



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI OLUP YURT İÇİ KOLŞİSİN**  
**TEDAVİSİ ALTINDA SUBKLİNİK İNFLAMASYONU OLAN**  
**HASTALARDA, YURT DIŞI KOLŞİSİN TEDAVİSİNE GEÇİLMESİ**  
**SONRASI SUBKLİNİK İNFLAMASYONUN DURUMU**

**Dr. Halil VİCDAN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN**

**KAHRAMANMARAŞ– 2023**



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI OLUP YURT İÇİ KOLŞİSİN**  
**TEDAVİSİ ALTINDA SUBKLİNİK İNFLAMASYONU OLAN**  
**HASTALARDA, YURT DIŞI KOLŞİSİN TEDAVİSİNE GEÇİLMESİ**  
**SONRASI SUBKLİNİK İNFLAMASYONUN DURUMU**

**Dr. Halil VİCDAN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN**

**KAHRAMANMARAŞ– 2023**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman üzerimde hissettiğim, akademik hayatını mesleğini hakkıyla icra eden iyi,ahlaklı ve vatansever hekimler yetiştirmeye adanmış olan İç Hastalıkları ABD Başkanı Sn Prof Dr Bülent KANTARÇEKEN hocama,

Uzmanlık eğitimimde ve tez yazım sürecimde verdiği çok değerli katkıları için tez danışman hocam Sn Prof Dr Gözde YILDIRIM ÇETİN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim sürecime katkı veren ve asistanları olmaktan gurur duyduğum İç Hastalıkları ABD öğretim üyeleri hocalarıma teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca bu 4 yıllık zorlu maraton boyunca her an yanımda olan kıymetli eşim Reyyan VİCDAN ve çocuklarımız Cemre VİCDAN, Ertuğ Kerem VİCDAN ve Aras Batu VİCDAN'a teşekkür ederim

Dr Halil VİCDAN

** İLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI OLUP YURT İÇİ KOLŞİSİN  
TEDAVİSİ ALTINDA SUBKLİNİK İNFLAMASYONU OLAN  
HASTALARDA, YURT DIŞI KOLŞİSİN TEDAVİSİNE GEÇİLMESİ  
SONRASI SUBKLİNİK İNFLAMASYONUN DURUMU**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Halil VİCDAN**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**MART – 2023**

**ÖZET**

**Amaç:** Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı olan hastalarda ataksız dönemde dahi subklinik inflamasyon görülebilmektedir ve bu durum amiloidoz gibi mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonların geliŐmesinde önemli rol oynamaktadır. ÇalıŐmanın ana hedefi; Yurt içi kolşisin (YİK) tedavisi altında subklinik inflamasyonu olan hastalarda yurt dışı kolşisin (YDK) tedavisine geçildiğinde, subklinik inflamasyonun ne Şekilde deĐiŐtiĐini ortaya koyarak interlökin-1'i (IL-1) hedefleyen ilaçlar gibi daha etkin ancak yan etki ve maliyet konusunda kolşisine göre daha dezavantajlı olan üst düzey tedavilere geçilmeden önce yurt dışı kolşisinin (YDK) iyi bir alternatif olup olmadığını araŐtırmaktır

**Gereç-Yöntem:** Romatoloji polikliniğine başvuran AAA tanılı hastalardan, yurt içi kolşisin (YİK) kullanan, dışlama kriterlerini karşılamayan, beraberinde c reaktif protein (CRP) değeri yüksek olup yurt dışı kolşisin (YDK) tedavisine geçilmiş olan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. YDK  ncesi ve sonrasında subklinik inflamasyonun ne Şekilde deĐiŐtiĐini saptayabilmek için hastaların YDK  ncesi ve sonrası bakılan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı, c reaktif protein (CRP), eritrosit

sedimentasyon hızı (ESH), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve immatur granülosit (IG) değerleri karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** YDK sonrası *CRP değeri* YDK öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $9.6 \pm 10.3$  ve  $15.7 \pm 9.2$  [ $p < 0.05$ ]) düşüş göstermiştir. Diğer belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanamamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde YDK tedavisi subklinik inflamasyonu baskılama açısından YİK tedavisine göre CRP değerinde anlamlı düşüşe sebep olmuştur. Literatürde kolşisine dirençli olup interlökin-1 (IL-1) hedefleyen ilaç tedavisine geçilen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda inflamasyonun anlamlı düzeyde baskılandığı görülmüş. Bu veriler değerlendirildiğinde komplikasyonları önlemede ve inflamasyonu baskılamada YDK'nin tedavide kullanılabileceğine dair izlenim oluşmuş olsa da bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. İnflamasyonun tedavisi açısından YDK'ye kıyasla IL-1 hedefleyen ilaçların daha etkin bir alternatif tedavi yöntemi olduğu görülmektedir. YDK'nin YİK dirençli veya yanıtızsız hastalardan ziyade, YİK'yi tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılması daha uygundur

**Anahtar kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), kolşisin, yurt dışı kolşisin, subklinik inflamasyon

**Sayfa adedi:** 49

**Danışman:** Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN

## İNGİLİZCE ÖZET

# THE STATUS OF SUBCLINIC INFLAMMATION AFTER SWITCHING TO FOREIGN COLCHIC IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND WITH SUBCLINIC INFLAMMATORY UNDER DOMESTIC COLCHICINE TREATMENT

Specialization Thesis

MD, Halil VİCDAN

KAHRAMANMARAS SUTCU İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

MARCH – 2023

ABSTRACT

**Purpose:** Subclinical inflammation can be seen even in the attack-free period in patients with a diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF), and this plays an important role in the development of complications such as amyloidosis that cause mortality and morbidity.

The main goal of the study is to reveal how the subclinical inflammation changes when patients with subclinical inflammation under domestic colchicine (DC) treatment are switched to foreign colchicine (FC) treatment and investigate if it is a valid alternative to IL-1 targeting drugs which are more effective but also disadvantageous compared to colchicine in terms of side effects and cost.

**Materials-Methods:** Among the patients with a diagnosis of FMF who applied to the rheumatology outpatient clinic, 24 patients who used domestic colchicine (DC), did not meet the exclusion criteria, had a high c-reactive protein (CRP) value and were switched to foreign colchicine (FC) treatment, were included in the study. Among the patients with a diagnosis of FMF who applied to the rheumatology outpatient clinic, 24

patients who used domestic colchicine (DC), did not meet the exclusion criteria, had a high c-reactive protein (CRP) value and were switched to foreign colchicine (FC) treatment were included in the study. In order to determine how the subclinical inflammation changed before and after FC, the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLO), c-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESH), systemic immune inflammation index (SII) and immature granulocyte (IG) values were compared were measured before and after FC.

**Results:** The CRP value after FC showed a statistically significant ( $9.6 \pm 10.3$  and  $15.7 \pm 9.2$  [ $p < 0.05$ ]) decrease compared to pre-FC. No statistically significant change was detected in other markers.

**Conclusion:** When the findings of our study were evaluated, FC treatment caused a significant decrease in CRP value compared to DC treatment in terms of suppressing subclinical inflammation. In the literature, studies on patients who were resistant to colchicine and were switched to interleukin-1 (IL-1) targeting drug treatment showed that inflammation was suppressed at a significant level. When these data are evaluated, it is clear that there is a need for studies with more patients on this subject. Although there is an impression that FC can be used in the treatment in preventing complications and suppressing inflammation, in terms of the treatment of inflammation, IL-1 targeting drugs seem to be a more effective alternative as a treatment method compared to FC. It is more appropriate to use FC as an alternative treatment in patients who can't tolerate DC rather than in those who are refractory or unresponsive to DC.

**Key words:** Familial Mediterranean Fever (FMF), colchicine, foreign colchicine, domestic colchicine, subclinical inflammation

**Number of pages:** 49

**Advisor:** Prof. Dr. Gzde YILDIRIM ETİN

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
ÖZET .....	II
İNGİLİZCE ÖZET .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım .....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Genetik .....	5
2.3.1 Mutasyonlar .....	5
2.3.2 Genotip ve fenotip ilişkisi.....	7
2.4 Etiyopatogenez.....	8
2.5 Klinik Bulgular.....	9
2.5.1 Tekrarlayan Ateş.....	11
2.5.2 Abdominal Atak.....	11
2.5.3 Göğüs Ağrısı .....	11
2.5.4 Eklem Ağrısı .....	12
2.5.5 Erizipel benzeri döküntü.....	13
2.5.6 Akut perikardit.....	14
2.5.7 Akut skrotum .....	16
2.5.8 Baş ağrısı ve aseptik menenjit .....	16
2.5.9 Kas semptomları .....	16
2.5.10 Döküntü ve oral ülser.....	17
2.6 Uzun Dönem Komplikasyonlar.....	17
2.6.1 Sekonder amiloidoz .....	17
2.6.2 İnce barsak obstrüksiyonu .....	18
2.7 Laboratuvar Bulguları .....	18
2.8 Tanı .....	19
2.9 Ayırıcı Tanı .....	22
2.10 Tedavi.....	24
2.10.1 Kolşisin tedavisi.....	24
2.10.2 Anti IL-1 ilaçlar .....	26

2.10.3	Anti TNF ilaçlar.....	26
2.10.4	Anti IL-6 ilaçlar .....	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1	Çalışma Tasarımı .....	28
3.2	Hasta seçimi .....	28
3.3	Hasta Dışlama Kriterleri .....	29
3.4	İstatistiksel Yöntem.....	29
4.	BULGULAR .....	30
5.	TARTIŞMA.....	35
5.1	Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) .....	35
5.2	C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH).....	36
5.3	Platelet/Lenfosit Oranı (PLO).....	37
5.4	Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi ( SII Index).....	37
5.5	İmmatür Granülosit (IG) .....	38
6.	SONUÇ.....	39
7.	KAYNAKÇA .....	40
8.	TABLOLAR DİZİNİ.....	48
9.	ŞEKİLLER DİZİNİ .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	:	Ailesel Akdeniz ateşi
AFR	:	Akut faz reaktanı
CRP	:	C-Reaktif Protein
ESH	:	Eritrosit sedimantasyon hızı
IG	:	İmmatür Granülosit
IL	:	İnterlökin
MEFV	:	Mediteranean fever geni
NLO	:	Nötrofil/Lenfosit Oranı
OİH	:	Otoinflamatuar hastalık
PFAPA	:	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit
PLO	:	Platelet lenfosit oranı
PRR	:	tanıma reseptörlerinin
SII	:	Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
TRAPS	:	Tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili peiyodik sendrom
YDK	:	Yurt dışı kolşisin
YİK	:	Yurt içi kolşisin
CAPS	:	Cryopyrin ilişkili periyodik sendrom
MKD	:	Mevalonat kinaz eksikliği
SLE	:	Sistemik lupus eritomatozus
RA	:	Romatoid artrit
FCU	:	Ailesel soğuk ürtiker

MWS	:	Muckle-wells srndromu
HIDS	:	Hiper immunglobulin D sendromu
TNFRSF1A	:	TNF reseptor superailesi üyesi 1A geni
NLRP3	:	NAct Leucine-rich repeat Protein 3
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Akdeniz bölgesinde yaşayan toplumlarda daha sık görülen otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık, ataklar halinde ortaya çıkan ateş işe birlikte , peritonit ve plevrit gibi seröz zarların iltihabı , karın ağrısı , artrit , artralji , cilt lezyonları ile karakterizedir. [1]

AAA atağı sırasında mevcut klasik klinik bulguların haricinde inflamasyon belirteçlerinde yükselme görülürken, ataksız dönemlerde de bir çok hastada inflamasyonun devam ettiği gösterilmiş olup buna subklinik inflamasyon denmektedir. Subklinik inflamasyonun , AAA'nın hayatı tehdit eden en önemli komplikasyonlarından biri olan amiloidoz gelişiminde önemli yeri olduğu bilinmektedir. Subklinik inflamasyon akut faz reaktanlarının (AFR ) yüksek saptanması ile gösterilebilir ve C-Reaktif Protein en önemlilerinden biridir ve ataksız dönemde hastaların önemli bir çoğunluğunda ( % 30-90) kolşisin tedavisi altında dahi arttığı saptanmıştır. [2]

CRP , Eritrosit Sedimantasyon Hızı ( ESH ) ve diğer bazı AFR'lerin karşılaştırıldığı bir çalışmada , AAA da ataklar sırasında belirteçler arasında sadece CRP'nin tüm ataklarda yükseldiği ve AAA da inflamasyonun son derece önemli belirteci olduğu gösterilmiştir(5.) Son zamanlarda, bir çok çalışmada , inflamasyon belirteci olarak bazı yeni parametreler kullanılmaktadır. Nötrofil /lenfosit oranı (NLO) , platelet / lenfosit oranı (PLO) , nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan sistemik immün - inflamasyon indeksi (SII) ve immatur granülosit sayısı (IG) bunlardan bazılarıdır. SII indeksinin , NLO ve PLO ya göre inflamasyonun daha kuvvetli indikatörü olduğu gösterilmiştir. [3] [4] [5] [6]

Kolşisin AAA tedavisinde kullanılan temel antiinflamatuvar ajandır. Türkiyede her biri 0,5 mg kolşisin tabletlerden oluşan iki Yurt İçi Kolşisin (YİK ) preperatı bulunmaktadır. Colchium Disperit 0,5 mg Tablet ve Kolsin 0,5 mg Draje olarak piyasada bulunmaktadır. Kolşisine karşı direnç ve yan etki nedeni ile ilacın bırakılması tedavide karşımıza çıkan önemli bir sorundur. Bu durumda ve kolşisin tedavisi YİK tedavisi altında atak olmaksızın sebat eden subklinik inflamasyon durumunda klinisyenler Türkiye'de bulunmayan ve Yurt dışından getirtilen , Yurt Dışı Kolşisin ( YDK ) olarak adlandırılan preperatları hastalarına reçete etmektedirler.

