



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

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
HİPERTANSİYON PREVALANSI VE AMİLOİDOZUN
KAN BASINCI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gözde KAVGACI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2020**



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

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
HİPERTANSİYON PREVALANSI VE AMİLOİDOZUN
KAN BASINCI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gözde KAVGACI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIşMANLARI
Prof. Dr. Yunus ERDEM
Prof. Dr. şeref Rahmi YILMAZ**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında bana destek olan, bilgi ve tecrübesine hayranlık duyduğum ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Yunus Erdem'e,

Tez çalışmam boyunca her zaman daha iyisini yapmam için beni destekleyen, bilgi ve deneyimi ile akademik süreçte bana yol gösteren ve örnek olan, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Şeref Rahmi Yılmaz'a,

Mesleki deneyimini benimle paylaşan, öğretici vizitlerinden çok faydalandığım, değerli hocam Doç. Dr. Tolga Yıldırım'a,

Tezimin verilerinin tamamlanmasında bana destek olan, değerli hocam, Doç. Dr. Banu Peynircioğlu'na,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve sağlık personellerine,

Asistanlık sürecinde ihtiyacım olduğunda hep yanımda olan Dr. Büşra Fırlatan ve Dr. Gizem Karahan'a, desteklerini her zaman hissettiğim Dr. Ecenur Güder Arslan ve Dr. İshak Utku Düzgün'e

Her zaman hayallerimin peşinden gitmemi destekleyen, başarılı olacağıma inanan, nerede olurlarsa olsunlar yanımda olduklarını ve benimle gurur duyduklarını bildiğim başta annem olmak üzere sevgili aileme,

Sevgisiyle hayattaki en büyük desteğim Uzm. Dr. Akif Kavgacı ve kıymetli ailesine,

Doğduğu günden beri gülüşüyle hayatımı aydınlatan oğlum Metehan'a,

Sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gözde KAVGACI

ÖZET

Kavgacı G. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Hipertansiyon Prevalansı ve Amiloidozun Kan Basıncı ile İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2020 Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyonla karakterize kalıtsal, otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA inflamatuvar ataklar ve ataklar arasında subklinik inflamasyonla seyreder. Kronik inflamasyon sonucu gelişen sekonder amiloidoz en önemli uzun dönem komplikasyonu ve mortalite nedenidir. İnflamasyonun kardiyovasküler, renal, nöral, endokrin ve doku düzeyinde kan basıncı kontrol sistemlerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda AAA hastalarında hipertansiyon sıklığının belirlenmesi ve amiloidozun kan basıncı ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmaktadır. Bu retrospektif veri tarama çalışmasında 2000-2017 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniği'ne Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile başvuran 603 hasta değerlendirildi. 603 AAA hastasının 102'sinde hipertansiyon izlendi. AAA hastalarında hipertansiyon sıklığının %16,9 olduğu görüldü. Hipertansiyon sıklığında kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmadı. AAA hastaları ve 1329 bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında hipertansiyon sıklığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri AAA grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,028$, $p<0,001$, $p=0,012$). Hipertansiyon tanısı olmayan AAA hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı değerleri AAA grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p<0,001$). Homozigot ve heterozigot M694V mutasyonu ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Amiloidozu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında amiloidozu olan hastaların kan basınçlarının daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalmanın kan basıncı üzerine olan etkisini ortadan kaldırmak için $GFH<60$ ml/min/1.73m² olan hastalar ayrıldı. $GFH>60$ ml/min/1.73m² olup amiloidozu olan ve olmayan hastaların hipertansiyon tanıları ve kan basınçları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi. $GFH>60$ ml/min/1.73m² olup amiloidozu olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise sistolik kan basıncının amiloidozu olan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi ($p=0,002$). AAA hastalarında normal popülasyona göre hipertansiyon sıklığının düşük olması ve kan basıncı değerlerindeki düşüklüğün kolşisinin anti-inflamatuvar ve kardiyoprotektif etkisi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Amiloidozun glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olmadıkça kan basıncında yükselmeye sebep olmadığı aksine kardiyovasküler, otonom sinir sistemi ve adrenal bez tutulumu ile sistolik kan basıncında düşmeye neden olabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Hipertansiyon, Amiloidoz, Kronik inflamasyon, Kan Basıncı

