemi ve el küçük eklemlerinin tutulum sıklığı M694V taşımayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,007$, $p=0,001$ ve $p<0,001$). Atak esnasında bakılan CRP değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmazken atak sedimantasyon hızı M694V taşıyan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,014$).

Tablo 11: M694V mutasyonunun en az birine sahip hastalar (grup 1) ile M694V taşımayanların (grup 2) demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=517)	Grup 2 (n=437)	p değeri
Cinsiyet (K:E)	353:164 (2,14:1)	285:152 (1,87:1)	0,327
Semptom başlangıç yaşı (ort±SS), (yıl)	12,5±0,73	14,8±0,96	0,022
Tanı yaşı (ort±SS), (yıl)	23,1±0,872	24,36±1,08	0,830
Hastalık süresi (ort±SS), (yıl)	14,74±0,521	15,36±0,686	0,793
Ailede AAA öyküsü n,(%)	355 (69)	225 (52)	<0,001
Tipik atak süresi n,(%)	485 (94)	412 (94,1)	0,963
Ateş n, (%)	377 (73)	310 (70)	0,433
Karın ağrısı n, (%)	383 (74)	325 (74)	0,993
Göğüs ağrısı n, (%)	125 (24,2)	83 (19)	0,049
Miyalji n, (%)	34 (6,6)	20 (4,6)	0,492
Erizipel benzeri döküntü n, (%)	33 (6)	19 (4)	0,163
İlk atakta artrit n, (%)	318 (67)	214 (49)	<0,001
Monoartrit n,(%)	309 (61)	214 (50)	0,001
Oligoartrit n,(%)	162 (32)	152 (35)	0,272
Poliartrit n,(%)	36 (7)	64 (15)	<0,001
Kırmızı artrit n,(%)	311 (61)	200 (45)	<0,001
Simetrik/asimetrik tutulum oranı (S:A)	110:391 (0,28:1)	88:331 (0,26:1)	0,684
Diz eklemi n,(%)	249 (48)	246 (56)	0,015
Ayak bileği eklemi n,(%)	413 (80)	286 (65)	<0,001
Kalça eklemi n,(%)	41 (8)	30 (7)	0,520
Sakroiliak eklem n,(%)	48 (9,3)	49 (11,2)	0,337
Omuz eklemi n,(%)	29 (5,6)	35 (8)	0,145
Dirsek eklemi n,(%)	27 (5,2)	43 (9,8)	0,007
El bileği eklemi n,(%)	65 (12,6)	91 (20,8)	0,001
El küçük eklemleri n,(%)	11 (2)	36 (8)	<0,001
Ayak küçük eklemleri n,(%)	6 (1,2)	7 (1,6)	0,563
Artrit nedeniyle cerrahi n,(%)	7 (%1,3)	6 (%1,4)	0,775
Atakta CRP değeri (ort±SS), (mg/L)	56,41±3,82	51,7±3,49	0,916
Atakta Sedimantasyon hızı (ort±SS), (mm)	38,3±1,7	38,46±2,75	0,014

Alınan tedaviler karşılaştırıldığında ise kolşisin kullanım süresi ortalaması her iki grupta da benzer bulundu ($p=0,702$). Kolşisin kullanım dozu M694V taşıyan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,009$) (Tablo 12). Kolşisin yanıtı ise M694V taşıyan grupta M694V taşımayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,002$). NSAİİ kullanım sıklığı her iki grupta da benzerdi. Anti IL-1 kullanımında iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark çıkmamış olsa da sayısal olarak M694V taşıyan grupta daha fazla olduğu görüldü. Anti TNF kullanımı arasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Kortikosteroid ve konvansiyonel DMARD grubu ilaçların kullanım sıklığına bakıldığında ise M694V taşımayan grupta istatistiksel olarak da anlamlı bir yükseklik saptandı ($p=0,004$ ve $p<0,001$).

Tablo 12: M694V mutasyonunun en az birine sahip hastalar (grup 1) ile M694V taşımayanların (grup 2) aldıkları tedavilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=517)	Grup 2 (n=437)	p değeri
Kolşisin kullanım süresi (ort±SS), (yıl)	13,96±7,02	14,33±7,25	0,702
Son ziyaret kolşisin dozu (ort±SS), (mg/gün)	1,57±0,327	1,42±0,49	0,009
Kolşisin yanıtı n,(%)	427 (83)	394 (90)	0,002
Anti IL-1 tedavi kullanımı n,(%)	47 (9)	34 (8)	0,457
NSAİİ kullanımı n,(%)	64 (12,4)	56 (12,8)	0,859
Kortikosteroid kullanımı n,(%)	19 (3,7)	35 (8)	0,004
kDMARD kullanımı n,(%)	24 (4,7)	48 (11)	<0,001
Anti-TNF kullanımı n,(%)	22 (4,3)	24 (5,5)	0,382

Mono-oligo-poliartrit olarak hastalar üç ayrı gruba ayrılıp ilk olarak demografik veriler ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı (Tablo 13). Poliartrit grubunda hasta yaşı ortalaması 43,18, semptom başlangıç yaşı ortalaması 18,39, tanı yaşı ortalaması 29,40 olarak bulundu ve bu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0,001$). Cinsiyet dağılımına bakıldığında kadın: erkek oranı daha yüksek olan grup poliartrit grubuydu ($p=0,011$). Atak esnasındaki CRP ve sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da sayısal olarak bakıldığında poliartrit grubunda ortalama değerler daha düşük olduğu görüldü. Tedavi öncesi VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmadı fakat tedavi sonrası VAS skoru ortalaması monoartrit grubunda istatistiksel olarak da anlamlı yüksek bulundu ($p=0,045$).

Tablo 13: Tutulan eklem sayısına göre demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Monoartrit (n=523)	Oligoartrit (n=314)	Poliartrit (n=100)	p değeri
Cinsiyet (K:E)	342: 181 (1,88)	214: 100 (2,14)	73: 27 (2,80)	0,011
Hasta yaşı (ort±SS), (yıl)	34,95±9,81	39,52±12,19	43,18±11,83	<0,001
Semptom başlangıç yaşı (ort±SS), (yıl)	12,82±10,93	14,26±10,20	18,39±12,05	0,005
Tanı yaşı (ort±SS), (yıl)	22,66±12,67	23,65±12,12	29,40±12,82	<0,001
Tanı gecikme süresi (ort±SS), (yıl)	11,9±11,63	10,33±10,11	10,8±9,1	0,635
Hastalık süresi (ort±SS), (yıl)	14,76±9,02	13,24±6,78	11,91±3,56	0,528
Atakta CRP değeri (ort±SS), (mg/L)	58,44±51,95	55,35±53,90	32,92±35,09	0,116
Atakta Sedimentasyon hızı (ort±SS), (mm/saat)	36,81±28,96	33,9±26,09	29,1±26,69	0,197
Son vizitteki kreatinin değeri (mg/dL)	0,63±0,33	0,72±0,95	0,54±0,28	0,594
Ailede AAA n,(%)	320 (62)	193 (61)	58 (58)	0,786
Başlangıç VAS (ort±SS)	8,72±1,56	8,97±1,15	8,45±1,03	0,464
Tedavi sonrası VAS (ort±SS)	4,05±2,59	3,82±2,36	3,65±1,16	0,045