YDK olarak reçete edilen ilaçlar ;

Colchicine Opocalsium 1mg (Fransız Kolşisini)

Colchicine Lirca 1 mg (İtalyan Kolşisini)

Colchicine Seid 1 mg (İspanyol Kolşisini)

Bu çalışmada, Yurt içi Kolşisin (YİK) tedavisi altında subklinik inflamasyonu olan hastalarda YDK tedavisine geçildikten sonra subklinik inflamasyonun ne şekilde etkilendiği araştırılacaktır. İnflamasyonun durumu , CRP , ESH , NLO , PLO , SII İndeksi ve IG sayısı parametrelerinin YDK tedavisi öncesi ve sonrasındaki değerleri kıyaslanarak yorumlanacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

İlk kez 1945 yılında “benign rekürren peritonit” olarak tanımlanmış olan Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle akdeniz bölgesinde yaşayan insanlarda (Araplar, Ermeniler, Türkler, Yunanlar, İtalyanlar ve Yahudiler) görülmesine rağmen, 20. Yüzyıldaki göçler ve seyahatler gibi yer değişikliği sebepleri ile dünya geneline yayılmış ve dünya genelinde en sık görülen otoinflamatuvar hastalık (OİH) haline gelmiştir [7].

“Siegal-Cattan-Mamou hastalığı”, “Periyodik peritonit”, “Reimann sendromu”, “ailesel paroksizmal poliserozit” ve “Wolff periyodik hastalığı” gibi isimler ile de tanımlanmış olan AAA tekrarlayan ataklar ile seyreden bir hastalıktır. Genellikle ilk kez çocukluk ve genç erişkinlik döneminde başlayan ataklar; ateş ile birlikte karın, eklemler ve göğüste şiddetli ağrının eşlik ettiği serozal inflamasyon ile kendini gösterir ve 6 saat ile 7 gün arasındaki bir dönem boyunca sürer ve genelde kendini sınırlama eğilimindedir [8].

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan AAA, 16. kromozomda lokalize olan (16p13.3.), 10 ekzon ve 781 kodondan oluşan MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır [9].

AAA’nde kronik inflamasyona sekonder gelişen amiloidoz hastalık sürecinde gelişen en korkutucu ve hayatı tehdit eden komplikasyondur. Ataksız dönemlerde devam eden subklinik inflamasyon amiloidoza gidişten önemli derecede sorumludur. AAA tedavisinde kullanılan kolşisin atakları önlediği gibi subklinik inflamasyonun tedavisi için de önemli bir ajandır ve tanı konulan çoğu hastada tedavide kullanılmaktadır [10].

### 2.2 Epidemiyoloji

AAA Türk, Ermeni, Ortadoğu ve Kuzey Afrika Yahudileri ve Arap kökenli bireylerde daha sık görülmektedir. Ermeni toplumunda taşıyıcılık oranı 1:7 iken hastalık görülme

sıklığı ise 1:500 dür [11]. İsrail’de yaşayan Yahudi toplumu genetik açıdan incelendiğinde kişilerin kökenine göre taşıyıcılık oranlarında farklılık olduğu görülmüştür. Irak kökenli Yahudilerde taşıyıcılık oranı 1:4 iken Kuzey Afrika kökenli olanlarda 1:6 ve Askenazi Yahudilerinde ise 1:8 olduğu görülmüştür [12]. Taşıyıcılık ve hastalık etnik grubun kökenine göre de değişmektedir. İsrail’de AAA prevalansının 1000 kişide 1 olduğu saptanmıştır [13].

Dünyada geçen yüzyıllar boyunca ulaşımın kolaylaşması sonucu AAA’nin sık görüldüğü etnik grupların göç etmesi ile hastalığın yayılımı kolaylaşmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise Askenazi Yahudileri ile orta doğudan ve Ermenistan’dan göç eden Ermenilerde hastalık görülme oranı sıktır. Almanya’da AAA tanısı almış hastaların çoğu Türklerden oluşmaktadır. Balkan ülkelerinde ise Türkiye’den uzaklaştıkça MEFV mutasyon taşıyıcılığı ve AAA hastalarının sayısı azalmaktadır. Fransa’da ise Kuzey Afrika kökenlilerde AAA hastalığı sıktır [14].

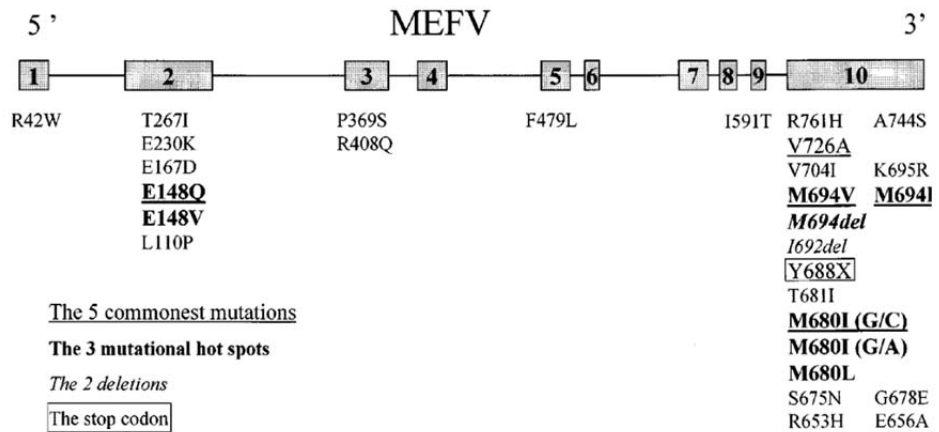
Her ne kadar Akdeniz bölgesinde sık görülen ve adını da Akdeniz’den almış olsa da Türkiye’de AAA, İç Anadolu (Tokat, Ankara, Sivas, Kayseri), Doğu Anadolu (Kars, Erzurum) ve Karadeniz (Bayburt, Kastamonu, Sinop, Giresun) kökenli olanlarda Akdeniz kıyılarında yaşayan kişilere oranla daha fazla görülmektedir [15]. Türkiyede AAA prevalansı 1:400 ile 1:1000 arasındadır. Nüfusunun fazla olması ve AAA prevalansının yüksek olması sebebi ile muhtemelen Türkiye dünyada en çok AAA hastasının bulunduğu ülkedir. Türkiye’de yüz binden daha fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir. Diğer yandan sahra altı Afrika ülkeleri, Etiyopya, Yemen, Hindistan ve Tayland gibi bazı ülkelerde AAA ya bulunamamıştır ya da rapor edilmemiştir [13]. Bir çalışmada AAA hastalarında cinsiyet dağılımı erkeklerde çok az bir miktar daha sık olmak üzere hemen hemen benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmada erkek kadın dağılımının Türkiye’de 1,2 ye 1 olduğu saptanmıştır [15]

## 2.3 Genetik

### 2.3.1 Mutasyonlar

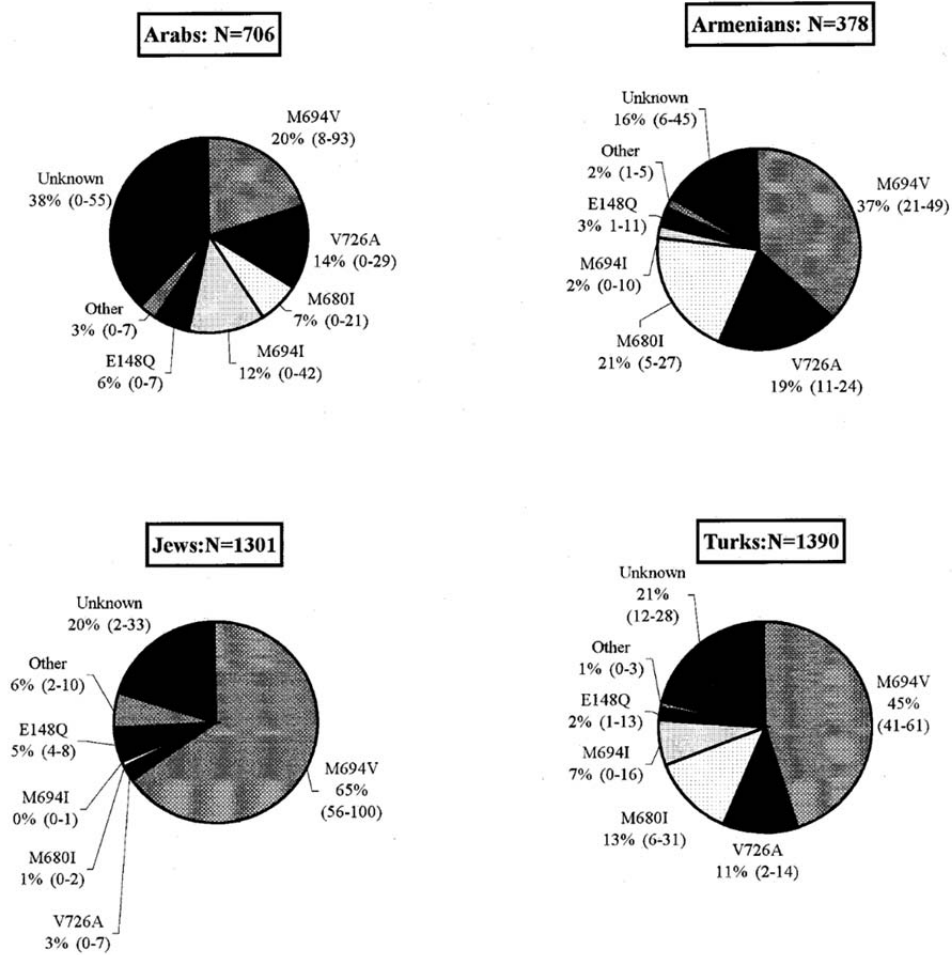
Klasik olarak AAA otozomal resesif geçiş gösterse de bazı nadir mutasyonlar otozomal dominant olarak geçiş göstermektedir. AAA'dan sorumlu olan ve 1997 yılında konumsal klonlama yöntemi ile tanımlanan MEFV geni 16. Kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır (16p13.3.) ve 10 ekzondan oluşmaktadır. MEFV geninde tanımlanan ilk 4 mutasyon 10. ekzonda tanımlanmıştır. Genin klonlanmasından sonraki 3 yıl içinde ise 25 yeni mutasyon daha tanımlanmıştır. Bilinen 29 MEFV mutasyonundan 26 tanesi missense mutasyon, bir tanesi yeni bulunan nonsense mutasyon (Y688X) ve iki tanesi ise küçük delesyonlardır (I692del, M694del). MEFV gen mutasyonlarının spektrumu **şekil 1** de ve AAA'nın en sık görüldüğü etnik gruplarda MEFV gen mutasyonlarının dağılımı **şekil 2**'de gösterilmiştir [9].

### MEFV Mutasyonlarının Spektrumu



**Şekil 1** MEFV gen mutasyonlarının spektrumu. MEFV geni 10 ekzondan oluşmaktadır. Hastalık ile ilişkili 29 mutasyon tariflenmiştir. En sık görülen 5 mutasyon altı çizili olarak yazılmıştır. Hot spot mutasyonlar kalın harfler ile yazılmıştır. Delesyonlar italik harfler ile yazılmıştır. Non sense mutasyon kutu içine alınmıştır

AAA'dan sorumlu olan MEFV geninin bulunduğu kısımda 310 civarında sekans varyasyonu saptanmış olmasına rağmen bu mutasyonların çoğu AAA ile ilişkili değildir. Gen varyant bölgelerinden 14 tanesinin değerlendirilmesinin yeterli olduğu, bunlardan ise dokuz tanesinin (M694V, T267I, M608I, R761H, E167D, I692del, V726A, M694I ve A744S) patojen, diğer beşinin ise (F479L, I591T, K695R, E148Q ve P369S) önemi belirsiz olduğu düşünülmüştür. AAA tanılı hastalarda saptanan mutasyonların yaklaşık %80'ini M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonları oluşturmaktadır. Taranması önerilen on dört mutasyon **tablo 1** de verilmiştir [9] [16].



**Şekil 2** AAA'dan yaygın olarak etkilenen toplumlarda MEFV mutasyonlarının yeniden dağılımı. Arabs (Araplar), Armenians (Ermeniler), Jews (Yahudiler) ve Turks (Türkler). N= çalışılan kromozom sayısı. Oranlar parantez içinde verilmiştir. Sıfır olan değerler bulunamayan ya da çalışılmayan mutasyonların oranını temsil etmektedir

Çoğunlukla karma homozigot veya homozigot olarak görülen AAA tanısı konulanlarda, 10 hastadan birinde MEFV gen mutasyonu saptanamamıştır. MEFV mutasyonu saptananlarda ise sırasıyla en sık M694V ve M680I mutasyonları saptanmıştır. M694V mutasyonu olan hastalarda komplikasyon riski daha yüksek olduğu gibi atakları önlemek için daha yüksek doz kolşisin gereksinimi olduğu saptanmıştır [8] [9].

MEFV geninin kodladığı Marenosttrin, diğer adı ile Pyrin, 781 amino asitten oluşan ve 86 kd ağırlığında olan bir proteindir. İlk başta bir nükleer transkripsiyon faktörü olduğu sanılan Pyrin'in aslında mikrotubuller ile kolokalize olan sitoplazmik bir protein olduğu anlaşıldı [17].