ABSTRACT

Kavgacı G. Prevalence of Hypertension In Familial Mediterranean Fever Patients and Relationship of Amyloidosis with Blood Pressure. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, ANKARA, 2020. Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease characterized by recurrent fever and serosal inflammation. FMF presents with inflammatory attacks and subclinical inflammation between the attacks. Secondary amyloidosis develops as a result of chronic inflammation is the most important long-term complication. There are studies in the literature showing the effect of inflammation on blood pressure control systems at cardiovascular, renal, neural, endocrine and tissue levels. In our study, it is aimed to determine the frequency of hypertension in FMF patients and to show the relationship between amyloidosis and blood pressure. In this retrospective data screening study, 603 patients who were admitted to Hacettepe University Hospitals Department of Internal Medicine Nephrology Outpatient Clinic with the diagnosis of Familial Mediterranean Fever were evaluated. Hypertension was observed in 102 of 603 FMF patients. The frequency of hypertension was found to be 16.9% in FMF patients. No significant difference was found between male and female sex in the frequency of hypertension. When the FMF patients and 1329 people in the control group were compared, the frequency of hypertension, systolic and diastolic blood pressure values were significantly lower in the FMF group ($p = 0.028$, $p < 0.001$, $p = 0.012$). Comparing FMF patients and control group without the diagnosis of hypertension, systolic blood pressure values were significantly lower in FMF group ($p < 0.001$). There was no significant relationship between homozygous and heterozygous M694V mutation and hypertension. When patients with and without amyloidosis were compared, patients with amyloidosis were found to have higher blood pressure ($p < 0.001$). When the patients with $GFR > 60 \text{ ml / min / } 1.73\text{m}^2$ with and without amyloidosis were compared, no significant difference was observed between the two groups. When the patients with $GFR > 60 \text{ ml / min / } 1.73\text{m}^2$ with amyloidosis and control group were compared, systolic blood pressure values were significantly lower in the group with amyloidosis ($p = 0.002$). It was thought that the frequency of hypertension and low blood pressure values may be associated with the anti-inflammatory and cardioprotective effect of colchicine in FMF patients compared to the normal population. The fact that the frequency of coronary artery disease, heart failure and diabetes on the background of chronic inflammation was not different from the general population also supported our opinion. In addition to the fact that amyloidosis does not cause elevated blood pressure unless it decreases glomerular filtration rate, it was thought that it may cause low systolic blood pressure values with cardiovascular, autonomic nervous system and adrenal gland involvement.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Hypertension, Amyloidosis, Chronic inflammation, Blood Pressure

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Klinik Özellikler.....	5
2.1.6. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz.....	10
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	11
2.1.8. Tanı.....	11
2.1.9. Tedavi.....	15
2.2. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİNDE KARDİOVASKÜLER RİSK VE HİPERTANSİYON	18
2.2.1. İnflamasyonun Kardiyovasküler Risk ve Hipertansiyondaki Rolü	19
2.2.2. Ailesel Akdeniz Ateşinde Amiloidozun Kan Basıncı ile İlişkisi	20
2.3. HİPERTANSİYON.....	20
2.3.1. Epidemiyoloji	21
2.3.2. Türkiye'de Hipertansiyon	21
2.3.3. Hipertansiyonun Tanımlanması ve Sınıflandırılması.....	23
2.3.4. Primer Hipertansiyon Patogenezi.....	25