Eklem tutulum sayısına göre üç gruba ayrılan hastaların genetik, klinik ve atak özellikleri ise ayrı bir tabloda karşılaştırıldı (Tablo 14). Tabloya göre genetik mutasyonlardan sadece M694V homozigot mutasyonunu taşıyanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Bu mutasyon mono ve oligoartrit grubunda sayısal ve oransal olarak daha fazla saptandı. Diğer ekzon 10 mutasyonlarının sıklığında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı, sayısal olarak da M694V'ye göre sıklıkları oldukça azdı. Ekzon 2 mutasyonları arasında E148Q mutasyonu ve R202Q mutasyonu saptanma sıklığı arasında gruplar arasında anlamlı

bir fark saptanmadı. MEFV mutasyonu negatif saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oransal olarak poliartrit grubunda daha fazla bulundu. Kırmızı artrit sıklığı monoartrit grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Atak süresi üç grupta da çoğunlukla tipikti (24-96 saat), uzamış atak süresi oransal olarak en fazla monoartrit grubunda saptandı. İlk atakta artrit ($p<0,001$) ve erizipel benzeri döküntü ($p=0,037$) saptanma oranı istatistiksel olarak da sayısal olarak da mono ve oligoartrit grubunda yüksek saptandı. Simetrik: asimetrik tutulum oranı monoartrit ve oligoartritlerde asimetrik lehine iken, poliartrit grubunda simetrik lehineydi ($p<0,001$).

Hangi eklem tutulduğu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ayak bileği monoartrit grubunda ($p=0,006$), kalça eklemi, sakroiliak eklem tutulum sıklığı oligoartrit grubunda ($p<0,001$), omuz, dirsek, el bileği, el küçük eklemlerinin tutulum sıklığı ise poliartrit grubunda ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Her üç grupta da en sık tutulan eklem ayak bileğiydi. Artrit nedeniyle cerrahi sıklığı ve son vizitteki kolşisin dozu ortalamaları üç grupta da benzer bulundu.

Alınan tedavilere bakıldığında, son vizitteki kolşisin kullanım dozu ortalaması her üç grupta da benzer değerlerdeydi. NSAİİ ($p=0,002$) oligo ve poliartrit grubunda, kDMARD kullanım sıklığı ise ($p<0,001$) poliartrit grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Anti TNF kullanımı oransal olarak en yüksek oligoartrit grubundaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anti IL-1 ilaçların kullanımı ise sayısal olarak monoartrit ve oligoartrit grubunda daha fazla bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kortikosteroid kullanımı oransal olarak en yüksek poliartrit grubundaydı fakat üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 14: Tutulan eklem sayısına göre genetik, klinik ve tedavilerin karşılaştırılması

	Monoartrit (n=523)	Oligoartrit (n=314)	Poliartrit (n=100)	p değeri
M694V homozigot n, (%)	132 (25)	71 (22)	9 (9)	0,002
M694V heterozigot n, (%)	177 (33)	91 (29)	27 (27)	0,203
M680I homozigot n, (%)	8 (1,5)	4 (1,3)	1 (1)	0,897
M680I heterozigot n, (%)	53 (10)	34 (10)	11 (11)	0,934
V726A homozigot n, (%)	7 (1,3)	1 (0,3)	2 (2)	0,240
V726A heterozigot n, (%)	56 (11)	25 (8)	10 (10)	0,428
Birleşik heterozigot n, (%)	167 (32)	92 (29)	28 (28)	0,605
E148Q homozigot n, (%)	2 (0,4)	2 (0,6)	0 (0)	0,677
E148Q heterozigot n, (%)	40 (7,6)	29 (9)	13 (13)	0,207
MEFV negatif n, (%)	125 (23)	80 (25)	34 (34)	0,105
Tipik atak süresi n, (%)	491 (94)	294 (93)	95 (95)	0,882
İlk atakta artrit n, (%)	322 (61)	169 (53)	38 (38)	<0,001
Kırmızı artrit n, (%)	344 (65)	165 (52)	31 (31)	<0,001
Simetrik: asimetrik oranı (S:A)	36: 480 (0,075)	92: 218 (0,42)	54:41 (1,31)	<0,001
Diz eklemi n, (%)	279 (53)	160 (51)	55 (55)	0,711
Ayak bileği eklemi n, (%)	410 (78)	215 (68)	73 (73)	0,006
Kalça eklemi n, (%)	25 (4,8)	27 (8,6)	18 (18)	<0,001
Sakroiliak eklem n, (%)	33 (6)	55 (17)	8 (8)	<0,001
Omuz eklemi n, (%)	18 (3)	32 (10)	17 (17)	<0,001
Dirsek eklemi n, (%)	15 (3)	37 (11)	20 (20)	<0,001
El bileği eklemi n, (%)	40 (8)	57 (18)	56 (56)	<0,001
El küçük eklemleri n, (%)	2 (0,4)	18 (5)	26 (26)	<0,001
Ayak küçük eklemleri n, (%)	2 (0,5)	10 (3)	1 (1)	0,003
Artrit nedeniyle cerrahi n, (%)	5 (1)	6 (2)	1 (1)	0,476
Son kolşisin dozu (ort±SS), (mg)	1,56±0,47	1,48±1,16	1,45±0,47	0,869
NSAİİ kullanımı n, (%)	50 (10)	56 (17)	14 (14)	0,002
Anti IL-1 kullanımı n, (%)	39 (7,5)	34 (11)	8 (8)	0,237
Anti-TNF kullanımı n, (%)	27 (5)	24 (7)	5 (5)	0,797
Kortikosteroid kullanımı n, (%)	26 (5)	18 (5,8)	10 (10)	0,149
kDMARD kullanımı n, (%)	30 (6)	23 (7)	20 (20)	<0,001

Ankilozan spondilit tanısı olan (n=97) ve olmayan hastalar iki gruba ayrılıp demografik, genetik, klinik verileri karşılaştırıldı (Tablo 15). Kadın: erkek oranı her iki grupta da kadın lehine yüksekti, iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,514$). Hasta yaşlarına bakıldığında sayısal olarak ortalama değerin birbirine yakın olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı görüldü ($p=0,033$). Semptom başlangıç yaşı, tanı yaşı ve hastalık süresinin ortalama değerleri her iki grupta benzer bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Atak esnasında bakılan CRP değerleri arasında sayısal olarak AS olmayan grubun ortalaması daha yüksek bulundu (58,74) fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,461$). Ataktaki sedimantasyon hızı ortalaması ise AS tanılılarda 40,15 mm/saat, AS olmayanlarda 32,14 mm/saat bulundu, istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

HLA-B27'sine bakılan ve AS tanısı ile takip edilen 59 hastadan 21 hasta pozitif, 38 hasta negatifti, diğer grupta ise 3 hasta pozitif, 124 hasta negatifti, istatistiksel olarak AS tanılı hastalarda pozitiflik sıklığı beklenildiği gibi yüksek bulundu ($p<0,001$). Ailede AAA öyküsü sıklığı her iki grupta benzerdi. Genetik mutasyonların sıklığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı, AS tanılı hastalarda da en sık MEFV mutasyonu M694V'ydü. Kırmızı artrit sıklığı AS olmayan grupta oransal ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,003$). Tutulan eklemler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, diz eklemi tutulumu her iki grupta benzer sıklıktaydı. Ayak bileği AS olmayan grupta, kalça eklemi, sakroiliak eklem AS tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Artrit nedeniyle cerrahi sıklığı oransal olarak AS grubunda fazlaydı, istatistiksel olarak da anlamlı saptandı ($p=0,008$). Alınan tedaviler detaylı incelendiğinde son vizitteki kolşisin dozu ortalaması her iki grupta da benzer bulundu. Anti IL-1 kullanımı sıklığında oransal olarak anlamlı bir fark yoktu fakat sayısal olarak AS olmayan grupta daha sık olduğu görüldü. Anti TNF, kDMARD, NSAİİ, kortikosteroid kullanım sıklığı AS grubunda istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,003$).