**Tablo 1** AAA'da Taranması Önerilen Mutasyonlar

	<b>Patojenik Varyant</b>	<b>Önemi Belirsiz Varyant</b>
Ekzon 10	<ul style="list-style-type: none"><li>• M694V</li><li>• V726A</li><li>• M680I</li><li>• M694I</li><li>• R761H</li><li>• A744S</li><li>• I692del</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• K695R</li></ul>
Ekzon 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• E167D</li><li>• T267I</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• E148Q</li></ul>
Ekzon 3		<ul style="list-style-type: none"><li>• P369S</li></ul>
Ekzon 5		<ul style="list-style-type: none"><li>• F479L</li></ul>
Ekzon 9		<ul style="list-style-type: none"><li>• I591T</li></ul>

### 2.3.2 Genotip ve fenotip ilişkisi

AAA'lı hastalarda saptanan MEFV mutasyonları, MEFV geninin her bölgesinde bulunabilmesine rağmen, en şiddetli hastalık seyri ve en yüksek komplikasyon riski,

ekzon 10'da bulunan M694V ve M680I mutasyonlarında görülmektedir. Diğer mutasyonlar ile karşılaştırıldığında M694V mutasyonu olanlar, daha sık atak, yüksek ateş, erizipel benzeri cilt döküntüsü, artrit, splenomegali, erken başlangıçlı hastalık ve renal amiloidoz açısından daha yüksek riske sahiptir [18].

Irak Yahudileri, Askenazi Yahudileri ve Ermenilerde V726A mutasyonu sık görülmektedir ancak bu grupta renal amiloidoz daha nadir görülmüştür. Bu veriler değerlendirildiğinde V726A mutasyonu olanlarda da renal amiloidoz görülmekle birlikte bu mutasyonun renal amiloidoz sıklığını azalttığı bildirilmiştir [19].

Ekzon 2 (E148Q, R202Q) ve ekzon 3'deki (P369S) mutasyonlar genellikle daha az şiddetli hastalık veya hafif nonspesifik inflamatuvar semptomlar ile belirti veren durumlar ile ilişkilidir. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki E148Q, P369S ve R408Q tek bir allel üzerinde bulunabilir ve AAA benzeri hastalık ve PFAPA (Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit) sendromu ile prezante olabilmektedir [20] [21].

Yapılan bir çalışmada MEFV genindeki herhangi bir mutasyonunun homozigot veya birleşik heterozigot olarak taşıyor olmak o kişide şiddetli hastalık veya amiloidoz risk artışı ile birlikte olmadığı gösterilmiştir [22] [23]. AAA hastalığının fenotipik özelliklerinin ortaya çıkışında sadece belirlenemiş mutasyonun tiplerinden ziyade henüz belirlenememiş mutasyon tipleri, etnik köken ve çevresel faktörlerin birlikte sorumlu oldukları düşünülmektedir [9].

## 2.4 Etiyopatogenez

Eksternal patojenlere ve diğer zararlı ajanlara karşı birincil savunmayı oluşturan, 781 amino asitten oluşan, 86 kd ağırlığında ve mikrotubuller ile kolokelize sitoplazmik bir protein olan pyrin proteini, doğal immun sistemde önemli bir yere sahiptir [24].

Hücre iskeletindeki mikrotübüllerle etkileşime giren sitoplazmik pyrin, patojenin endojen mi ekzojen mi olduğunu algılayarak doğal immun yanıtın başlatılmasından sorumlu olan sitozolik patern tanıma reseptörlerinin (PRR) bir üyesidir. MEFV genindeki mutasyon sonucu pyrin proteininin mikrotubuller, Protein Kinaz (PKN) VE 14-3-3 proteini ile etkileşimi bozular bunun sonucunda ise proinflamatuvar pyrin inflamazomunun oluşması kolaylaşır. Oluşan pyrin inflamazonu caspase-1'i aktive ederek pro-IL-1B ve pro-IL-18'in sırasıyla IL-1B ve IL-18'e dönüşmelerini sağlayarak

propitozis denilen inflamatuvar hücre ölümünü başlatır. Pýrin inflamazomunun aşırı aktivasyonu ile başlayan inflamasyon süreci AAA'daki tipik febril ataklardan sorumludur [25].

AAA atağı sırasında yükselen akut faz reaktanları atak sonrası normal hale gelirler. Ancak her ne kadar atak sonrası akut faz reaktanları normale gelse de bazı hastalarda subklinik inflamasyon devam eder. Bu subklinik inflamasyonda nötrofil kemotaksisini arttıran C5a ve önemli proinflamatuvar sitokin olan IL-18'in etkili olduğu düşünülmektedir ki AAA hastalarının serozal zarlarından alınan sıvı örneklerinde C5a inhibitör proteinin yeterli miktarda olmadığı görülmüştür. Ayrıca AAA hastalarında normal kişilere göre TNF-a, IL-1 ve IL-6'nın ataklar sırasında ve ataklar arasındaki dönemde daha yüksek olduğu, kolşisin tedavisinin ise bu sitokinleri baskılayarak düzeylerini azalttığı gösterilmiştir [26] [27].

## **2.5 Klinik Bulgular**

AAA atakları, kısa süreli ateş, peritonit, plörit, sinovit ve bazen de perikardit gibi durumlar ile kendini gösteren tekrarlayıcı özellikte olan, genelde 12-72 saatte kendini sınırlayan ve aynı aileden olsa da farklı hastalarda farklı şekillerde ortaya çıkan ve hatta aynı hastada bile farklı ataklarda farklı bulgular veren klinik durumdur. Birçok hastada atak öncesi rahatsızlık, miyalji, bulantı, kusma, ishal ve irritabilite gibi prodromal semptomlar görülebilse de önceden atağı kestirmek çok zordur. Genellikle ilk iki dekatta başlayan ataklar yaş ilerledikçe sıklık ve şiddetini kaybeder [28]

Soğuğa maruziyet, lipid oranı yüksek beslenme, ağır fizik aktivite, geçirilmiş ameliyatlar, enfeksiyon, mental stres, sisplatin ve kadınlarda adet döneminin AAA ataklarını a greve ettiği tahmin edilmektedir [29] [30] [31]

AAA atağının prezentasyonu farklı popülasyonlarda farklı özellikler gösterebilmektedir. Örneğin Orta Doğu'da tipik bir AAA atağının özellikleri genelde bir veya daha fazla bölgede serozit ile birlikte olan ateştir. Karakteristik cilt lezyonu ise erizipel benzeri döküntüdür. Avrupa ve Japonya'da ise AAA'lı hastalarda atak sırasında ateş ve serozit göreceli olarak daha düşük iken baş ağrısı daha sık görülür. Dahası Japon ve Avrupalı hastalarda AAA tanısını güçleştiren çok değişken cilt lezyonları görülebilmektedir [32]

Türkiye’de yapılan bir çalışmada AAA atağı sırasında görülen semptomların sıklık oranı **Tablo-2**’de ve yine aynı çalışmada farklı popülasyonların klinik bulgu açısından sıklık oranları **Tablo-3**’de verilmiştir [33].

**Tablo 2** Türkiye merkezli bir çalışmaya göre AAA atağında klinik bulguların görülme oranları

Klinik Bulgu	Sıklık Oranı (%)
Peritonit	93,7
Ateş	92,5
Artralji	49,7
Artrit	47,7
Miyalji	39,6
Plevrit	31,2
Erizipel benzeri döküntü	20,9
Uzamış artrit	2,6
Uzamış febril miyalji	2,3

**Tablo 3** Farklı popülasyonlarda AAA klinik bulgularının sıklık oranlarının karşılaştırması. Oranlar yüzde olarak verilmiştir.

	Türkler (2838 hasta)	Yahudiler (470 hasta)	Araplar (192 hasta)	Ermeniler (100 hasta)
Ateş	92,5	100	100	100
Peritonit	93,7	95	82	96
Plevrit	31,2	40	43	87
Artrit	47,4	77	37	37
Erizipel benzeri döküntü	20,9	46	3	8

### 2.5.1 Tekrarlayan Ateş

Ateş AAA hastalarında en önemli karakteristik özelliştir ve hemen her vakada görülmektedir. Ateş görülmeyen hastaların sayısı azdır. Hastaların çoğunda 38° - 40°C civarında ateş görülürken hafif ataklarda ise subfebril ateş eşlik edebilmektedir (37,5° - 38°C). Ateşin süresi tipik olarak kısadır ve 12-72 saat içinde sonlanır. Çocuklarda atağın tek semptomu ateş olabilir. Kolşisin ile tedavi edilen hastalarda atak sırasında ateş olmayabilir [34].

### 2.5.2 Abdominal Atak

AAA'nın yaygın görüldüğü Orta Doğu toplumlarında hastaların nerdeyse % 95'inde tekrarlayıcı karın ağrısı atakları olmaktadır [35]. Karın ağrısı belirli bir alanda lokalize ya da daha genel bir alanda olabilir. Karın ağrısının sebebi periton inflamasyonu olduğundan dolayı AAA atağındaki karın ağrısında da tıpkı akut batın patolojilerindeki peritonitte olduğu gibi defans, rebound ve hassasiyet gibi periton irritasyon bulguları sıklıkla bulunur ve bu nedenle AAA atağı akut batın sebepleri ile karışarak tanıda gecikmeye hatta yanlış akut batın tanısı nedeni ile gereksiz abdominal operasyonlarına neden olabilir. **Şekil-6/A** da multiple abdominal cerrahi skarları gösterilmektedir [25].

Yapılan bir çalışmada AAA tanısı olup abdominal cerrahi geçiren hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AAA'lı hastaların tanı konmadan önceki ve tanı konduktan sonraki süreçte yapılan abdominal cerrahi nedenleri değerlendirilmiştir. Her 10 operasyondan 9'u tanı öncesi yapılmış ve 1'i ise tanı sonrasında yapılmıştır. Tanı öncesi yapılan abdominal cerrahilerin çoğunluğu akut apendisit şüphesi ile yapılmış iken tanı sonrası yapılan operasyonların çoğunluğu ileus nedeni ile yapılmıştır [36]. Yapılan başka bir çalışmada ise acil servise karın ağrısı ile başvuran ve akut batın şüphesi ile takip edilen her 100 hastadan 2'sinin AAA ya bağlı peritonit ile başvurduğu tespit edilmiştir [37].

### 2.5.3 Göğüs Ağrısı

AAA hastalarında atak sırasında ateşin eşlik ettiği solunum sıkıntısı ve inspiyum sırasında oluşan göğüs ağrısı gelişebilir. Bu tablonun en sık sebebi sırasıyla plevrit ve

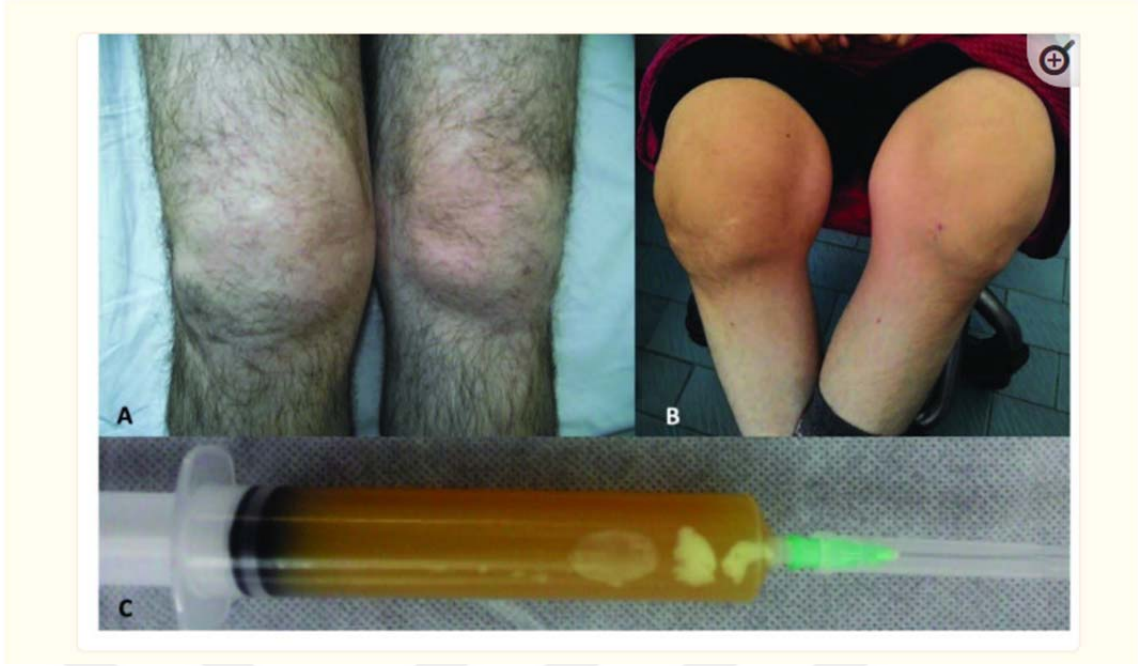
perikardittir. Solunum sistemi muayenesinde etkilenen tarafta solunum sesleri azalmış ve plevral sürtünme sesi olabilir. Atağın sonlanması ile bu semptomlar spontan olarak düzelir. Hastalarda değişken miktarlarda plevral efüzyon görülebilir ve eksuda karakterdedir. Plevral efüzyon ataklar arası dönemde ve atak sırasında tek başına da görülebilir ve genelde atak sonlandıktan sonraki 48 saat içinde kaybolur [37] [38].