2.3.5. Kan Basıncı Ölçümü	27
2.3.6. Hipertansiyonda Risk Sınıflaması.....	29
2.3.7. Antihipertansif Tedavi Başlama Endikasyonları.....	31
2.3.8. Hipertansiyon Tedavisi	31
2.3.9. Hipertansiyon Tedavi Hedefleri	33
3. BİREYLER VE YÖNTEM	34
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	34
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ	34
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	34
3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI	35
3.5. ARAŞTIRMANIN VERİLERİNİN TOPLANMASI.....	35
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	75
Ek-1: Etik Kurul Onayı	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
AHA/ACC	: American Heart Association/ American College of Cardiology
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESC/ESH	: European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension
EULAR	: European League Against Rheumatism
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörleri
KVO	: Kardiyovasküler Olay
LPS	: Lipopolisakkarit
MEFV	: Mediterranean Fever
MICA	: Major Doku Uyum Kompleksi(MHC) Sınıf 1 İlişkili Gen
NLRP3	: NLR ailesi, pirin kısmı taşıyan 3
NSAİİ	: Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaç
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PRINTO	: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation
SAA	: Serum Amiloid A
SCORE	: Systematic Coronary Risk Evaluation
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
snSPA	: Seronegatif Spondiloartropati
TNF	: Tümör nekrozis faktör

TABLOLAR

	Sayfa No
Tablo 2.1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri	12
Tablo 2.2. Livneh Kriterleri	13
Tablo 2.3. Yalçinkaya-Özen Kriterleri.....	14
Tablo 2.4. Eurofever/PRINTO Klinik ve Genetik Tanı Kriterleri	14
Tablo 2.5. Eurofever/PRINTO Klinik Tanı Kriterleri	14
Tablo 2.6. 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu Hipertansiyon Sınıflandırması.....	24
Tablo 2.7. 2018 ESC/ESH Hipertansiyon Sınıflandırması	24
Tablo 2.8. 2017 AHA/ACC Hipertansiyon Sınıflandırması	24
Tablo 2.9. Hipertansiyon Sınıflandırılmasının Karşılaştırılması	25
Tablo 2.10. SCORE Sistemi.....	30
Tablo 4.1. AAA Hastalarının Özellikleri	37
Tablo 4.2. AAA Hastalarının Ek Hastalıkları	38
Tablo 4.3. AAA Hastalarında Antihipertansif İlaç Kullanımı	39
Tablo 4.4. AAA Hastalarının MEFV Gen Analizleri	40
Tablo 4.5. Grupların Cinsiyet, Yaş, Kan Basıncı Değerleri ve Hipertansiyon, Kalp Yetmezliği, Koroner Arter Hastalığı, Diyabet Tanıları Açısından Karşılaştırılması	41
Tablo 4.6. Hipertansiyon Tanısı Olan AAA Hastalarının Cinsiyet Karşılaştırması	42
Tablo 4.7. Amiloidozu Olan ve Olmayan AAA Hastalarının Karşılaştırılması	43
Tablo 4.8. Amiloidozu Olan ve Olmayan AAA Hastalarıyla Kontrol Grubunun Hipertansiyon, Kan Basıncı ve Antihipertansif Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.....	44

Tablo 4.9. Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre, Amiloidozu Olan ve Olmayan AAA Hastalarının Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 4.10. GFH>60 ml/min/1.73m ² Olan Amiloidoz Hastalarının Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	45



1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyonla karakterize kalıtsal bir hastalıktır [1-4]. Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülmektedir. Türkiye’de Ailesel Akdeniz Ateşi sıklığı yaklaşık 1/1000’dir [5, 6].

MEFV (MEditerranean FeVer) genindeki mutasyon sonucunda gelişen pirin disfonksiyonu AAA patogenezinin temelini oluşturur. AAA inflamazom disregülasyonuna sekonder otoinflamatuvar bir hastalıktır [7-11].

Klinik olarak ateş ve seröz zarlarda inflamasyona bağlı karın ağrısı, göğüs ağrısı, atralji/artrit ve erizipel benzeri deri lezyonları ile prezente olur [1-4]. Çalışmalar AAA hastalığının sadece inflamatuvar ataklarla seyreden bir hastalık olmadığını kronik inflamasyon sürecinin de hastalığın bir parçası olduğunu göstermektedir. Kronik inflamasyon sonucunda gelişen sekonder amiloidoz AAA hastalığının en önemli uzun dönem komplikasyonu ve mortalite nedenidir [12, 13].