Tablo 15: AS tanısı olan ve olmayanların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	AS tanılı (n=97)	AS olmayan (n=857)	p değeri
Cinsiyet (K: E)	62: 35 (1,77)	576: 281 (2,04)	0,514
Hasta yaşı (ort±SS), (yıl)	37,69±7,94	37,8±11,73	0,033
Semptom başlangıç yaşı (ort±SS), (yıl)	13±9,38	12,49±10,26	0,090
Tanı yaşı (ort±SS), (yıl)	22,46±9,74	24,15±12	0,058
Hastalık süresi (ort±SS), (yıl)	15,23±5,16	13,65±8,09	0,301
Atakta CRP değeri (ort±SS), (mg/L)	46,14±43,38	58,74±58,21	0,461
Atakta sedimantasyon hızı (ort±SS), (mm)	40,15±23,81	32,14±27,07	<0,001
HLA-B27 pozitifliği n, (%)	21 (35)	3 (2,5)	<0,001
Ailede AAA n, (%)	54 (55)	526 (61)	0,263
En az bir M694V mutasyonu n, (%)	50 (51)	466 (54)	0,596
Birleşik heterozigot n, (%)	23 (23)	268 (31)	0,125
MEFV negatif n, (%)	26 (27)	218 (25)	0,770
Tipik atak süresi n, (%)	89 (92)	808 (94)	0,319
İlk atakta artrit n, (%)	52 (53)	480 (56)	0,652
Kırmızı artrit n, (%)	38 (39)	473 (55)	0,003
Simetrik: asimetrik oranı (S:A)	15: 80 (0,19)	183: 645 (0,28)	0,156
Diz eklemi n, (%)	55 (56)	440 (52)	0,317
Ayak bileği eklemi n, (%)	53 (54)	646 (75)	<0,001
Kalça eklemi n, (%)	20 (21)	51 (6)	<0,001
Sakroiliak eklem n, (%)	93 (95)	4 (1)	<0,001
Omuz eklemi n, (%)	5 (5)	59 (7)	0,519
Dirsek eklemi n, (%)	6 (6)	64 (7,5)	0,646
El bileği eklemi n, (%)	10 (10)	146 (17)	0,09
Artrit nedeniyle cerrahi n, (%)	4 (4)	8 (1)	0,008
Son kolşisin dozu (ort±SS), (mg)	1,65±0,59	1,48±0,47	0,996
NSAİİ kullanımı n, (%)	63 (65)	57 (6,7)	<0,001
Anti IL-1 kullanımı n, (%)	8 (8,2)	73 (8,5)	0,928
Anti-TNF kullanımı n, (%)	28 (29)	18 (21)	<0,001
Kortikosteroid kullanımı n, (%)	12 (12)	42 (5)	0,003
kDMARD kullanımı n, (%)	23 (23)	49 (5,7)	<0,001

Anti IL-1 tedavi alan ve almayan hastalar olarak iki ayrı grup olarak karşılaştırıldı (Tablo 16). Hasta yaşı, tanı yaşı, tanı gecikme süresi ortalaması her iki grupta benzer bulundu. Semptom başlangıç yaşı ortalaması ise anti IL-1 tedavisi alan grupta daha küçüktü ($8,7\pm 9,07$), istatistiksel olarak da anlamlı saptandı ($p=0,004$). Ailede AAA öyküsü anti IL-1 alan grupta istatistiksel olarak da anlamlı yüksekti ($p=0,007$). Laboratuvar parametrelerinden atak esnasındaki CRP ve sedimentasyon hızı değerlerinin ortalamaları her iki grupta da benzerdi. Proteinüri sıklığı anti IL-1 tedavisi alan grupta istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$). Başlangıç VAS skoru ortalaması iki grupta da benzerdi fakat tedavi sonrası VAS skoru ortalaması anti IL-1 tedavisi kullanan grupta daha yüksek saptandı ($p=0,003$). Genetik mutasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan tek mutasyon M694V homozigot oldu, bu mutasyonun sıklığı anti IL-1 alan grupta daha yüksekti ($p: 0,014$). Her iki grupta da en sık saptanan mutasyon M694V'ydi.

İlk atakta artrit saptanma sıklığı her iki grupta da benzer bulundu. Kırmızı artrit sıklığı ise anti IL-1 kullanan grupta %69 ile anlamlı derecede yüksekti ($p=0,003$). Her iki grupta da asimetric tutulum daha sıklı. Tutulan eklemler ayrı ayrı değerlendirildiğinde diz ve ayak bileği tutulumu sıklığı anti IL-1 alan grupta oransal ve istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,011$), diğer eklemlerin tutulum oranları benzerdi.

Tedavilere bakıldığında (Tablo 17) son vizitte kullanılan kolşisin dozu ortalaması, anti IL-1 alan grupta istatistiksel ve sayısal olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Kolşisine yanıt anti IL-1 alan grupta almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu ($p<0,001$). Kolşisin kullanım süresi, NSAİİ ve anti TNF kullanım sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kortikosteroid ve kDMARD kullanımı istatistiksel olarak anti IL-1 alan grupta yüksek bulundu ($p=0,032$ ve $p<0,001$). AA amiloidoz sıklığı ise anti IL-1 alan grupta anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 16: Anti IL-1 tedavisi alan ve almayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Anti IL-1 alan (n=81)	Anti IL-1 almayan (n=873)	p değeri
Cinsiyet (K: E)	50: 31 (1,61)	588: 285 (2,06)	0,303
Hasta yaşı (ort±SS), (yıl)	35,17±10,66	38,37±11,38	0,197
Semptom başlangıç yaşı (ort±SS), (yıl)	8,7±9,07	13,41±10,18	0,004
Tanı yaşı (ort±SS), (yıl)	20,17±11,81	24,77±11,58	0,399
Atakta CRP değeri (ort±SS), (mg/L)	53,46±30,49	57,89±60,86	0,241
Atakta sedimantasyon hızı (ort±SS), (mm)	29,11±23,62	34,09±27,38	0,114
Proteinüri varlığı n, (%)	14 (21)	60 (8,2)	0,001
Başlangıç VAS (ort±SS)	8,61±1,97	8,83±1,202	0,323
Tedavi sonrası VAS (ort±SS)	4,72±2,49	3,7±2,28	0,003
Ailede AAA n,(%)	60 (75)	520 (60)	0,007
AA amiloidoz n, (%)	7 (9)	8 (1)	<0,001
M694V homozigot n, (%)	27 (33)	187 (21)	0,014
İlk atakta artrit n, (%)	52 (64)	480 (55)	0,110
Kırmızı artrit n, (%)	56 (69)	455 (52)	0,003
Simetrik: asimetrik oranı (S:A)	19: 61 (0,31)	179: 664 (0,26)	0,600
Diz eklemi n, (%)	53 (65)	442 (50)	0,011
Ayak bileği eklemi n, (%)	69 (85)	630 (72)	0,011
Kalça eklemi n, (%)	5 (6,2)	65 (7,4)	0,674
Sakroiliak eklem n, (%)	8 (10)	89 (10)	0,928
Omuz eklemi n, (%)	6 (7,4)	58 (6,6)	0,793
Dirsek eklemi n, (%)	5 (6,2)	65 (7,4)	0,674
El bileği eklemi n, (%)	19 (23,5)	137 (15,7)	0,071
Artrit nedeniyle cerrahi n, (%)	2 (2,5)	10 (1,1)	0,307