#### 2.5.4 Eklem Ağrısı

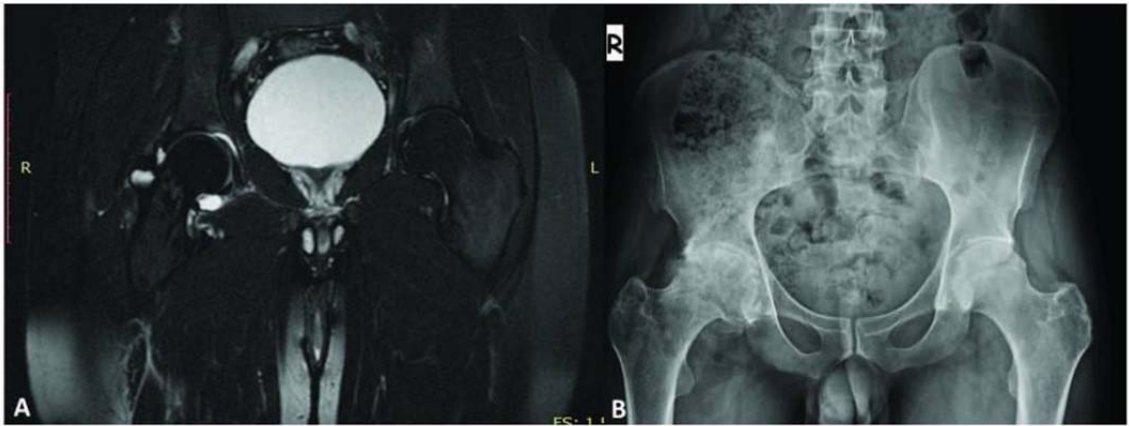
Atak sırasında eklemlerde artrit ve artralji görülebilir. Özellikle atağın ilk iki gününde görülen ve pik yapan bu semptomlar alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutmaya meyillidir ve 24-48 saat sonunda hızlıca düzelir. Eklemlerde ağrı, kızarıklık, şişlik ve ısı artışı ile kendini gösterir ve fizik aktivite ve travma tetikleyici olabilir. Artrit bulguları ile eklemdaki inflamasyonun şiddeti korele değildir ve genelde şiddetli inflamasyona rağmen bulgular daha hafiftir. AAA hastalarında eklem bulguları olan hastalarda amiloidoz riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazı hastalarda uzamış artrit /artralji atakları görülür ve 4 haftaya kadar sürebilir [29] [37] [33].

Nadir vakalar gezici poliartrit ile başvururlar. Semptomların başlangıcından itibaren 24-48 saat içinde pik seviyesine ulaşır ve sonrasında aşamalı olarak semptomlar geriler. Sinoviyal sıvı tipik olarak sterildir ve beyaz küre sayısı mm<sup>3</sup>'te 200 ile >100.000 arasında değişmektedir [39]. AAA'lı hastaların yüzde 5 ila 10'unda özellikle diz ve kalça eklemine etkilenebildiği uzamış artrit görülebilir ve bu durum aylar hatta bazen yıllarca sürebilir. Uzamış artrit eklemda destrüktif karakter sergileyebilir. Çalışmalarda gösterilmiştir ki kalça tutulumu olan hastaların yaklaşık yüzde 30'u total kalça protezi ameliyatı olmaktadır [40] [41].

**Şekil 3**'te AAA'ya bağlı diz eklem tutulumu ve alınmış olan sinoviyal sıvı örneği ve **şekil 4**'te'de ise akut kalça tutulumu ve bunun kronik destrüktif halini gösteren radyolojik görüntüler gösterilmektedir [25]



Şekil 3 AAA'da eklem tutulumu ve sinoviyal sıvı örneği (A) Akut diz artrit, (B) her iki dizde kronik deformite yapan artrit, (C) steril inflamatuvar efüzyonu gösteren eklem aspiratı



Şekil 4 AAA artritinde radyolojik görüntüleme. (A) Akut sağ kalça artrit, (B) aynı eklem uzun dönemde kalıcı destrüksiyonu

### 2.5.5 Erizipel benzeri döküntü

Erizipel benzeri döküntü AAA'lı hastaların %12-40'ında rapor edilmiştir. Lezyonlar tipik olarak 10-35 cm<sup>2</sup> alana sahip olup alt bacakta, ayak bileğinde veya ayağın dorsal yüzünde eritematoz hassas ve kabarık bir lezyon olarak kendini gösterir. Lezyonlarda ağrı ve hassasiyetten bağımsız olarak ısı artışı görülebilir. Erizipel benzeri döküntüler

çocuklarda AAA'nin tek bulgusu olabilir ve enfektif erizipel veya sellülit olarak tanımlanarak yanlış tanıya sebep olabilir [42] [43]. Atak sırasında miyaljisi ve erizipel benzeri döküntüsü olan AAA'lı çocuklar ataksız dönemde, AFR yüksekliğinin de desteklediği şekilde, subklinik inflamasyon yönünden artmış riske sahiptirler [44]. **Şekil-5**'te erizipel benzeri döküntü (A) ve 3 gün sonrasında spontan rezolüsyon (B) gösterilmektedir.

### **2.5.6 Akut perikardit**

AAA'da normal popülasyona göre akut perikardit sıklığı 11 kat artmıştır ancak buna rağmen AAA'lı hastalarda bile çok nadir olan semptomatik perikarditin görülme sıklığı %1'den daha azdır. Perikarditin klinik özellikleri; keskin, plöritik, oturmakla ve öne eğilmekle azalan göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, nefes darlığı ve elektrokardiyogramda yaygın ST segment yükselmesi olarak sıralanabilir. Dört ila beş gün süren atakların süresi AAA hastalığı olmayan popülasyon ile benzerdir ve genellikle tekrarlayan perikardit atakları konstrüktif perikardite neden olmaz [28] [45]. **Şekil-6/B**'de göğüs röntgeninde perikardiyal sıvıya bağlı kardiyak silüette geçici büyüme ve **şekil-6/C** de ise bu tablonun anakinra ile tedavisi sonrası görünümü gösterilmektedir [25].

### Erysipelas-like skin lesion



Erysipelas-like erythema (A) and, following three days, a full spontaneous recovery (B).

Courtesy of Eldad Ben-Chetrit, MD.

UpToDate®

**Şekil 5** Erizipel benzeri döküntü. (A)Erizipel benzeri döküntü ve (B) 3 gün sonrasında spontan rezolüsyon



**Şekil 6** (A) Multiple abdominal cerrahiye bağlı skar izleri, (B) masif perikardiyal efüzyonu gösteren göğüs röntgeni, (C) masif efüzyonun anakinra ile tedavisi sonrası göğüs röntgenindeki görünümü

### **2.5.7 Akut skrotum**

Akut skrotal şişme ve orşite bağlı hassasiyet AAA'nın nadir bir başvuru şeklidir. AAA'lı çocuklarda akut skrotum tek taraflı ağrı ve skrotal şişme ile karakterizedir. Testisler ve epididim normal bulunurken peritonun bir uzantısı olan tunica vaginaliste kalınlaşma ve hiperemi görülür. Cerrahi girişim gerektirmeyen akut skrotal şişme testiküler torsiyondan ayırt edilmelidir [46] [47].

### **2.5.8 Başağrısı ve aseptik menenjit**

Hafif orta şiddette baş ağrısı AAA ataklarına eşlik edebilir. Tekrarlayan aseptik menenjit şeklindeki şiddetli baş ağrıları AAA'da rapor edilmiştir ancak bunun AAA'nın bir klinik bulgusu olup olmadığı hala belirsizdir [48].

### **2.5.9 Kas semptomları**

AAA hastalarında; egzersiz ile ilişkili kas ağrısı, fibromiyaljiye bağlı kas ağrısı, tedaviye bağlı kas ağrısı, uzamış febril miyalji ve atak sırasında gelişen kas ağrıları şeklinde görülmektedir [49] [50]. AAA'da görülen uzamış febril miyalji nöbetleri genellikle alt ekstremiteleri tutar ve sekiz haftaya kadar uzayabilir [51].

AAA'lı hastalarda tipik bir bulgu olan egzersize bağlı miyalji alt ekstremiteleri etkiler ve 48-72 saat sürer. İstirahat ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlarla gerileyen bu klinik durum kolşisin tedavisine yanıt vermez [52] [50].

Uzamış febril miyaljili hastalarda serum kreatin kinaz seviyeleri ve elektromiyogram normaldir ancak bu hastalarda eritrosit sedimentasyon hızları yüksektir. Uzamış febril miyalji, AAA hastalığının şiddeti ve M694V mutasyonunun homozigotluğu ile ilişkilidir. Uzamış febril miyaljinin AAA'nın vaskülitik manifestasyonu olduğu düşünülmüş ancak alınan kas biyopsilerinin hiçbirinde vaskülit lehine bulgu gösterilememiş [53].

AAA tedavisinde kullanılan kolşisin etken maddesine bağlı miyopati görülebilmektedir. Kolşisine bağlı miyopatide kreatin kinaz seviyelerinde görülen yükselmeye proksimal kaslarda güç kaybı, elektromiyogramda ve kas biyopsisinde

miyopati lehine bulgular eşlik edebilir [54]. İlacın kesilmesi ile birlikte yaklaşık 1 aylık bir sürede bulgular gerilemektedir [55].

### **2.5.10 Döküntü ve oral ülser**

Avrupa ve Japonya’da yapılan çalışmalarda deri döküntüsü ve oral ülser rapor edilmiştir. Bunlar AAA’nın tipik bulguları olmamakla beraber muhtemelen tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili peiyodik sendrom (TRAPS), cryopyrin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) ve mevalonat kinaz eksikliği (MKD) gibi diğer otoinflamatuvar hastalıkları olup yanlılıkla AAA tanısı alan hastalarda görülmüştür. Çok nadir de olsa atipik AAA hastalarında deri döküntüsünün olabileceği gösterilmiştir [56] [13] [48].

## **2.6 Uzun Dönem Komplikasyonlar**

### **2.6.1 Sekonder amiloidoz**

Sekonder amiloidoz AAA’nın çok önemli bir komplikasyonudur ve AAA’lı hastalardaki majör mortalitenin nedenidir. Amiloidoz böbrek, dalak, karaciğer ve gastro-intestinal sistemde olabilir. Renal amiloidozu olan hastalarda aşikar nefrotik sendrom veya aşamalı olarak gelişen son dönem böbrek yetmezliği gelişebildiği gibi bu hastalar asemptomatik proteinüri ile de başvurabilirler. Son dönem böbrek yetmezliği proteinüri başladıktan sonraki 2 ila 13 yıl sonrasında gelişebilir [35] [57] [58].

Bazı hastalarda AAA hastalığına bağlı atakların şiddeti ile amiloidozun derecesi arasında zayıf ilişki olduğu gösterilmiştir. Amiloid birikimine yalnız başına sistemik inflamasyona bağlı yan ürünler mi neden olmakta yoksa altta yatan genetik defektin buna etkisi var mı hala belirsizliğini korumaktadır. Kolşisinin tedavide kullanılmasından önceki dönemde kırk yaş ve üzerindeki hastalarda amiloidoz insidansı yüzde 60-75 olarak gösterilmiştir [59].

Kolşisinin tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra amiloidoz insidansı önemli derecede azalmış olmasına rağmen kolşisine ulaşımın zor olduğu bölgelerde

amiloidoz hala önemli bir komplikasyon olarak görülmektedir. Bununla birlikte Türk ve Kuzey Afrika kökenli olanlarda amiloidoz riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Amiloidoz gelişmiş olan bazı hastalarda AAA atağına rastlanmaz iken bu hastaların aile hikayesinin pozitif olduğu görülmektedir [60]. Türkiye’de geniş popülasyonlarda yapılan iki çalışmada amiloidoz insidansı sırasıyla % 12,9 [33] ve % 8,6 [61] olarak bulunmuştur.

Hastanın hangi toplumda yaşadığı, erkek cinsiyet olması ve aile öyküsünün olması AAA’lı hastalarda amiloidoz açısından risk faktörlerini oluşturmaktadır [62].

Proteinürisi olan AAA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalardan yapılan böbrek biyopsilerinin sonucunda sadece % 60’ında sonuç amiloidoz olarak gelmiş. Diğer hastalarda ise proteinürinin sebebi olarak farklı böbrek hastalıkları rapor edilmiş. Bu nedenle 500 mg/gün üzerinde proteinürisi olan AAA hastalarında amiloidozu kesinleştirmek veya dışlamak için böbrek biyopsisi yapılması tavsiye edilmektedir [63].

## **2.6.2 İnce barsak obstrüksiyonu**

Tekrarlayan AAA atakları nedeni ile intra abdominal adhezyonlar ve ince barsak obstrüksiyonları gelişebilir. AAA ataklarının kolşisin gibi bir tedavi ile kontrol altına alınması peritonda meydana gelen adhezyonları ve ince barsak tıkanıklıklarını önlemede çok etkilidir [64] [65].

## **2.7 Laboratuvar Bulguları**

Hastalığın tanısında kullanılan hastalığa özel bir test yoktur. Atak dönemlerinde daha sık olmak üzere hastalığın sebep olduğu inflamasyona sekonder akut faz reaktanlarında (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve fibrinojen gibi) yükselme sıklıkla görülür. Hastaların ataklı olmadığı dönemde serum lipoprotein (a) ve homosistein düzeyleri normalin üzerinde bulunmuştur [52] [66] [10] [67].