AAA tedavisinin en önemli hedefleri atakların önlenmesi, ataklar arası subklinik inflamasyonun baskılanması, amiloidozun önlenmesi ve gelişen amiloidozun ilerlemesinin durdurulmasıdır [14]. AAA tedavisinde kullanılan en önemli ilaç kolşisinidir [15-17]. Kolşisin ataklar arasında subklinik inflamasyonu da baskılar. Amiloidoz gelişimini önleyerek ve endotel disfonksiyonunda düzelme sağlayarak kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir [13, 18].

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncı yüksekliği ile kendini gösteren, sistemik bir hastalıktır [19]. Dünya genelinde hipertansiyon prevalansı %30- 45 aralığındadır [20-22]. Kan basıncı regülasyonu kardiyovasküler, renal, nöral, endokrin ve doku düzeyinde kontrol sistemleri ile sağlanan kompleks fizyolojik bir fonksiyondur. İnflamasyonun kan basıncını regüle eden fizyolojik fonksiyonlar üzerindeki etkisi ve hipertansiyon gelişimindeki rolünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Amiloidozun kan basıncına olan etkisi amiloidin biriktiği dokuya ve amiloidozun ciddiyetine göre değişmektedir. Amiloidoz ile hem hipotansiyon hem de hipertansiyon ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda AAA hastalarında hipertansiyon sıklığının belirlenmesi ve genel popülasyon ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Kronik inflamasyon ve AAA tedavisindeki anti-inflamatuvar tedaviler göz önüne alınarak amiloidozun kan basıncı ile ilişkisinin gösterilmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyonla karakterize kalıtsal bir hastalıktır [1-4]. Dünya genelinde en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır [23, 24]. Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülmektedir. Türkiye’de Ailesel Akdeniz Ateşi sıklığı yaklaşık 1/1000’dir [5, 6]. Klinik olarak ateş ve seröz zarlarda inflamasyona bağlı karın ağrısı, göğüs ağrısı, atralji/artrit ve erizipel benzeri deri lezyonları ile prezente olur. Atakların tekrarlaması ve kendi kendini sınırlaması tipiktir [1-4]. AAA ataklar ve ataklar arası subklinik inflamasyon ile karakterizedir. Kronik inflamasyon sonucunda gelişen sekonder amiloidoz en önemli uzun dönem komplikasyonu ve mortalite nedenidir [12, 13].

2.1.2. Tarihçe

Literatürde ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir hasta yayınlamışlardır [12, 25]. 1945 yılında Siegal "Benign Paroksimal Peritonit" adıyla tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik tablo tanımlamıştır [12, 26]. 1948 yılında Reiman "Periyodik hastalık" tanımlamasını kullanmıştır [12, 27]. 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekip, 1956 yılında da AAA tanılı hastalarda amiloidoz gelişebileceğini bildirmişlerdir [12, 28]. Heller ve Sohar 1958 yılında ilk kez "Ailesel Akdeniz Ateşi" tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında da otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir [12, 29, 30].

Türkiye’de ise ilk AAA hastası 1946 yılında "Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile Abravaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır [12, 31].

2.1.3. Epidemiyoloji

Doğu Akdeniz havzası kaynaklı Yahudi, Arap, Ermeni, Yunan ve Türk toplumlarında sıktır [32, 33]. Türkiye AAA'nın en sık görüldüğü bölgelerden biridir. Prevalansı bölgeye göre değişmekle birlikte 1/400-1/1000 civarındadır [5, 6, 34]. AAA İç Anadolu, Batı Karadeniz, Doğu Karadeniz iç kesimleri, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da daha çok görülmektedir [35]. İsrail'de 1/1000'den biraz daha sık ve Ermenilerde 1/500 civarında görülmektedir [34].

M694V, V726A ve E148Q mutasyonlarının kökeninin ilk olarak 2500 yıl önce Mezopotamya'ya kadar uzandığı gösterilmiştir. Mutasyonların daha sık görüldüğü bölgelerden nadir gözlenen bölgelere göç yoluyla yayıldığı düşünülmektedir [12, 34].

2.1.4. Patogenezi

Literatürde Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığını açıklamada katekolamin metabolizması, C5a inhibitörünün eksikliği, lipokortin eksikliği gibi çeşitli hipotezler sunulmuş ancak patogenezi açıklamada yeterli olmamıştır [36-38].