Tablo 17: Anti IL-1 tedavisi alan ve almayan hastaların tedavilerinin karşılaştırılması

	Anti IL-1 alan (n=81)	Anti IL-1 almayan (n=873)	p değeri
Son kolşisin dozu (ort±SS), (mg/gün)	1,72±0,39	1,46±0,49	<0,001
Kolşisin yanıtı n, (%)	57 (70)	769 (88)	<0,001
Kolşisin kullanım süresi (ort±SS), yıl	14,20±7,52	14,12±7,10	0,998
NSAİİ kullanımı n, (%)	10 (12)	110 (12)	0,947
Anti-TNF kullanımı n, (%)	6 (7,4)	40 (4,6)	0,256
Kortikosteroid kullanımı n, (%)	14 (17)	40 (4,6)	<0,001
kDMARD kullanımı n, (%)	11 (13,6)	61 (7)	0,032

5. TARTIŞMA

Sinoviyal tutulum ve artrit atakları, peritonit ataklarından sonra AAA'da en sık görülen atak tiplerinden biridir. Biz bu çalışmada AAA tanısı olan tek merkezli geniş bir kohort içinden (n=2350) eklem tutulumu saptanmış 954 hastayı belirleyip demografik, klinik, genetik özelliklerini ve tedavide kullanılan ilaçları detaylı bir şekilde inceledik. Tüm hastalarla ilgili tanımlayıcı istatistikler yapıldıktan sonra M694V mutasyonu taşıyıp taşıyamalarına göre ilk olarak iki gruba ayırdık, sonrasında tutulan eklem sayısına göre mono-oligo-poliartrit olarak üç gruba ayırıp karşılaştırdık. Ek olarak AS tanısı olan ve olmayanlar ile tedavide anti IL-1 alanlar ve almayanların demografik, klinik, laboratuvar verilerini karşılaştırdık.

Artrit sıklığı yapılan çalışmalarda etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Farklı çalışmalarda eklem tutulumu sıklığı Yahudilerde %77, Türklerde %47, Araplarda %37, Ermenilerde %37'dir [2, 13, 104, 105]. Bizim çalışmamızda eklem tutulumu sıklığı Türklerde daha öncesinde yapılan epidemiyolojik çalışmalara benzer şekilde %41 olarak saptandı.

Çalışmamızda hastaların cinsiyet dağılımında kadın: erkek oranı 2 olarak bulunmuştur (Şekil 1). Bakılan gruplarda kadın: erkek oranının en yüksek olduğu grup poliartriti olan hasta grubudur (2,8) ve bu oran istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksektir ($p=0,011$) (Tablo 13). Tüm atakları sadece artrit olan hastaların %65'i kadındır. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir AAA çalışmasında erkek: kadın oranı 1,2'dir [13], çocuk hastalarda artrit ve özelliklerini inceleyen başka bir çalışmada ise 0,9'dur [106]. Türkiye'den 2010 yılında yayınlanan Üreten ve arkadaşlarının yayınladığı başka bir epidemiyolojik çalışmada ise erkek: kadın oranı 0,53'tür [107]. Bu oranlara bakıldığında cinsiyet faktörü ile ilgili genel AAA popülasyonunda erkek cinsiyet hakimiyeti göze çarparken eklem tutulumunda kadın cinsiyetin sıklığı daha fazladır denebilir fakat daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastaların ortalama yaşı bizim çalışmamızda $38,43\pm 11,29$ yıl, semptom başlangıç yaşı ise $14,33\pm 10,6$ yıldır (Tablo 8). Hasta yaşı ve semptom başlangıç yaşının poliartiküler tutulumu olan hastalarda (43,18) mono ve oligoartiküler tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu gördük ($p<0,001$) (Tablo 13). Semptom başlangıç yaşı ortalaması en az bir M694V

mutasyonu taşıyan hastalarda 12,5 yıl, anti IL-1 alan hasta grubunda 8,7 yıl hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı derecede küçüktü ($p=0,022$ ve $p=0,004$) (Tablo 11 ve Tablo 16). Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde ise Türkiye AAA çalışma grubunda ortalama yaş $23\pm 13,3$ yıl, Üreten ve arkadaşlarının çalışmasında $30,44\pm 10,29$ yıldır [13, 107]. Türkiye AAA grubunun yaptığı çalışmada artrit, artralji ve miyaljinin 18 yaş altında başlama oranı diğer atak tiplerine göre oldukça yüksek bulunmuştur. Seronegatif spondiloartrit ve AAA birlikteliğinin incelendiği Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 32 ± 7 yıl, artrit ortaya çıktığı yaş 14 ± 6 yıldır [47]. Bu çalışmalarla birlikte bizim çalışmamız da AAA hastalarında eklem tutulumunun başlangıcının diğer atak tiplerine göre daha erken olduğunu göstermektedir.

Tanı yaşı ortalaması çalışmamızda tüm hastalarda $23,79\pm 12,55$ yıldır (Tablo 8). Kadın hastalarda ($25\pm 12,37$ yıl) erkek hastalara göre ($23,32\pm 11,91$ yıl) tanı yaşı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,012$). Türkiye AAA grubunun çalışmasında tanı yaşı ortalaması 16,4 yıldır, bu çalışmada sadece eklem tutulumu olanların değil tüm atak tiplerine sahip hastaların yaş ortalamasıydı. Tanı gecikme süresinin ortalaması çalışmamızda 9,35 yıldır, diğer çalışmalar ile benzerdir (Tablo 8). Tanı gecikme süresi M694V mutasyonu taşıyan çalışmalar hastalarda ortalama 10,52 yıl, anti IL-1 alan hastalarda ise 11,44 yıl saptandı, genel hasta ortalamasına göre bu süre daha uzundur (Tablo 11 ve Tablo 16). M694V taşıyan ve anti IL-1 alan hastalarda AA amiloidoz sıklığının daha yüksek olduğunu düşünürsek tanıdaki ve buna bağlı olarak tedavideki gecikmenin inflamasyonun baskılanamaması nedeniyle AA amiloidoz riskini arttıracakını söyleyebiliriz. Erdoğan ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı bir çalışmada tanı gecikme süresinin ortalaması 11 yıl olarak belirtilmiştir, ilk atakta eklem tutulumu ve erizipel benzeri eriteme sahip hastaların yanlış tanı alma olasılığı diğer atak tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [108]. Bu durum sadece eklem atağı ile seyreden ve prevalansın Türkiye gibi yüksek olduğu ülkelerde ayırıcı tanıda akla AAA'nın gelmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların genetik özelliklerinde MEFV geninin ekzon 10 mutasyonları en sık saptananlar olmuştur (Tablo 9). AAA hastalarında M694V mutasyonunun amiloidoza gidiş sıklığını arttırdığı, erken hastalık başlangıcı ve ağır hastalık seyri ile ilişkili olduğu bilinmektedir [21]. Artriti olan hastalarda da

sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir, bizim çalışmamızda da en sık görülen mutasyon M694V'dir ve literatürü desteklemektedir. M694V mutasyonu taşıyan hastalarda artrit atak sıklığı diğer genetik mutasyonlara sahip hastalara göre daha fazladır, kronik artrit gelişme riski daha yüksektir, Olgun ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları çalışmada da bu durum gösterilmiştir [75]. Çalışmamızda M694V taşıyan hastalardaki artrit sıklığı taşımayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 11). Genotip-fenotip korelasyonunu destekleyen bir diğer örnek de M694V mutasyonunun daha sık görüldüğü Sefarad Yahudilerinde artrit sıklığı %71 olarak bulunmuş iken, M680I ve V726A mutasyonunun daha sık görüldüğü Araplarda ise artrit sıklığı %41'dir [109].