AAA tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada ataklı ve ataksız dönemde akut faz reaktanlarının ne şekilde değiştiği raporlanmıştır. Buna göre ataklı olan tüm hastalarda

yükselen markerın sadece C-reaktif protein olduğu tespit edilmiştir. Ataklı ve ataksız dönemde akut faz reaktanlarının yükselme oranları **tablo-4**'te verilmiştir [66].

**Tablo 4** Akut faz reaktanlarının ataklı ve ataksız dönemde artış yüzdeleri

Akut Faz Reaktanı	Ataklı dönem (%)	Ataksız dönem(%)
C-reaktif Protein	100	34
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	88	52
Fibrinojen	63	4
Beyaz Küre Sayısı	50	13

## 2.8 Tanı

Tekrarlayan ateş ve karın ağrısı, seröz zarların inflamasyonu, etnik köken, tekrarlı abdominal cerrahi geçmişi, erizipel benzeri döküntü, kolşisine yanıt, AAA aile öyküsü gibi durumları olan hastalarda AAA'dan şüphelenmek gerekir. Bu hastalarda diğer periyodik ateş ile seyreden hastalıkların dışlanması ile tanı konulur [68].

AAA tanısında bazı sınıflama kriterleri tanımlanmıştır. Bunlardan ise en sık kullanılanlar Livneh kriterleri (**tablo-6**) ve Tel Hashomer (**tablo-5**) kriterleridir. Ayrıca Livneh kriterlerinin Tel Hashomer kriterleri ile tutarlı olduğu gösterilmiştir [50].

Hastalığa özgü laboratuvar testi olmadığından tanı açısından sadece destekleyici rol oynamaktadır. Akut faz reaktanlarında artış en önemli laboratuvar testleridir. Atak sırasında geçici hematüri, proteinüri ve gaitada gizli kan görülebilir. Yapılan çalışmada AAA tanısını desteklemede en önemli testlerin C-reaktif protein ve serum Amiloid A olduğu gösterilmiştir [69].

Hastalığın tanısı için kullanılan iki sınıflama kriterlerinde de genetik analiz bulunmamaktadır. Genetik analiz hastalığın tipik özelliklerini göstermeyen şüpheli durumlarda tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır. Örneğin hastalığın sık görüldüğü etnik gruplardan olmayan, geç başlangıçlı veya belirsiz aile hikayesi olanlarda genetik analiz tanıyı desteklemek amacı ile ek bir tetkik olarak kullanılmaya uygundur [70].

Tel Hashomer kriterlerinden uyarlanarak ortaya konan Livneh kriterlerinin hastalığın tanısını koymada sensitivitesinin ve spesifitesinin % 95'in üzerinde olduğu gösterilmiştir [71]. 2009 yılında AAA tanısı için Türk pediatrik kriterleri tanımlanmış ve aile hikayesi, ateşin klinik karakteri, artrit, karın ve göğüs ağrısı dahil edilmiştir. İki veya daha fazla kriteri karşılayan çocuk hastalarda AAA tanısı % 86,5 sensitivite ve % 93,6 spesifite ile konulabilmektedir [72].

Klinisyenin AAA konusunda tecrübe eksikliği veya atipik ya da silik semptomlu AAA hastalarında tanı koymak zordur ve tanıda gecikme yaşanmaktadır. MEFV geninin moleküler olarak klonlanabilmesi özellikle atipik hastalarda ve fenotip 2 hastalarda tanıda kullanılabilmesinin önünü açmıştır. Eurofever/PRINTO grubu genetik test ile beraber 24-72 saatte sonlanan atak, artrit, karın ve göğüs ağrısı gibi klinik semptomları da içeren bir sınıflandırma kriteri yayınlamıştır [73].

Endemik olmayan bölgelerde AAA tanısını desteklemek ya da teyit etmek maksadı ile genetik testlerin kullanılması önerildiği gibi bu genetik testler kolşisin cevabı, hastalık şiddeti ve uzun dönem prognoz açısından da kıymetli bilgiler verebilmektedir [74] [75].

**Tablo 5** Tel Hashomer tanı kriterleri

<b>Major Kriterler</b>	<b>Minör Kriterler</b>
Tekrarlayan febril ataklar ile beraber serözit (sinovit, peritonit)	Tekrarlı febril ataklar
AA amiloidoz (predispozan hastalık yokken)	Erizipel benzeri eritem
Kolşisin tedavisine yanıt	Birinci derece akrabada AAA olması
<b>Tanı:</b> 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter olması	
<b>Olası tanı:</b> 1 major + 1 minör kriter	

**Tablo 6** Livneh Kriterleri

<b>Major Kriterler</b>
<b>Tipik ataklar</b>
1.Peritonit (jeneralize)
2.Plövrit (unilateral) veya perikardir
3.Monoartrit (diz, kalça, bilek)
4.Ateş (tek başına)
<b>Minör Kriterler</b>
1-3 Bir ya da daha fazla organın etkilendiği <b>inkomplet atak</b>
1. Abdomen
2. Göğüs
3. Eklem
4.Egzersize bağlı bacak ağrısı
5.Kolşisine anlamlı yanıt
<b>Destekleyici Kriterler</b>
1.AAA aile hikayesi
2.Etnik köken
3.20 yaş altı başlangıç
4-7 Atak özellikleri
4. Şiddetli, yatak istirahati gereken
5. Spontan remisyon
6. Semptomsuz dönem
7. Bir ya da daha fazla anormal test sonucu (beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid a ve/veya fibrinojen) olan geçici inflamatuvar cevap
8.Epizodik proteinüri/hematüri
9.Apendektomi veya negatif abdominal laparotomi
10.Ebeveynlerde akrabalık
<b>Tamı : 2 major kriter ya da 1 major ve 1 minör kriter</b>

MEFV geninde tespit edilen iki patojenik mutasyon varlığı AAA tanısını desteklemektedir. Genetik testler eskiye nazaran günümüzde çok daha fazla kullanılsa da yararını sınırlayan bazı durumlar mevcuttur. Orta Doğu toplumlarında AAA klinik kriterlerini karşılayan hastaların yaklaşık üçte birinde sadece tek bir tanımlanabilir mutasyon gösterilmiştir. Dahası AAA hastalığının klinik kriterlerini karşılayan hastaların % 10-20 sinde herhangi bir mutasyon gösterilememiştir [76] [77] [78] [79].

Tartışmasız olarak AAA hastalığının tanısında en değerli kısım, hastanın detaylı semptom analizini, tıbbi geçmişini, etnik kökenini ve aile hikayesini içeren tam bir hasta hikayesidir. Her ne kadar genetik testler de artık kullanılabilir olsa da tek başına tanı koydurmamaktadır ve hastanın klinik bulguları ile birlikte dikkatlice değerlendirilmelidir. Eğer hem genetik test hem de klinik bulgular hastalığın tanısını koymada yetersiz kalıyor ve mevcut klinik durum başka bir hastalık ile de açıklanamıyor ise o zaman hastaya 3-6 ay süresince kolşisin verilerek tedavi denemesi ile tanıya ulaşılmaya çalışılabilir ancak bilinmelidir ki bu yöntemin sensitivitesi % 90 civarı olsa da spesifitesi % 15'dir ve yüksek yanlış pozitiflik ile birlikte [80].

## 2.9 Ayırıcı Tanı

AAA özellikle peritonite bağlı akut karın ağrısı nedeni ile akut batın nedenleri ve diğer renal kolik, pelvik inflamatuvar hastalık gibi peritonu tutabilen hastalıklar ile sık karışmaktadır. AAA'ya benzer şekilde tekrarlayıcı, epizodik ateş, karın ağrısı ve peritonit gibi semptomlar ile giden ailesel periyodik ateş sendromları (**tablo-8**) AAA ile ayırıcı tanıya girmektedir. Çeşitli yaş gruplarında farklı formlarda prezente olabilen AAA çocukluk çağındaki bir hastada sadece eklem tutulumu ile kendini gösterebilir ve bu sayede çocukluk çağı artrit nedenleri ile de karışabilir (akut eklem romatizması, juvenil idyopatik artrit) [81] [82].

Ciddi karın ağrısı yapabilen ve AAA ile ayırıcı tanıya giren diğer bir hastalık grubu vaskülitlerdir. Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, Henoch schonlein purpurası gibi durumlar ciddi karın ağrısı yaparak AAA ile karışabilir. Artrit, serözit ve ateş otoimmün hastalıklarda görülebilen ortak bulgulardır bu nedenle tutulum tipine bağlı olarak bazı otoimmün hastalıklar AAA ile karışabilir. Sistemik lupus eritomatozus

(SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi sistemik otoimmün hastalıklar ateş, artrit ve serözit yaparak AAA ile karışabilir [52].

AAA ile ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken ailesel periyodik ateş sendromları'nın özellikleri **tablo-7'**de [83] , AAA ile karışabilen ve kolşisin tedavisine yanıtız AAA hastalarında akla gelmesi gereken alternatif bazı hastalıklar ise **tablo-8** de verilmiştir [25].

**Tablo 7** Ailesel periyodik ateş sendromları

	<b>FMF</b>	<b>TRAPS</b>	<b>FCU/MWS</b>	<b>PFAPA</b>	<b>HIDS</b>
<b>Başlangıç yaşı</b>	çocukluk	değişken	Neonatal/bebeklik	Okul öncesi	bebeklik
<b>Sorumlu gen</b>	MEFV	TNFRSF1A	Pyrin	bilinmiyor	MVK
<b>Kalıtım</b>	OR	OD	OD	bilinmiyor	OR
<b>Atak süresi</b>	12-72 saat	Günler-haftalar	24 saatten az	3-6 gün	3-5 gün
<b>Ataksız dönem</b>	haftalar-aylar	haftalar-aylar	Değişken	3-6 hafta	haftalar-aylar
<b>Cilt döküntüsü</b>	erizipel benzeri	++ (gezici)	++ (ürtiker)		++ (değişken)
<b>Mukozal tutulum</b>				Aftöz ülserler, farenjit	Aftöz ülserler
<b>Eklem tutulumu</b>	monoartrit	artralji	artralji	artralji	Artralji, oligoartrit
<b>Peritonit</b>	++	+			
<b>Plörit</b>	++	++		+	
<b>Karın ağrısı</b>	+	+		++	+
<b>Lenfadenopati</b>		+		++	++
<b>Amiloidoz</b>	+	+	+ / ++		
<b>Destekleyici bulgu</b>	kolşisine yanıtı olması	serum soluble TNFRSF1A			Serum Ig D ve Ig A yüksekliği
PFAPA: periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis, HIDS: hyper Ig D syndrom, TRAPS: Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome, FMF: familial mediterranean fever, FCU/MWS: familial cold urticaria/muckle-wells syndrome, TNFRSF1A: TNF receptor superfamily member 1A gene					

**Tablo 8** AAA ayırıcı tanısı

<b>Mevalonat kinaz eksikliği (MKD)</b>	<b>İnflamatuvar barsak hastalığı</b>
TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)	Porfiriya
Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, ve adenopati (PFAPA)	Median arkuat ligament sendromu
Hereditör anjiyoödem	İntestinal adhezyon
Fabry hastalığı	Adrenal yetmezlik
Siklik nötropeni	Kronik rekürren enfeksiyonlar
Yao sendromu	Mezotelyoma

## **2.10 Tedavi**

AAA hastalığında tedavinin primer amacı hastalığın aktivitesini azaltmak ve majör mortalite ve morbiditeye sebep olan komplikasyonlarını önleyerek hastanın yaşam konforunu maksimum düzeye çıkarmaktır. AAA hastalarında hastalığın tipi ve atakların şiddetleri büyük farklılık gösterdiğinden tedavinin hastaya göre bireyselleştirilmesi konusu önem arz etmektedir. Hastalığın tedavisinde en önemli adımlar atakların şiddetini ve süresini azaltmak, ataksız dönemi yani ataklar arası süreyi mümkün olduğu kadar uzatmaktır ve bununla birlikte kronik ve sublinik inflamasyonu mümkün olan en az düzeye indirerek özellikle AA amiloidoz gibi uzun dönem komplikasyonların önüne geçmektir. AAA hastalığının tedavisini atak ve AA amiloidoz proflaksisi, akut atakların tedavisi, komorbid durumlar ve komplikasyonların tedavisi şeklinde özetleyebiliriz [84].

Kolşisin proflaksisinin AAA ataklarının şiddetini azalttığı ve sonrasında amiloidoz gelişimini önlediğine dair önemli bulgular ortaya çıkmadan öncesinde AAA'lı hastaların yaklaşık yarısı amiloidoz nedeni ile ölmekteydi. Düzenli kolşisin tedavisi alan hastalarda, ataklar tam olarak kontrol altına alınamasa da uzun dönemde amiloidoz riski %1'den daha azdır [35] [85].