1992 yılında hastalıktan sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiş, 1997 yılında da AAA geni Uluslararası AAA ve Fransız AAA konsorsiyumları tarafından klonlanmıştır. Patogenizin asıl ortaya çıkışı MEFV (MEditerranean FeVer) geninin bulunması ile olmuştur. MEFV geninin ürünü olan proteine Fransız grubu Latince Akdeniz'in eski adı "Bizim deniz" anlamında "Mare nostrum"dan esinlenerek "marenostin" adını vermiştir. Uluslararası grup ise Latince ateş anlamında "pyrexia" dan gelen pirin adını vermiştir [39-42].

MEFV, 16. kromozomun kısa kolunda 16p13.3 bölgesinde yer alan 10 ekzondan oluşan bir gendir. 781 aminoasitten oluşan 86kDa olan pirin proteinini kodlar [39]. Pirin inflamasyonda görevli peptidlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir. MEFV genindeki mutasyon sonucunda gelişen pirin disfonksiyonu AAA patogenezinin temelini oluşturur.

AAA inflamazom disregülasyonuna sekonder otoinflamatuvar bir hastalıktır. İnflamazom inflamasyonun başlatılması ve kaspaz-1 aktivasyonunun düzenlenmesinde görevli olan doğal bağışıklık sistemi elemanıdır. AAA hastalığı ile

en çok ilişkilendirilen ve mekanizması en iyi anlaşılanlar NLRP3 (NLR ailesi, pirin kısmı taşıyan 3) ve pirin inflamazomlarıdır [7-11]. Aktive inflamazom ateş, inflamasyon ve apoptoziste yer alır [43]. Normal pirin proteini kaspaz-1 aktivasyonunu ve beraberinde interlökin-1 (IL-1) beta üretimini düzenler. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1 betayı IL-1 betaya çevirmekte ve salgılanan IL-1 beta inflamasyonu başlatmaktadır. Mutasyona uğramış olan pirin düzenleyici görevini yerine getiremediği için kontrolsüz IL-1 beta üretimi gerçekleşir. Nötrofil kemotaksisi artar. Artan nükleer faktör kappa B aktivitesinin de katkısı ile inflamatuvar sitokin salınımı artar [9, 10, 44, 45].

Kliniğe yansımaları serozal ve sinoviyal yüzlerdeki aşırı nötrofil aktivasyonu ile olur. Nötrofilin serozal sıvılarda bulunması, nötrofillerdeki pirin ekspresyonu ve kolşisinin atakları engellemedeki hızlı etkisi AAA patogeneğinde nötrofilin önemini açıklamaktadır [46].

Pirinin doğal immünitede önemli bir rolü vardır ve esas olarak nötrofiller olmak üzere monositler, eozinofiller, dendritik hücreler, serozal ve sinoviyal fibroblastlarda bulunmakta, ancak lenfositlerde bulunmamaktadır [42, 47-49].

Monositlerde MEFV ekspresyon düzeyi değişken olup interferon (IFN) gama, tümör nekrozis faktör (TNF), lipopolisakkarit (LPS) gibi proinflamatuvar ajanlar ile artmaktadır. Ayrıca peritonda, sinoviyumda ve deride bulunan fibroblastlarda da MEFV gen ekspresyonu nötrofillere göre daha düşük seviyede görülmekle birlikte IL-1 beta ile artmaktadır. Bu veriler AAA'daki serozal, sinoviyal ve cilt inflamasyonuna yatkınlığı açıklamaktadır [38, 42].

Akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteini fibrillerinin dokularda birimi AA amiloidoza neden olur. IL-1, IL-6, LPS ve TNF tarafından SAA1 ve SAA2 üretimi indüklenir. SAA1>2 olmak üzere akut ve kronik inflamasyonda serum seviyelerinin artışı AA amiloidoza sebep olur [50-54].