Ekzon 2 mutasyonlarına bakıldığında ise çalışmamızda poliartrit grubunda E148Q heterozigot saptanma oranı diğer eklem tutulumu gruplarına göre daha yüksek bulundu, bu hastaların yaşı daha ileriye ve biyolojik kullanma oranları ekzon 10 mutasyonuna sahip hastalara göre belirgin olarak azdı (anti IL-1 kullanan hastaların %3'ü, anti TNF kullanan hastaların %7'si). Bu nedenle ekzon 2 mutasyonlarının daha ılımlı bir seyir izlediğini söyleyebiliriz.

AAA hastalarında MEFV mutasyonunun negatif olma oranı Touitou ve arkadaşlarının otoinflamatuar hastalıkların kalıtımı ile ilgili yaptığı bir çalışmada %10-20 olarak belirtilmiştir [110]. Bizim çalışmamızda bu oran %8,9 olarak bulunmuştur (Tablo 9). MEFV mutasyonu negatif olan AAA hastaları ile yapılan çalışmaların bir kısmında bu genotipin geç başlangıç, ılımlı hastalık seyri, kolşisinsiz remisyonu sürdürebilen hasta grubu ile Askenazi ve Irak Yahudilerinde daha sık görüldüğü, kronik artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidozun daha az görüldüğü bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise MEFV mutasyonuna sahip olmayan hastaların fenotip-genotip ilişkisinin MEFV mutasyonuna sahip hastalarla oldukça benzer olduğu saptanmıştır [111]. Görüş birliği olmaması nedeniyle bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

AAA hastalarında eklem tutulumu paterni sıklıkla alt ekstemite büyük eklemlerini tutan akut monoartritir [41], kırmızı artrit sıklığının yüksek olması da önemli özelliklerinden biridir. Çalışmamızda en sık görülen eklem tutulum şekli monoartrit olarak saptanmıştır, kırmızı artrit sıklığı da en yüksek bu gruptadır, en sık tutulan eklem ayak bileği ve dizdir (Tablo 14). Monoartrit, oligoartrit ve poliartrite

sahip hastalar ayrı gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında monoartrit grubunda AAA artrit ile ilişkilendirebileceğimiz özelliklerin çoğunun istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde daha sık olduğu görülmektedir (kırmızı artrit, M694V homozigot mutasyonu). Poliartiküler tutulumu sahip hastaların eklem tutulum şekilleri ve özellikleri romatoid artrite benzemektedir, hastalık daha ileri yaşta başlamaktadır, simetrik olma olasılığı daha yüksektir, el-el bileği eklemleri diğer gruplara göre daha sık tutulmaktadır, kDMARD, kortikosteroid gibi ajanların kullanım oranı daha fazladır (Tablo 14). Bu hasta grubunda RA gibi poliartiküler tutulum beklenen komorbiditelerin sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Ataklara eşlik eden bulgularda en sık görülen eforla ilişkili bacak ağrısıydı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak en sık monoartritli hastalarda görüldü.

AS prevalansı dünyada yaklaşık %0,9'dur, Türk toplumunda ise Tuncer ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada erkeklerde % 0,46 kadınlarda %0,65, Önen ve arkadaşlarının 2008'de İzmir ve çevresinde yaptığı başka bir çalışmada % 0,49, tüm spondiloartritlerin sıklığı ise %1,05 olarak bulunmuştur [112, 113]. AAA hastalarında ise spondiloartrit ve sakroileit sıklığının sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu bilinmektedir [47, 114], çalışmamızda AS sıklığı %10,1 olarak saptanmıştır ve bunu desteklemektedir. AS hastalarında cinsiyet faktörüne bakıldığında farklı çalışmalar olmasına rağmen pek çok çalışmada erkek cinsiyetin daha dominant olduğu bilinmektedir, çalışmamızda AS ve AAA birlikteliği olan hastalarda ise kadın cinsiyetin sıklığı daha fazla bulunmuştur.

AS hastalarının patogenezinde bilinen en kuvvetli ilişki HLA-B27 ile tanımlanmıştır. Sağlıklı popülasyonda farklı etnik gruplarda HLA-B27 pozitifliği değişmektedir, en yüksek prevalans Kuzey Amerika ve Avrupa'dadır. AS tanılı hastaların yaklaşık %80-95'inde HLA-B27 (+) iken HLA-B27 (-) kişilerde AS ortaya çıkma sıklığı %5-7 civarındadır. Bu durum AS patogenezinde ek faktörlerin olduğunu düşündürmektedir. HLA-B27 pozitifliğinin AAA ve AS tanılı hastalarda sadece AS tanılı hastalara göre düşük olması, bu hastaların patogenezinde HLA B27 dışında AAA'nın patogenezinde de bulunan bir faktörün etkili olabileceğini göstermektedir. AS hastalarında MEFV mutasyonu taşıyıcılığı ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalarda sıklık %15-%35 aralığındadır, sağlıklı popülasyona göre bu sıklık oldukça yüksektir [115-117]. MEFV geninde yer alan yüksek penetranslı

patojenik mutasyonlar inflamazom fonksiyonunu bozup IL-1 salınımındaki düzenlenmeyi etkileyerek salınımını artırır. IL-1 salınımındaki yükselişin sonucu olan inflamasyonda artışın AS patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir [66]. Çalışmamızda penetransı yüksek olan M694V mutasyonunun her iki grupta da en sık olarak saptanması bunu destekleyebilir. AS hastalarının patogeneğinde IL-1 yolağının yer alabileceği bazı genomik çalışmalarda da bildirilmiştir.

AAA hastalarında sakroileit gelişimi ile ilgili HLA-B27'nin önemi ise tam olarak bilinmemektedir, AAA ilişkili SpA'larda HLA B27 negatifliği ve periferik eklem tutulumu sıklığının fazla olması önemli bir özelliktir. Çalışmamızda AS tanılı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında HLA-B27 bakılan hastalardaki pozitiflik sıklığı AS tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, bu durum literatürü desteklemektedir (Tablo 15).

MEFV mutasyonu taşıyıcılığının AS hastalarına klinik etkisinin nasıl olduğu konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Maraş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MEFV mutasyonu taşıyan ve taşımayan AS'ler arasında klinik ve laboratuvar olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır [117], farklı bir çalışmada MEFV mutasyonu taşıyan AS hastalarının hastalık başlangıcının daha erken, periferik artrit sıklığı ve akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır [115]. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. M694V mutasyonu taşıyıcılığının AAA hastalarında sakroileit gelişim riskini arttırdığı söylenebilir. Kalça eklemi tutulumu sıklığı AAA-AS birlikteliğinde diğer gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Kronik kalça artrit ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar bu hastalarda önemli bir morbidite nedeni olmaktadır. Hastaların takibinde dikkat edilmesi ve akılda tutulması faydalı olacaktır. Çalışmamızdaki AS tanılı hastaların artrit nedeniyle cerrahi oranının, hastalık süresinin, amiloidoz sıklığının, atak baskılanması için gereken kolşisin dozunun, M694V sıklığının ve artrit için alınan diğer tedavilerin (DMARD, anti TNF) sıklığının yüksek olması AAA ve AS birlikteliğinin hastalık seyrininin daha ağır olabileceğini düşündürmektedir, hastaların izleminde buna dikkat edilmelidir.