### **2.10.1 Kolşisin tedavisi**

Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmeyen kolşisin, mikrotubul polimerizasyonu, adhezyon molekülleri, nötrofil kemotaksisi ve NLRP3 (Nacht Leucine-rich repeat

Protein 3) inflamazomu üzerinde inhibitör etkileri olan ve yüzyıllardır gut tedavisinde kullanılan eski bir ilaçtır [86]. Nötrofillerde P glikoprotein efflux pompası olmadığından kolşisinin bu hücrelerde birikerek öncelikle nötrofiller üzerinden etkisini gösterdiği düşünülmektedir [87]. Kolşisinin biyo yararlanımı 24% ile 88% arasında değişmekle beraber yarılanma ömrü 20-40 saattir ve karaciğer ve böbrek yetmezliğinde bu süreler uzamaktadır [86]. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve özellikle GFR'si 25 ml/dk'nın altında olanlarda kolşisinin yarılanma süresi uzar ve kolşisin birikimine bağlı toksisite gelişebilir [88]. Terapötik indeksi dar olan kolşisinin klinik olarak efektif etki gösterdiği dozlarda genellikle serum konsantrasyonu 7 ng/mL'nin altındadır bununla birlikte serum konsantrasyonu 10 ng/mL'nin üzerine çıktığında multiple organ yetmezliği ve ölüm gibi ciddi toksisite bulguları gelişebilir [89]. Hastalarda atakları ve amiloidozu önlemede en uygun oral doz 1-1,5 mg/gün olsa da [90] yetersiz yanıt olduğu düşünülen hastalarda günlük en fazla 2,5-3 mg dozlara çıkılabilir [90] [91] [92]. Amiloidoz riski yüksek olan hastalarda günlük 1,5 mg'dan daha fazla kolşisin kullanılabilir ancak böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarını dikkatli yapmak gerekir [93]. Kolşisinin amiloidozun ilerlemesini durdurduğu hatta amiloidozu geriletmediği bilindiğinden dolayı, AAA hastalarında amiloidoz gelişmişse dahi kolşisin kullanımına mümkün olan en yüksek dozda devam etmek gerekir [94]. Amiloidoza bağlı son evre renal yetmezlik gelişmiş hastalarda renal nakilden sonra dahi kolşisin kullanımına devam etmeleri önerilmektedir ve bu hastalar ile amiloidoz ilişkisiz renal nakilli hastalar karşılaştırıldığında uzun dönemde sonuçları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır [95] [96].

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri arasında diyare, transaminaz yüksekliği, lökopeni ve nöromuskuler toksisite sayılabilir. Kolşisin P glikoprotein, tubulin ve CYP3A4 proteinleri ile yüksek oranda etkileştiği için bu proteinlerin substratı olan klaritromisin, siklosporin, lipid düşürücü ilaçlar ve greyfurt ile birlikte kolşisin kullanımı sonucu toksik etkiler ortaya çıkabilir. Çoğunlukla güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiş olan kolşisin gebelik ve emzirme dönemlerinde güvenle kullanılabilir ve AAA hastalarında kalıcı olarak kolşisini kesmeyi zorunlu kılan durumların ortaya çıkma oranı %2'den daha azdır. Yapılan bir çalışmada hastalara kolşisini bıraktıran durumların diyare, transaminaz yüksekliği, lökopeni, renal yetmezlik ve miyopati olduğu gösterilmiş [25].

Uzun dönem 1-2 mg/gün dozunda kullanılan kolşisin tedavisi sonucunda hastalarda tam yanıt oranının %64 ve kısmi yanıt oranının ise %34 olduğu görülmüştür. Bununla birlikte hastaların %5-10'unda ise kolşisine yanıt alınamamış ve hastalık kontrolü için farklı tedavilere geçilmek zorunda kalınmıştır [97].

Atak sırasında seroziti ve ateşi olan ve tek heterozigot varyant olan hastaların daha düşük doz kolşisin ihtiyacı olduğu saptanmış iken, şiddetli hastalığı olanlar, kasiskelet sistemi ve cilt tutulumu olanlar, M694V homozigot ya da biallelik ekzon 10 varyant olanların kolşisine yanıt vermeme ihtimalinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [98].

Çoğu klinisyenin ortak görüşü kolşisinin AAA hastalarında ömür boyu kullanımından yanadır [99].

### **2.10.2 Anti IL-1 ilaçlar**

Artmış IL-1 düzeyleri inflamasyon ile ilişkilidir. AAA hastalarında da artmış IL-1 düzeyleri inflamasyon ve hastalık seyri açısından önemli bir durumdur. Bu nedenle AAA'lı hastalarda tedavi amacı ile IL-1 in hedeflenmesi amaçlanmıştır. AAA'lı hastalarda üç farklı IL-1 reseptör antagonisti tedavide kullanılmaktadır. Anakinra IL-1 reseptör antagonisinin glikolize edilmemiş rekombinant bir insan analogudur. Riloncept ise tip 1 IL-1 reseptörü ile IL-1 reseptör aksesuar proteininin ekstrasellüler komponentlerini içeren bir füzyon proteinidir. Kanakinumab spesifik olarak IL-1 beta'ya karşı etki gösteren ve IgG1 sınıfından bir insan monoklonal antikorudur [100].

### **2.10.3 Anti TNF ilaçlar**

Gang ve ark. soluble TNF reseptör füzyon protein p55 ve p75'in AAA atağı sırasında yükseldiğini bulmuşlardır. Daha sonra ise MEVF geninin TNF-a tarafından upregüle edildiği bulunmuştur. Lanchman ve ark. bir vakada uzamış artrit in infliksimab tedavisine olumlu yanıt verdiğini. Sakallıoğlu ve ark. ise kolşisin, metotreksat ve steroide dirençli bir pediatrik hastanın etanercept ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini, Ozgocmen ve ark. ise AAA'lı 3 hastada adalimumabın başarılı bir şekilde uygulandığını raporlamışlardır.

#### **2.10.4 Anti IL-6 ilaçlar**

Yılmaz ve ark. yaptıkları bir çalışmada AAA'lı hastalarda bir IL-6 reseptör blokörü olan tosilizumabın başarılı bir şekilde uygulandığını raporlamışlardır. Bu çalışmada yer alan ve AAA'ya sekonder AA amiloidoz gelişmiş olan 11 hastanın 10'unda ilacın kullanıldığı süre boyunca atak gelişmemiştir. Tedavi sonrasında 8 hastada proteinüride azalma görülmüştür ancak hastaların hiçbirinde amiloidozun azaldığı biyopsi ile gösterilememiştir [101].



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Tasarımı**

Çalışmamız için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmış ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde takipli olan AAA tanılı hastalardır. Romatoloji polikliniğine rutin kontrol amacı ile başvuran hastalar arasından seçilen çalışma hastalarımızın, yine rutin kontrol amacı ile poliklinikte istenen rutin laboratuvar tetkik sonuçları ile yapılan bu çalışmamızda hastaların bu verileri retrospektif olarak arşivden taranarak elde edilmiştir.

#### **3.2 Hasta seçimi**

Çalışmamızda; AAA tanısı almış ve rutin muayene amacı ile 2018 yılı ocak ayı ile 2022 yılı mayıs ayı arasındaki tarihte Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğine başvuran hastaların arşiv taraması yapıldı . Bu hastalar arasından YİK kullanırken, dışlama kriterlerinden hiç birini karşılamayan ve CRP yüksekliği tespit edilip subklinik inflamasyonu olan ve daha sonrasında YDK tedavisine geçilen hastalar seçilmiştir. Bu kriterlerini karşılayan 24 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.Çalışmaya dahil edilen hastaların YİK kullanırken (YDK öncesi) ve YDK sonrası 6 adet inflamatuvar belirteç kıyaslanmıştır. Bu inflamatuvar belirteçler rutin tetkik sonuçlarından elde edilmiştir. Çalışmamızda YDK öncesi ve sonrası kıyaslanan inflamatuvar belirteçler ;

- 1- CRP
- 2- ESH
- 3- NLO

4- PLO

5- SII

6- IG

### **3.3 Hasta Dışlama Kriterleri**

1- AAA atağı

2- Aktif enfeksiyon

3- Otoimmün hastalıklar

4- İnflamatuvar hastalıklar (AAA dışı )

5- CRP baskılayıcı Kolşisin harici antiinflamatuvar ajan kullanıyor olmak

6- Aktif Malignite

### **3.4 İstatistiksel Yöntem**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın yaş ortalaması  $34.0 \pm 11.8$  olup bu hastalardan 17'si (% 70.8) erkek ve 7'si (% 29.2) kadın cinsiyete sahipti. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları ile YDK öncesi laboratuvar değerleri **tablo-9'**da verilmiştir

**Tablo 9** Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı ile YDK öncesi laboratuvar değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	19.0 - 70.0	30.5	34.0 ± 11.8
Cinsiyet			
Kadın			17 70.8%
Erkek			7 29.2%
<b><i>İşlem Öncesi</i></b>			
BK	4.0 - 18.0	7.0	8.0 ± 3.1
NEU	0.8 - 12.8	4.5	4.9 ± 2.6
LY	1.2 - 3.8	2.0	2.2 ± 0.7
PLT	203.0 - 361.0	266.0	271.5 ± 43.1
IG	0.01 - 0.16	0.03	0.04 ± 0.03
NLO	0.27 - 8.05	2.22	2.53 ± 1.74
PLO	72.6 - 236.2	131.0	134.4 ± 40.2
SII	85.9 - 2206.2	566.3	680.9 ± 477.7
CRP	5.3 - 41.1	14.4	15.7 ± 9.2
ESH	2.0 - 58.0	15.0	18.5 ± 14.4

YDK sonrası CRP değeri YDK öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $9.6 \pm 10.3$  ve  $15.7 \pm 9.2$  [ $p < 0.05$ ]) düşüş göstermiştir.

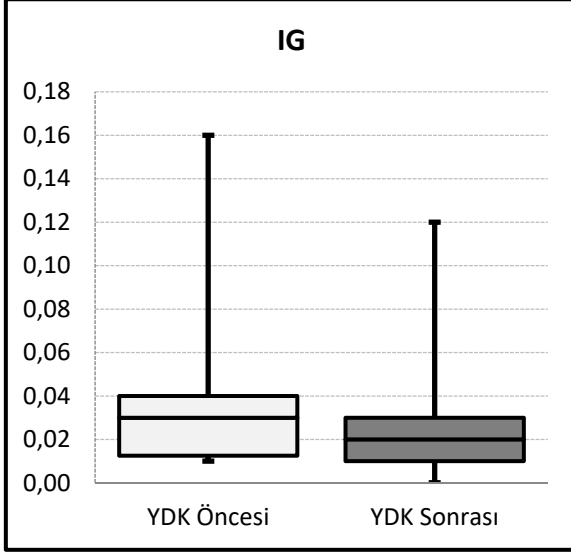
YDK sonrası IG değeri YDK öncesine göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. YDK sonrası NLO değeri YDK öncesine göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. YDK sonrası PLO değeri YDK öncesine göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. YDK sonrası SII değeri YDK öncesine göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. YDK sonrası ESH değeri YDK öncesine göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. (**Tablo-10**)

**Tablo 10** YDK öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

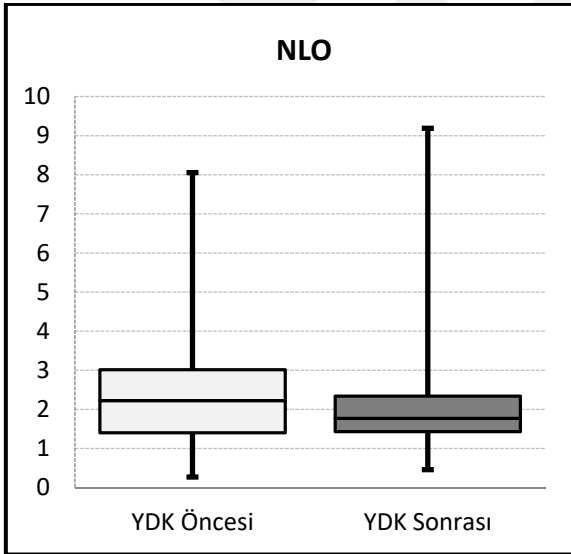
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p
<b>BK</b>				
YDK Öncesi	4.0 - 18.0	7.0	8.0 ± 3.1	0.786 <sup>w</sup>
YDK Sonrası	4.0 - 12.3	6.8	7.3 ± 2.2	
<b>NEU</b>				
YDK Öncesi	0.8 - 12.8	4.5	4.9 ± 2.6	0.627 <sup>w</sup>
YDK Sonrası	1.3 - 8.4	4.0	4.2 ± 1.8	
<b>LY</b>				
YDK Öncesi	1.2 - 3.8	2.0	2.2 ± 0.7	0.732 <sup>w</sup>
YDK Sonrası	0.9 - 4.1	2.1	2.3 ± 0.8	
<b>PLT</b>				
YDK Öncesi	203.0 - 361.0	266.0	271.5 ± 43.1	0.089 <sup>E</sup>
YDK Sonrası	149.0 - 362.0	261.5	259.6 ± 51.3	
<b>IG</b>				
YDK Öncesi	0.010 - 0.160	0.030	0.035 ± 0.033	0.460 <sup>w</sup>
YDK Sonrası	0.000 - 0.120	0.020	0.030 ± 0.029	
<b>NLO</b>				
YDK Öncesi	0.3 - 8.1	2.2	2.5 ± 1.7	0.376 <sup>w</sup>
YDK Sonrası	0.5 - 9.2	1.8	2.1 ± 1.6	
<b>PLO</b>				
YDK Öncesi	72.6 - 236.2	131.0	134.4 ± 40.2	0.201 <sup>E</sup>
YDK Sonrası	77.0 - 235.2	114.7	121.2 ± 39.7	
<b>SII</b>				
YDK Öncesi	85.9 - 2206.2	566.3	680.9 ± 477.7	0.230 <sup>w</sup>
YDK Sonrası	130.6 - 1966.0	442.8	525.0 ± 366.0	
<b>CRP</b>				
YDK Öncesi	5.3 - 41.1	14.4	15.7 ± 9.2	<b>0.040</b> <sup>w</sup>
YDK Sonrası	1.6 - 46.6	6.0	9.6 ± 10.3	
<b>ESH</b>				
YDK Öncesi	2.0 - 58.0	15.0	18.5 ± 14.4	0.103 <sup>w</sup>
YDK Sonrası	2.0 - 41.0	12.0	15.8 ± 12.1	

<sup>w</sup> Wilcoxon test / <sup>E</sup> Eşleştirilmiş örneklem t test

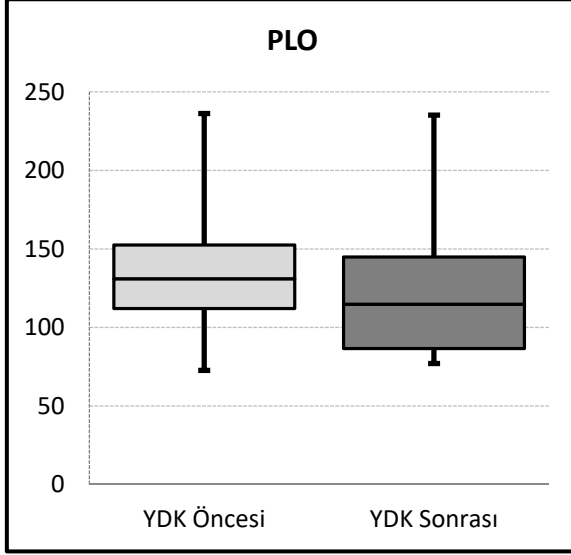
Çalışmada kullanılan inflamatuvar belirteçlerin YDK öncesi ve sonrası değişim grafikleri aşağıda verilmiştir (şekil-7,8,9,10,11,12)



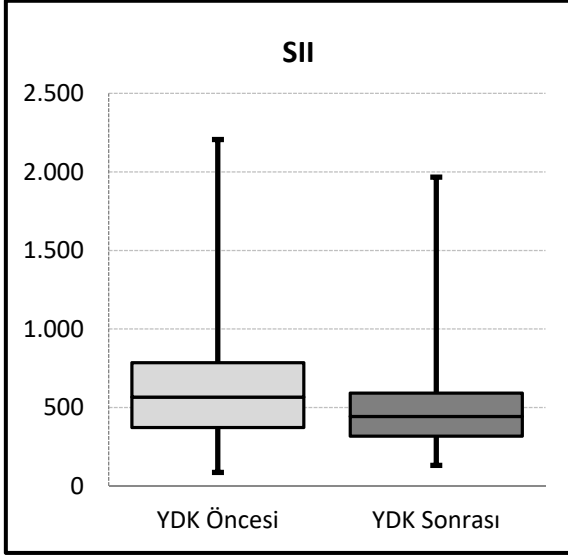
Şekil 7 YDK öncesi ve sonrası IG değişim grafiği



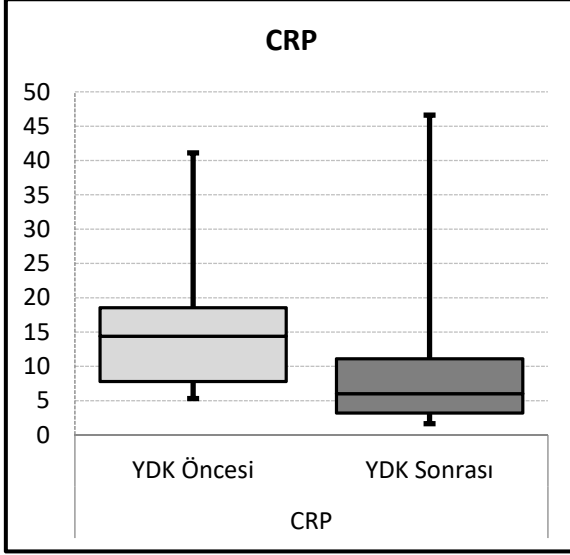
Şekil 8 YDK öncesi ve sonrası NLO değişim grafiği



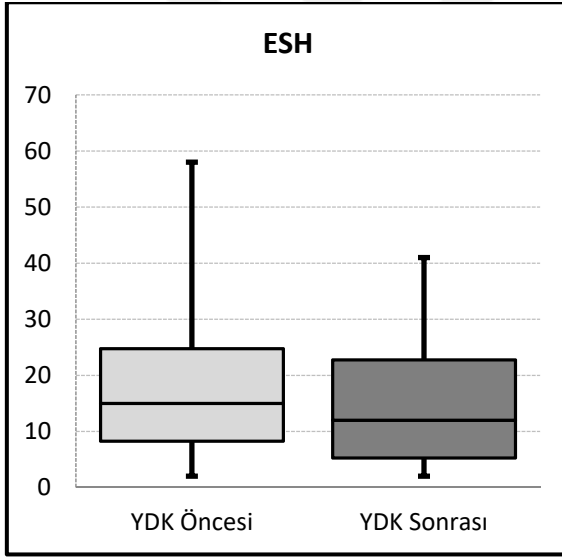
Şekil 9 YDK öncesi ve sonrası PLO değişim grafiği



Şekil 10 YDK öncesi ve sonrası SII değişim grafiği



Şekil 11 YDK öncesi ve sonrası CRP değişim grafiği



Şekil 12 YDK öncesi ve sonrası ESH değişim grafiği

## 5. TARTIŞMA

MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif olarak kalıtılan AAA, kronik inflamasyon ile seyreden ve bunun sonucunda mortalite ve morbiditeye sebep olan önemli komplikasyonların gelişebildiği otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ataksız dönemlerde dahi devam eden subklinik inflamasyon amiloidoza gidişte çok önemli bir rol oynamaktadır ve kolşisin hem atak önleyici tedavide hem de subklinik inflamasyon tedavisinde kullanılan önemli bir ajandır (3,4)

Yaptığımız çalışmamızda, AAA tanısı olup YİK kullanan hastalarda, YDK tedavisine geçilmesi sonrasında CRP,ESH,NLO,PLO,IG ve SII değerlerinin ne şekilde değiştiği araştırılmıştır.

### 5.1 Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofil/Lenfosit oranı, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Akut stres durumunda artmış kortikosteroid cevabı sonucu lenfopeni yaygın görülen bir durumdur. [102] NLO inflamatuvar hastalıklarda sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesidir [103] Uslu ve arkadaşları 94 hasta ile yaptıkları bir çalışmada AAA hastalarında kontrol grubuna göre NLO'nun önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir (Sırasıyla  $2.06 \pm 0.61$  ve  $1.59 \pm 0.42$  ;  $P < 0.0001$ ) [104]

Yazılıtaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 19 pediatrik kolşisin dirençli AAA hastasında kanakinumab tedavisi sonrası NLO'nda anlamlı bir değişim olmadığı gösterilmiştir ( $2.3 \pm 2.4$  vs.  $1.7 \pm 1$  [ $P = 0.523$ ]). [105]

Bizim çalışmamızda da YDK tedavisine geçilen hastalarda NLO'da anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Seçkin ve arkadaşlarının rekürren aftöz stomatit tanılı 60 hasta ile yaptıkları bir çalışmada tanı alan hastalara kolşisin tedavisi başlanmış ve tedavinin 3. ayında inflamasyon belirteçleri karşılaştırılmış. Bu çalışmaya göre hastaların NLO'da kolşisin tedavisi öncesine göre anlamlı düşüş görülmüştür ( $4.48 \pm 1.6$  ve  $3.86 \pm 1.2$  ,  $p < 0.05$  ) [106]

Bu üç çalışma değerlendirildiğinde ilk defa kolşisin başlanan hastalarda NLO'da anlamlı değişim görülür iken mevcut kolşisin tedavisi alırken YDK tedavisine ve kanakinumab tedavisine geçen hastalarda ise NLO'da anlamlı düşüş görülmemiştir. Bu durum kolşisinin tek başına güçlü bir anti-inflamatuar ajan olduğunu göstermektedir. Bununla beraber YDK ve kanakinumabın YİK'e göre anti-inflamatuar katkısının sadece NLO ile değerlendirilemeyeceği gibi hasta sayılarının az olması da bir etken olabilir.

## 5.2 C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Çalışmamızda YDK tedavisi sonrasında öncesine göre ESH' da anlamlı değişim gözlenmez iken, YDK sonrası *CRP değeri* YDK öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $9.6 \pm 10.3$  ve  $15.7 \pm 9.2$  [ $p < 0.05$ ]) düşüş göstermiştir.

Özkaya ve arkadaşlarının 62 pediatrik AAA hastası ile yaptıkları bir çalışmada, AAA tanısı sonrası ilk defa kolşisin başlanan hastalarda ESH ve CRP nin tedavi öncesi dönemle kıyaslandığında tedavi sonrası ataksız dönemde anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. [107]

Yine Yazılıtaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 19 pediatrik kolşisin dirençli AAA hastasında kanakinumab tedavisi sonrası CRP ve ESH düzeylerinde önemli düzeyde azalma saptanmıştır ( $64.6 \pm 33.3$  vs.  $22.9 \pm 19.6$  mm/h [ $P < 0.001$ ],  $66 \pm 41.1$  vs.  $6.4 \pm 5.9$  mg/dL [ $P < 0.001$ ]) [105]

Pecher ve arkadaşlarının kolşisin yanıtızsız olması nedeni ile anakinra tedavisine geçilen 13 tane AAA tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada, anakinra öncesi dönem ile anakinra tedavisi sonrası 3. Ay ve 6. Aydaki değerler karşılaştırıldığında CRP düzeylerinde önemli azalma tespit etmişler ( Anakinra tedavisi öncesi 4.1 mg/dL (0.7–25.8 mg/dL, anakinra tedavisi sonrası 3. Ay 0.7 mg/dL (0–3.1 mg/dL ve anakinra tedavisi sonrası 6. Ay 0.3 mg/dL (0–2.2 mg/dL). [108]

Bu çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde kolşisinin ilk kez başlandığında ESH ve CRP düzeylerini azalttığı, YDK tedavisinin YİK tedavisi sonrasında CRP düzeyinde anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür.

Kolşisin tedavisi sonrasında IL-1 inhibisyonunun ESH ve CRP düzeylerini önemli derecede azalttığı görülmektedir. CRP deki bu anlamlı düşüş YDK' nın subklinik inflamasyon durumunda IL-1 hedefleyen ilaçlar gibi tedavide kullanılabileceğini gösterse de bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

### **5.3 Platelet/Lenfosit Oranı (PLO)**

Platelet lenfosit oranı, platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. PLO'nun, NLO ve diğer hematolojik indekslerle kombinasyon halinde, çeşitli romatizmal hastalıkların aktivitesinin ve ciddiyetinin tanısında ve değerlendirilmesinde, çeşitli komorbiditelerin subklinik bir aşamada erken saptanmasında ve anti-inflamatuar tedavilere yanıtın izlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. [109]

Bizim çalışmamızda, YİK sonrası YDK tedavisine geçilmesi ile PLO'da anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Yazılıtaş ve arkadaşlarının çalışmasında 19 tane kolşisin dirençli AAA hastasında kanakinumab tedavisi sonrası PLO'da önemli düzeyde azalma saptanmıştır ( $150.6 \pm 57.6$  vs.  $125.6 \pm 45.7$ ,  $P = 0.003$ )

Seçkin ve arkadaşlarının rekürren aftöz stomatit tanılı 60 hasta ile yaptıkları çalışmada PLO'da anlamlı değişim gözlenmemiştir ( $122.9 \pm 52.1$  ve  $117.9 \pm 44.9$   $p > 0.05$ ). [106]

### **5.4 Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi ( SII Index)**

Sistemik immün inflamasyon indeksi ( SII ), platelet sayısı ve NLO baz alınarak hesaplanır (platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı ve hastalarda inflamatuvar ve immün süreçler hakkında eş zamanlı değerlendirmeye olanak tanır. Özellikle kanser hastalarında yüksek SII kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. [110]

SII ile alakalı çalışmalar kanser ve koroner arter hastalığı gibi durumlar üzerine yoğunlaşmıştır. Romatolojik hastalıklarda SII ile alakalı çalışmaları sınırlıdır. Satis ve arkadaşlarının 109 RA hastası ve 37 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, RA hastalarında kontrol grubuna kıyasla SII'nin anlamlı derecede yüksek

olduğu ( $666.415 \pm 33.00$  vs  $596.71 \pm 57.64$   $p=0.002$ ) ayrıca RA tanılı olup aktif hastalığı olanlarda da remisyonda olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $574.69 \pm 34.72$  ve  $702.25 \pm 39.56$   $p=0.030$ ). Sonuç olarak RA'da hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir. [111]

### **5.5 İmmatür Granülosit (IG)**

YDK sonrası **IG değeri** YDK öncesine göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değışim göstermemiştir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır



## 6. SONUÇ

YİK tedavisine yanıtızsız veya dirençli olan hastalarda YDK tedavisi IL-1 hedefleyen ilaçları içeren üst basamak tedavilere kıyasla daha az yan etkiye yol açması ve daha ucuz olması nedeni ile klinisyenler tarafından tercih edilmektedir.

Ancak elde edilen bulgular değerlendirildiğinde YDK, YİK ile kıyaslandığında inflamasyonun sistemik belirteçlerinde sadece CRP üzerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır. Bu bulgu YDK' nın subklinik inflamasyon tedavisinde kullanılabilceğine dair izlenim oluşturmaktadır.