AAA'da primer tedavi kolşisindir, kullanılan kolşisini hastanın tolere ettiği düzeyde en yüksek doza çıkmak ataklar ve sublinik inflamasyonu önlemek için önemlidir. Kullanabileceği en yüksek dozda kolşisin kullanmasına rağmen yaklaşık %5 hastada bu hedeflere ulaşılamamakta, %30 hastada parsiyel bir yanıt elde

edilmektedir [90]. Çalışmamızda kolşisine yanıtızlık oranı tüm hastalarda %13,4 olarak hesaplandı, AAA ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda belirtilen oranlara göre bu yüksek bir orandı. Kolşisine yanıtızlık biyolojik tedavi alan hastalarda beklenildiği gibi daha yüksek orandaydı. Bu durumun nedeni Tablo 6'da yer alan kolşisine yanıtızlığa sebep olabilecek inflamatuvar yanıtı arttıran özelliklerin eklem tutulumuna sahip hastalarda sık görölmesi ile açıklanabilir.

Kolşisine yanıtız eklem tutulumu olan hastalarda hangi medikal tedavinin kullanılacağı ile ilgili kesin bir konsensus bulunmamakla birlikte DMARD, anti-TNF, anti IL-1 ajanların kullanılarak fayda sağlandığı gösterilen çalışmalar ve olgu bildirimleri mevcuttur [93, 118-123]. Serum TNF α ve çözünebilir TNF α reseptör proteinlerinin seviyelerinin atak esnasında akut faz yanıtı olarak arttığına dair çalışmalar yapılmıştır[124], bu durum nedeniyle anti-TNF ajanların kolşisine dirençli AAA hastalarda kullanıldığı olgular literatürde bulunmaktadır. Özgöçmen ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan bir olgu sunumunda, 32 yaşında, kalça, ayak bileği artrit ile inflamatuvar bel ağrısı olan, görüntülemelerinde grade 3 sakroileit ve her iki femur başında destrüksiyon saptanan, AAA tanılı bir kadın hastanın 1,5 mg/gün kolşisin, sülfasalazin ve metotreksata rağmen atak sıklığı kontrol altına alınamayınca infliksimab tedavisi başlanmıştır [122]. İnfliksimab kullanımı süresince hastanın peritonit atağı hiç olmamış, inflamatuvar bel ağrısı neredeyse tamamen gerilemiş, akut faz değerleri 12. hafta kontrollerinde negatifleşmiştir fakat destrüktif kalça artritine iyi yanıt alınamamıştır. Sakallıoğlu ve arkadaşlarının 2006'da yayınlanan bir olgu sunumunda 15 yaşında, poliartiküler tutulumu olan, kolşisin, prednizolon ve metotreksata yanıtız bir hastaya başlanan etanercept tedavisi sonrasında hasta tamamen remisyona girmiştir [120]. Bilgen ve arkadaşlarının 2011'de kronik uzamış artrit ve/veya sakroileiti olan, kolşisine yanıtız 10 hastanın anti TNF ajanlara (5 hasta etanercept, 4 hasta infliksimab, 1 hasta adalimumab) yanıtının incelendiği retrospektif çalışmada, 6 hasta ataksız seyretmiştir, 4 hastanın da atak sıklığı öncesine göre belirgin azalmıştır [119], bu hastalarda DMARD grubu ilaç kullananlar tedavilerine devam etmişlerdir. Özen ve arkadaşlarının ağır seyreden farklı kalıtsal periyodik ateş sendromlarına sahip 134 hastada biyolojik ajan kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmaya 49 AAA hastası alınmıştır [123]. Bu 49 hastanın %20'sinde artrit atağı saptanmıştır, toplam 27 hastada (22 anti IL-1, 4 anti TNF, 1 interferon- α) biyolojik ajan kullanılmıştır. Artrit olan hangi hastada hangi

biyolojinin kullanıldığı yazıda mevcut değildir fakat anti TNF kullanan 4 hastanın ikisinde sakroileit olduğu, bu tedaviye klinik ve laboratuvar yanıt alındığı, anti IL-1 kullanan hastaların %50'sinin tedaviye yanıtı olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda anti-TNF kullanan hasta sayısı 56'ydı (%6), bu hastaların çoğunda eşlik eden spondiloartrit mevcuttu, bu durum literatürü desteklemektedir. Anti TNF ajanların AAA tedavisinde rutin bir uygulaması bulunmamaktadır, bu konuda daha geniş popülasyonlar üzerinde yapılmış epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda pyrin proteininin fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler kaspaz-1 aktivasyonuna ve interlökin 1 β aşırı ekspresyonuna neden olur. Bu mekanizma nedeniyle interlökin 1 blokajı AAA tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir ve AAA'nın bir inflamazomopati olması nedeniyle kolşisine yanıtı olmayan hastalarda ilk seçenek olmuştur. Anti IL-1 tedavilerin kolşisine dirençli AAA ve sekonder amiloidoz hastalarındaki etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiştir [93, 94, 97, 100, 121, 125, 126]. Kehribar ve arkadaşlarının artritli olan 303 AAA hastasından kronik artritli 18 hastayı alıp en az bir yıl anti IL-1 tedavi kullanan hastaların yanıtlarını incelediği retrospektif çalışmada, 16 hastada tam klinik yanıt, 2 hastada ise parsiyel yanıt elde edilmiştir [121]. Bu çalışmadaki önemli bir nokta ise bu hastaların ek bir DMARD grubu ajan eklenmesine ihtiyaç duymamaları ve kullanılan kolşisin dozlarının azaltılabilmesi olmuştur. Çalışmamızda anti IL-1 alan 81 hasta (%8) bulunmaktadır, 74 hasta anakinra, 20 hasta kanakinumab almıştır, 13 hastada önce anakinra sonrasında kanakinumab tedavisine geçilmiştir. Bu hastaların M694V mutasyonu taşıma sıklığı, kolşisin kullanım dozları diğer hastalara göre daha yüksektir, semptom başlangıç yaşları daha düşüktür, amiloidoz ve proteinüri sıklığı daha yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 16). Bu özellikler nedeniyle daha ağır hastalık seyrine sahip oldukları söylenebilir.

6. SONUÇ

AAA hastalarında sinoviyal tutulum peritonit ataklarından sonra en sık görülen atak tipi olmasına rağmen erken başlangıçlı AAA hastalarında daha sık görülmesi nedeniyle artrit atakları ile ilgili çalışmalar literatürde genellikle çocukluk yaş grubunda yapılmıştır. Türkiye’de sık görülen bir hastalık olması, erken tanı almayıp tedavi başlanamamış hastalarda amiloidoz gelişim riski ve artriti olan hastalarda erişkin yaş grubunda çalışma sayısının kısıtlı olması, bu grupta araştırma yapılması gereksinimini doğurmuştur.

Çalışmamızda AAA tanısı olan tersiyer tek merkezli geniş bir kohort içinden (n=2350) eklem tutulumu saptanmış 954 hastayı belirleyip demografik, klinik, genetik özelliklerini ve tedavide kullanılan ilaçları detaylı bir şekilde inceledik. AAA tanılı ve eklem tutulumu olan hastalarda en az bir ekzon 10, özellikle M694V mutasyonunu, genel AAA popülasyonunun aksine kadın cinsiyetin sık olduğunu, semptomların başlangıç yaşının diğer tutulumlara göre daha erken olduğunu, kolşisin direnci sıklığının fazla olduğunu, hastalık kontrolünün sağlanması için gereken kolşisin dozunun ve biyolojik ajanların kullanım sıklığının fazla olduğunu saptadık. Bu bulgular artriti olan AAA hastalarının hastalık seyrinin daha ağır olabileceğini desteklemektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda AAA komplikasyonları açısından takiplerde daha dikkatli olmak önemli olup Türkiye gibi prevalansı yüksek ülkelerde AAA ayırıcı tanıda her zaman akılda bulundurulmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Lidar, M. and A. Livneh, *Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements*. Neth J Med, 2007. **65**(9): p. 318-24.
2. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature*. Am J Med, 1967. **43**(2): p. 227-53.
3. Ozdogan, H. and S. Ugurlu, *Familial Mediterranean Fever*. Presse Med, 2019. **48**(1 Pt 2): p. e61-e76.
4. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial mediterranean Fever in the world*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1447-53.
5. Ozen, S., et al., *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(4): p. 644-51.
6. Siegal, S., *Benign paroxysmal peritonitis*. Gastroenterology, 1949. **12**(2): p. 234-47.
7. SE., G., *Colchicine for Familial Mediterranean Fever*. N Engl J Med, 1972. **287**: p. 1302.
8. Ozkan, E., Okur O., Ekmekci A., Ozcan R., Tag T., *A new approach to the treatment of periodic fever*. Med Bull Istanbul, 1972. **5**: p. 44-9.
9. French, F.M.F.C., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nat Genet, 1997. **17**(1): p. 25-31.
10. *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium*. Cell, 1997. **90**(4): p. 797-807.
11. El-Shanti, H., H.A. Majeed, and M. El-Khateeb, *Familial mediterranean fever in Arabs*. Lancet, 2006. **367**(9515): p. 1016-24.
12. Sarkisian, T., et al., *Familial Mediterranean Fever in Armenian population*. Georgian Med News, 2008(156): p. 105-11.
13. *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. Medicine (Baltimore), 2005. **84**(1): p. 1-11.
14. Kisacik, B., et al., *Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study*. Rheumatol Int, 2009. **29**(11): p. 1307-9.
15. Onen, F., et al., *Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(4 Suppl 34): p. S31-3.
16. Cakir, N., et al., *The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study*. Rheumatol Int, 2012. **32**(4): p. 895-908.
17. Cerrito L, S.L., Verrecchia E, Manna R., *Epidemiology of FMF worldwide*. In *Familial Mediterranean Fever*, Springer, 2015: p. 81-90.
18. Yilmaz, E., et al., *Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population*. Eur J Hum Genet, 2001. **9**(7): p. 553-5.
19. Touitou, I., *The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations*. Eur J Hum Genet, 2001. **9**(7): p. 473-83.
20. Shinar, Y., et al., *Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(10): p. 1599-605.
21. Cazeneuve, C., et al., *Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever*. Am J Hum Genet, 2000. **67**(5): p. 1136-43.

22. Tomiyama, N., et al., *MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(1): p. 13-7.
23. Topaloglu, R., et al., *E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(5): p. 750-2.
24. Ben-Chetrit, E., et al., *The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant?* Hum Mutat, 2000. **15**(4): p. 385-6.
25. Rowczenio, D.M., et al., *Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(2): p. 209-213.
26. Papin, S., et al., *The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing*. Cell Death Differ, 2007. **14**(8): p. 1457-66.
27. Yang, J., H. Xu, and F. Shao, *Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin*. Sci China Life Sci, 2014. **57**(12): p. 1156-61.
28. Park, Y.H., et al., *Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS*. Nat Immunol, 2016. **17**(8): p. 914-21.
29. Masters, S.L., et al., *Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*)*. Annu Rev Immunol, 2009. **27**: p. 621-68.
30. Lidar, M., et al., *The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 2006. **33**(6): p. 1089-92.
31. Karadag, O., et al., *The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever*. Rheumatol Int, 2013. **33**(4): p. 893-7.
32. Ben-Zvi, I. and A. Livneh, *Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy*. Nat Rev Rheumatol, 2011. **7**(2): p. 105-12.
33. Ureten, K., et al., *Familial Mediterranean fever with chronic ascites: a case report and a review of literature*. Rheumatol Int, 2009. **29**(12): p. 1477-80.
34. Mor, A., R. Gal, and A. Livneh, *Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(12): p. 2594-604.
35. Kasifoglu, T., D.U. Cansu, and C. Korkmaz, *Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever*. Intern Med, 2009. **48**(7): p. 523-6.
36. Reissman, P., et al., *Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever*. World J Surg, 1994. **18**(1): p. 139-41; discussion 141-2.
37. Portincasa, P., G. Scaccianoce, and G. Palasciano, *Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder*. Eur J Clin Invest, 2013. **43**(12): p. 1314-27.
38. Lidar, M., et al., *Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF)*. Clin Chest Med, 2002. **23**(2): p. 505-11.
39. Kees, S., et al., *Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF)*. QJM, 1997. **90**(10): p. 643-7.
40. Zemer, D., et al., *Constrictive pericarditis in familial Mediterranean fever*. Isr J Med Sci, 1977. **13**(1): p. 55-8.
41. Heller, H., et al., *The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF)*. Arthritis Rheum, 1966. **9**(1): p. 1-17.

42. Ugurlu S, M.F., Nalci F, Gurbuz A, Canbay B, Sengul Y, et al., *THU0389 Erythema over the joint may help to distinguish familial mediterranean fever from other rheumatologic conditions*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2013. **71**: p. 287.
43. Sneh, E., et al., *Protracted arthritis in familial Mediterranean fever*. Rheumatol Rehabil, 1977. **16**(2): p. 102-6.
44. Salai, M., et al., *Total hip replacement in familial Mediterranean fever*. Bull Hosp Jt Dis, 1993. **53**(1): p. 25-8.
45. Younes, M., M.F. Kahn, and O. Meyer, *Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases*. Joint Bone Spine, 2002. **69**(6): p. 560-5.
46. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(10): p. 1218-27.
47. Langevitz, P., et al., *Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever*. Semin Arthritis Rheum, 1997. **27**(2): p. 67-72.
48. Figueras-Nart, I., et al., *Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 2448.
49. Ozturk, K. and M. Cakan, *Protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever in children: case-based review*. Rheumatol Int, 2021. **41**(1): p. 213-218.
50. Sari, I., M. Birlik, and T. Kasifoglu, *Familial Mediterranean fever: An updated review*. Eur J Rheumatol, 2014. **1**(1): p. 21-33.
51. Kasifoglu, T., et al., *Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(4): p. 741-5.
52. Touitou, I., et al., *Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(5): p. 1706-12.
53. Cazeneuve, C., et al., *MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications*. Am J Hum Genet, 1999. **65**(1): p. 88-97.
54. Lachmann, H.J., et al., *Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(6): p. 746-50.
55. Celkan, T., et al., *The anemia of familial Mediterranean fever disease*. Pediatr Hematol Oncol, 2005. **22**(8): p. 657-65.
56. Duzova, A., et al., *Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever*. Clin Rheumatol, 2004. **23**(3): p. 230-4.
57. Frensdorff, A., E. Sohar, and H. Heller, *Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever*. Ann Intern Med, 1961. **55**: p. 448-55.
58. Zemer, D., et al., *Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(8): p. 973-7.
59. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1879-85.
60. Federici, S., et al., *Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(5): p. 799-805.