Her ne kadar YİK ve YDK' yı kıyaslayan benzer çalışmaların literatürde olmaması ve daha sağlıklı veriler için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar gerekli gibi görünse de mevcut veriler ile mortalite ve morbiditeye neden olan subklinik inflamasyona bağlı komplikasyonları önlemede kolşisinin yetersiz kaldığı durumlarda YDK ya kıyasla IL-1 hedefleyen ilaçların daha etkin bir alternatif tedavi olduğu görülmektedir. YDK'nın YİK dirençli veya yanıtızsız hastalardan ziyade YİK'i tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılması daha uygundur.

## 7. KAYNAKÇA

- [1] Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th edition, Chapter 97. 2013;15971615.e4.
- [2] «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.».
- [3] «Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, et al. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Med Biochem*. 2018;37(2):155-62».
- [4] «Endo K, Satoh T, Yoshino Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Noninvasive Predictors of the Therapeutic Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy in Ulcerative Colitis. 2021;6(4):218-24.».
- [5] «Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295-302.».
- [6] «Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(43):75381-8.».
- [7] «El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Oct 15;14(1):224. doi: 10.1186/s13023-019-1201-7. PMID: 31615541; PMCID: PMC6794843.».
- [8] «Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021».
- [9] «Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jul;9(7):473-83. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658. PMID: 11464238.».
- [10] «Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations.,» *Rheumatology (Oxford)*, 2006 Jun;45(6):746-50..
- [11] «Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, et al. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008; :105.».
- [12] «Livneh A. Reported at Familial Mediterranean Fever (FMF) and Beyond: The 4th International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases, November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland».
- [13] «Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis*. 2009;61(10):1447-53.».

- [14] «Debeljak M, Toplak N, Abazi N, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:S19.».
- [15] «Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan 1;84(1):1–11.».
- [16] «Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(10):1599-605.».
- [17] «Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001 Aug 1;98(3):851-9.».
- [18] «Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet* 2019; 62:103532.».
- [19] «Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz ateşi ve amiloidoz. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(8):33-9.».
- [20] «Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population.,» *Am J Hum Genet* 1999; 64:949..
- [21] «Yamagami K, Nakamura T, Nakamura R, et al. Familial Mediterranean fever with P369S/R408Q exon3 variant in pyrin presenting as symptoms of PFAPA. *Mod Rheumatol* 2017; 27:356.».
- [22] «Yalçinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Qjm*.2000;93(10):681-4.».
- [23] «Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz.,» *z. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi / Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*. 2003;12(1):1-7..
- [24] «Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med* 2004; 200:551.».
- [25] «Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(SI-2):1591-1610.».
- [26] «Çobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Derg*. 2000;(31):310– 9».
- [27] «Direskeneli H, Özdoğan H, Korkmaz C, Akoğlu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999 Sep 1;26(9):1983–6.».

- [28] «Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. Acta Medica (Hradec Kralove). 2014;57(3):97-104.».
- [29] « Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. Joint Bone Spine 2009; 76(3): 227–33.».
- [30] «Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. BJOG 2001; 108(4): 403–7.».
- [31] « Toubi E, Gershoni-Baruch R, Kuten A. Cisplatin treatment triggers familial Mediterranean fever attacks. Tumori 2003; 89(1): 80–1.».
- [32] «Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. Clin Exp Rheumatol 2019; 37 Suppl 121:18.».
- [33] «Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2005; 84(1): 1–11.».
- [34] «Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. J Rheumatol 2010; 37:865.».
- [35] «Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967; 43:227.».
- [36] «. Kasifoglu T, Ccedil, In, Cansu D, Ouml, Nd, Et Al. Frequency Of Abdominal Surgery In Patients With Familial Mediterranean Fever. Internal Medicine. 2009;48(7):523-6».
- [37] «Cobankara V, Balkarli A. Ailesel Akdeniz Ateşi. Pam Med J 2011; 4(2): 86–98.».
- [38] «Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Genet Med 2011;13(3): 263–9.».
- [39] «Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1992; 22:139.».
- [40] «Uthman I. The arthritis of familial Mediterranean fever. J Rheumatol 2005; 32:2278; author reply 2278.».
- [41] «Sneh E, Pras M, Michaeli D, et al. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. Rheumatol Rehabil 1977; 16:102.».
- [42] «Lidar M, Doron A, Barzilai A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27:912.».
- [43] «Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, et al. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. Q J Med 1990; 75:607.».
- [44] «Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2015; 35:1393.».

- [45] «Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997; 90:643.»
- [46] «Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748.»
- [47] «Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994; 81:894.»
- [48] «Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31:127.»
- [49] «Sarı I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *Eur J Rheum* 2014; 1: 21-33.»
- [50] «Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Et Al. The Changing Face Of Familial Mediterranean Fever. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 1996;26(3):612-27.»
- [51] «Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yilmaz N. Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. *Rheumatol Int* 2005; 25:398.»
- [52] «Ben-Chetrit E. Clinical Manifestations And Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever. In: Monica Ramirez Curtis MG, Editor. *Uptodate* 2020.»
- [53] «Langevitz P, Zemer D, Livneh A, et al. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21:1708.»
- [54] «Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkoc R, Gul A. Colchicine-Induced Myopathy In A Teenager With Familial Mediterranean Fever. *Annals Of Pharmacotherapy*. 2003;37(12):1821-4.»
- [55] «Kuncl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine Myopathy And Neuropathy. *N Engl J Med*. 1987;316(25):1562-8.»
- [56] «Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther* 2014; 16:439.»
- [57] «van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5:87.»
- [58] «Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med* 1961; 107:539.»
- [59] «Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci* 1968; 4:995.»
- [60] «Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659.»

- [61] «Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:741.».
- [62] «Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean Fever: New Phenotypes. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12(1):31-7.».
- [63] «Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol* 2013; 40(12): 2083–7.».
- [64] «Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:316.».
- [65] «Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983; 40:369.».
- [66] «Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute Phase Response In Familial Mediterranean Fever. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2002;61(1):79.».
- [67] «Karatay S, Yildirim K, Uyanik A, Uzkeser H, Kiziltunc A, Ugur M, Et Al. Increased Serum Concentrations Of Homocysteine And Lipoprotein (A) In Familial Mediterranean Fever. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(1):10-4.».
- [68] «Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26(6): 489–96.».
- [69] «Guzel S, Andican G, Seven A, et al. Acute phase response and oxidative stress status in Familial Mediterranean Fever (FMF). *Mod Rheumatol* 2012; 22(3): 431-7.».
- [70] «Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep* 2011; 38(8): 5065–9.».
- [71] «Livneh A Langevitz P Zemer D Zaks N Kees S Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatology* . 1997;40:1879–1885.».
- [72] «Yalcinkaya F Ozen S Ozcakar ZB Aktay N Cakar N A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* . 2009;48:395–398.».
- [73] «Gattorno M Hofer M Federici S Vanoni F Bovis F Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases* . 2019;78:1025–1032.».
- [74] «Giancane G Ter Haar NM Wulffraat N Vastert SJ Barron K Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* . 2015;74:635–641.».
- [75] «Rowczenio DM Lachmann HJ How to prescribe a genetic test for the diagnosis of autoinflammatory diseases? *Presse Medicale* . 2019;48:e49–e59.».

- [76] «Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60:1851.».
- [77] «Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:268.».
- [78] «Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 30:185.».
- [79] «Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:34.».
- [80] «Ozaltin F, Bilginer Y, Gulhan B, Bajin I, Erdogan O. Diagnostic validity of colchicine in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology* . 2014;33:969–974.».
- [81] «Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5): 1516–20.».
- [82] «Dode C, Andre M, Biennu T, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8): 2181–8.».
- [83] «Sevgi Kelefi, Cevdet Özdemir, Nerin Nadir Bahçeciler, Berat Barlan. Periyodik Ateş Sendromları ([https://uu245-211.uludag.edu.tr/bitstream/11452/8665/1/5\\_2\\_4.PDF](https://uu245-211.uludag.edu.tr/bitstream/11452/8665/1/5_2_4.PDF))».
- [84] «Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology* . 2017;56:1597–1606.».
- [85] «Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine* . 1986;314:1001–1005.».
- [86] «Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine : old and new. *American Journal of Medicine* . 2015;128:461–470.».
- [87] «Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Medical Hypotheses* . 1998;51:377–380.».
- [88] «Solak Y, Sırıopol D, Yıldız A, Yılmaz Mİ, Ortiz A, Covic A, et al. Colchicine in Renal Medicine: New Virtues of an Ancient Friend. Vol. 43, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2017. p. 125–35».
- [89] «Ozen S, Kone-Paut I, Gul A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* . 2017;47:115–120.».

- [90] «Ozturk MA Kanbay M Kasapoglu B Onat AM Guz G Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clinical and Experimental Rheumatology* . 2011;29:S77–S86.».
- [91] «Kallinich T Haffner D Niehues T Huss K Lainka E Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* . 2007;119:e474–483.».
- [92] «Ozen S Demirkaya E Erer B Livneh A Ben-Chetrit E EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* . 2016;75:644–651.».
- [93] «Livneh A Zemer D Langevitz P Laor A Sohar E Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatology* . 1994;37:1804–1811.».
- [94] «Sarı O ve ark. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(2):75-80».
- [95] «. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60(4): 418–22».
- [96] «Keven K, Sengul S, Kutlay S, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36(9): 2632–4.».
- [97] «Zemer D Livneh A Danon YL Pras M Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatology* . 1991;34:973–977.».
- [98] «Ozcakar ZB Elhan AH Yalcinkaya F Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatology* . 2014;53:1767–1772».
- [99] «Ben-Zvi, I., Krichely-Vachdi, T., Feld, O. et al. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease—a case control study. *Orphanet J Rare Dis* 9, 3 (2014).».
- [100] «Terrerri MTRA, Bernardo WM, Len CA, da Silva CAA, de Magalhães CMR, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(1):37–43.».
- [101] «Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015;54(3):564–565.».
- [102] Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1981;13(6):573–579.)
- [103] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2001;102(supplement 1):5–14..

- [104] Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, Sencan M. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int.* 2013;2013:185317..
- [105] Yazılıtaş F, Özdel S, Şimşek D, Bağlan E, Bülbül M. The Effect of Canakinumab Treatment on the Inflammatory Markers in Children with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. *Iran J Pediatr.*29(4):e84652. doi: 10.5812/ijp.84652..
- [106] Seçkin, H.Y.; Bütün, I.; Baş, Y.; Takcı, Z.; Kalkan, G. Effects of colchicine treatment on mean platelet volume and the inflammatory markers in recurrent aphthous stomatitis. *J. Dermatol. Treat.* 2015, 27, 389–391.
- [107] Özkaya, N., Yalçinkaya, F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 22, 314–317 (2003)..
- [108] A-C Pecher, A Igney-Oertel, L Kanz & J Henes (2017) Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra in patients unresponsive to colchicine, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 46:5, 407-409,.
- [109] Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med.* 2019 Jul;39(4):345-357..
- [110] Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13230..
- [111] Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J.* 2021 Oct-Dec;47(4):553-557..
- [112] Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J.* 2021 Oct-Dec;47(4):553-557. doi: 10.12865/CHSJ.47.04.11. Epub 2021 Dec 31. PMID: 35444819; PMCID: PMC8987.

## 8. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1</b> AAA'da Taranması Önerilen Mutasyonlar.....	7
<b>Tablo 2</b> Türkiye merkezli bir çalışmaya göre AAA atağında klinik bulguların görülme oranları.....	10
<b>Tablo 3</b> Farklı popülasyonlarda AAA klinik bulgularının sıklık oranlarının karşılaştırması. Oranlar yüzde olarak verilmiştir.....	10
<b>Tablo 4</b> Akut faz reaktanlarının ataklı ve ataksız dönemde artış yüzdeleri .....	19
<b>Tablo 5</b> Tel Hashomer tanı kriterleri.....	20
<b>Tablo 6</b> Livneh Kriterleri .....	21
<b>Tablo 7</b> Ailesel periyodik ateş sendromları .....	23
<b>Tablo 8</b> AAA ayırıcı tanısı.....	24
<b>Tablo 9</b> Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı ile YDK öncesi laboratuvar değerleri.....	30
<b>Tablo 10</b> YDK öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırması.....	31

## 9. ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1</b> MEFV gen mutasyonlarının spektrumu .....	5
<b>Şekil 2</b> AAA'dan yaygın olarak etkilenen toplumlarda MEFV mutasyonlarının yeniden dağılımı .....	6
<b>Şekil 3</b> AAA'da eklem tutulumu ve sinoviyal sıvı örneği.....	13
<b>Şekil 4</b> AAA artritinde radyolojik görüntüleme .....	13
<b>Şekil 5</b> Erizipel benzeri döküntü .....	15
<b>Şekil 6</b> (A) Multiple abdominal cerrahiye bağlı skar izleri, (B) masif perikardiyal efüzyonu gösteren göğüs röntgeni, (C) masif efüzyonun anakinra ile tedavisi sonrası göğüs röntgenindeki görünümü .....	15
<b>Şekil 7</b> YDK öncesi ve sonrası IG değişim grafiği .....	32
<b>Şekil 8</b> YDK öncesi ve sonrası NLO değişim grafiği .....	32
<b>Şekil 9</b> YDK öncesi ve sonrası PLO değişim grafiği .....	33
<b>Şekil 10</b> YDK öncesi ve sonrası SII değişim grafiği.....	33
<b>Şekil 11</b> YDK öncesi ve sonrası CRP değişim grafiği .....	34
<b>Şekil 12</b> YDK öncesi ve sonrası ESH değişim grafiği .....	34