61. Sag, E., et al., *Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients*. Semin Arthritis Rheum, 2020. **50**(1): p. 172-175.
62. Yalcinkaya, F., et al., *A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(4): p. 395-8.
63. Beser, O.F., et al., *Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(5): p. 498-502.
64. Ozen, S., *Mutations/polymorphisms in a monogenetic autoinflammatory disease may be susceptibility markers for certain rheumatic diseases: lessons from the bedside for the benchside*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(2 Suppl 53): p. S29-31.
65. Yahalom, G., et al., *Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts*. Eur J Neurol, 2011. **18**(9): p. 1146-50.
66. Akkoc, N. and A. Gul, *Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2011. **13**(5): p. 388-94.
67. Tekin, M., et al., *Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis*. Acta Paediatr, 2000. **89**(2): p. 177-82.
68. Alparslan, O., et al., *The Prevalence of Familial Mediterranean Fever and Behcet's Disease: A Cross-Sectional Study*. Arch Rheumatol, 2020. **35**(4): p. 609-613.
69. Yalcinkaya, F., et al., *Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa*. J Pediatr, 2007. **151**(6): p. 675-8.
70. Ozdogan, H., et al., *Vasculitis in familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1997. **24**(2): p. 323-7.
71. Ozen, S., et al., *Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF?* Semin Arthritis Rheum, 2001. **30**(4): p. 281-7.
72. Ben-Chetrit, E. and H. Yazici, *Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schonlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever?* Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(7): p. 1153-8.
73. Flatau, E., et al., *Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1982. **25**(1): p. 42-7.
74. Dilsen, N., *[Familial Mediterranean fever (periodic disease) associated with ankylopoietic spondylitis. (Apropos of a case)]*. Turk Tip Cemiy Mecm, 1963. **29**: p. 160-7.
75. Olgun, A., et al., *MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis*. Rheumatol Int, 2005. **25**(4): p. 255-9.
76. Rozenbaum, M. and I. Rosner, *Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever (FMF)*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(4 Suppl 34): p. S75-8.
77. Schwartz, T., et al., *Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases*. Semin Arthritis Rheum, 2000. **29**(5): p. 286-95.
78. Ben-Chetrit, E., R. Cohen, and T. Chajek-Shaul, *Familial mediterranean fever and Behcet's disease--are they associated?* J Rheumatol, 2002. **29**(3): p. 530-4.

79. Wu, Z., et al., *Association between MEFV Mutations M694V and M680I and Behcet's Disease: A Meta-Analysis*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0132704.
80. Dinarello, C.A., et al., *Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial*. N Engl J Med, 1974. **291**(18): p. 934-7.
81. Slobodnick, A., et al., *Colchicine: old and new*. Am J Med, 2015. **128**(5): p. 461-70.
82. Cronstein, B.N., et al., *Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils*. J Clin Invest, 1995. **96**(2): p. 994-1002.
83. Terkeltaub, R.A., et al., *Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(8): p. 2226-37.
84. Leung, Y.Y., L.L. Yao Hui, and V.B. Kraus, *Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses*. Semin Arthritis Rheum, 2015. **45**(3): p. 341-50.
85. Fernandez-Cuadros, M.E., et al., *Colchicine-Induced Rhabdomyolysis: Clinical, Biochemical, and Neurophysiological Features and Review of the Literature*. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2019. **12**: p. 1179544119849883.
86. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(10): p. 916-9.
87. Ben-Chetrit, E., J.M. Scherrmann, and M. Levy, *Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(7): p. 1213-7.
88. Indraratna, P.L., et al., *Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(2): p. 382-387.
89. Rabinovitch, O., et al., *Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever*. Am J Reprod Immunol, 1992. **28**(3-4): p. 245-6.
90. Hentgen, V., et al., *Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever*. Semin Arthritis Rheum, 2013. **43**(3): p. 387-91.
91. Gul, A., *Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016. **30**(2): p. 296-303.
92. Melikoglu, M.A. and K. Senel, *Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately*. Int J Rheum Dis, 2017. **20**(12): p. 2118-2121.
93. Ugurlu, S., et al., *Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience*. Rheumatology (Oxford), 2021. **60**(5): p. 2327-2332.
94. van der Hilst, J., et al., *Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature*. Biologics, 2016. **10**: p. 75-80.
95. Moser, C., et al., *Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(2): p. 676-8.
96. Kohler, B.M., H.M. Lorenz, and N. Blank, *IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever*. Eur J Rheumatol, 2018. **5**(4): p. 230-234.
97. Ozdogan, H. and S. Ugurlu, *Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(5): p. 393-404.
98. Hashkes, P.J., et al., *Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2012. **157**(8): p. 533-41.

99. Livneh, A., et al., *Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever*. Nephron, 1992. **60**(4): p. 418-22.
100. Ozcakar, Z.B., et al., *Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis*. Clin Rheumatol, 2016. **35**(2): p. 441-6.
101. Pras, E., et al., *Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever*. Am J Med Genet, 1998. **75**(2): p. 216-9.
102. Mor, A., et al., *Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever*. Semin Arthritis Rheum, 2005. **35**(1): p. 57-64.
103. Demirkaya, E., et al., *Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF)*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(6): p. 1051-6.
104. Rawashdeh, M.O. and H.A. Majeed, *Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency*. Eur J Pediatr, 1996. **155**(7): p. 540-4.
105. Onen, F., *Familial Mediterranean fever*. Rheumatol Int, 2006. **26**(6): p. 489-96.
106. Avar-Aydin, P.O., et al., *The expanded spectrum of arthritis in children with familial Mediterranean fever*. Clin Rheumatol, 2022.
107. Ureten, K., et al., *Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia*. Rheumatol Int, 2010. **30**(7): p. 911-5.
108. Erdogan, M., et al., *Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey*. Clin Exp Rheumatol, 2019. **37 Suppl 121**(6): p. 119-124.
109. Brik, R., et al., *Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients*. Pediatrics, 1999. **103**(5): p. e70.
110. Touitou, I., *Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature*. J Med Genet, 2013. **50**(6): p. 349-59.
111. Ben-Zvi, I., et al., *Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study*. Orphanet J Rare Dis, 2015. **10**: p. 34.
112. Tuncer, T., et al., *Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study*. Arch Rheumatol, 2018. **33**(2): p. 128-136.
113. Onen, F., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey*. J Rheumatol, 2008. **35**(2): p. 305-9.
114. Akar, S., et al., *High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(1): p. R21.
115. Cosan, F., et al., *Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(11): p. 3232-6.
116. Akkoc, N., et al., *Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(10): p. 3059-63.
117. Maras, Y., et al., *MEFV mutation frequency and effect on disease severity in ankylosing spondylitis*. Turk J Med Sci, 2014. **44**(2): p. 203-7.
118. Bakkaloglu, S.A., et al., *Sulphasalazine treatment in protracted familial Mediterranean fever arthritis*. Eur J Pediatr, 2009. **168**(8): p. 1017-9.

119. Bilgen, S.A., et al., *Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment*. J Clin Rheumatol, 2011. **17**(7): p. 358-62.
120. Sakallioğlu, O., A. Duzova, and S. Ozen, *Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(4): p. 435-7.
121. Kehribar, D.Y. and M. Ozgen, *Efficacy of anti-interleukin-1 treatment in colchicine-resistant arthritis in patients with familial Mediterranean fever*. Eur J Rheumatol, 2021. **8**(1): p. 16-19.
122. Ozgocmen, S., et al., *Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(1): p. 83-7.
123. Ozen, S., et al., *International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017. **69**(4): p. 578-586.
124. Baykal, Y., et al., *Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients*. Clin Rheumatol, 2003. **22**(2): p. 99-101.
125. Mitroulis, I., et al., *The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(7): p. 1347-8.
126. De Benedetti, F., et al., *Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes*. N Engl J Med, 2018. **378**(20): p. 1908-1919.