2.1.5. Klinik Özellikler

Ailesel Akdeniz Ateşi tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyonla karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Klinik olarak ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, atralji /artrit ve

erizipel benzeri deri lezyonları ile prezente olur. Hastalığın semptomatik olduğu dönem 'atak' olarak adlandırılır. Atakların sıklığı değişken olup atak aralarında hastanın tamamen sağlıklı olması tanı için önemlidir. Çoğu hastada ilk atak erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Hastaların %90'ında şikayetler 20 yaşından önce görülür. Ancak nadiren ilk atak daha ileri yaşlarda da çıkabilir [1-4, 12].

AAA ataklarında ateş ve ağrı aniden başlar. Bazı hastalarda anksiyete, iştah artışı, tat duyusunda değişiklik, ağrı başlayacak olan bölgelerde rahatsızlık hissi gibi prodromal belirtiler gözlenebilir. Ataklar 12-72 saat kadar sürer ve kendiliğinden sonlanır. Genellikle tetikleyici etmen tarif edilememekle birlikte bazı hastalar egzersiz, emosyonel stres, enfeksiyon, soğuk, cerrahi, menstrüasyonla ilişkili ataklar tariflemektedir [1-4, 12, 55, 56].

AAA hastaları klinikte üç fenotip olarak incelenir;

Fenotip 1: Tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyonla seyreden klasik ataklarla görülür. Genellikle çocukluk döneminde başlar. Uzamış febril miyalji, aseptik menenjit, vaskülit gibi daha nadir klinik tablolar da eşlik edebilir.

Fenotip 2: Hastalar proteinüri ve renal yetmezlikle kendini gösteren amiloidoz tablosu ile başvururlar. Genellikle aile öyküsü olan hastalarda biyopsi ile ispatlanmış AA tipi amiloidoz saptandıktan sonra klasik ataklar çıkabilir veya MEFV gen mutasyonu saptanabilir. Sekonder amiloidoz oluşturabilecek hastalıklar ekarte edilmelidir.

Fenotip 3: AAA kliniği ve amiloidoz olmamasına rağmen iki MEFV gen mutasyonunun (homozigot veya birleşik heterozigot) bulunmasıdır [57-59].

Ateş: AAA'nın tanı koydurucu ve en belirgin bulgusudur. Genellikle 38-40 °C arasında ateş olsa da bazı hastalarda subfebril de seyredebilir. Ateş atak boyunca, 12-72 saat süresince devam eder. Hafif geçen ataklarda ve kolşisin kullanan hastalarda ateş görülmeyebilir. Ateş her AAA atağına eşlik etmeyebileceği gibi nadiren tek bulgu olarak da görülebilir [1, 2, 4, 12, 60].

Karın Ağrısı: AAA hastalarının %95'ine yakınında görülmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda peritonit sıklığı %93,7 ve %94,6 olarak gösterilmiştir. Karın ağrısı ve hassasiyet başlangıçta bir bölgeye lokalize olup daha sonra yaygın olabilir.

Karın ağrısının sebebi periton inflamasyonu olduğu için fizik muayenede periton irritasyon bulguları gözlenebilir. Paralitik ileus ve karın grafisinde çoklu hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Bu bulgular AAA tanısı olan hastalarda akut karın patolojilerinin atlanmasına, AAA tanısı olmayanlarda ise gereksiz cerrahi operasyonlara sebep olabilmektedir. AAA tedavisinde kullanılan kolşisin de ishal ve karın ağrısına neden olabilir. Ek olarak gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve vaskülit AAA hastalarında karın ağrısının diğer nedenleri arasında yer almaktadır [1, 2, 60-62]. Nadiren tekrarlayan peritonit ataklarına sekonder adezyonlar ve intestinal obstrüksiyon da görülebilir [63, 64].

Göğüs Ağrısı: Göğüs ağrısı sıklığı %25-80 aralığında bildirilmektedir. Türkiye'de plevral inflamasyon sıklığı %31,2 ve %47,9 olarak gösterilmiştir. Türklerde; Arap, Yahudi ve Ermenilere kıyasla daha az görülmektedir. Plevra inflamasyonu nefes almakla ve öksürmekle artan batıcı karakterde ağrı ile karakterizedir. Az miktarda plevral efüzyon eşlik edebilir. Genelde 72 saat içerisinde geçmekle birlikte bazı hastalarda 1 haftaya kadar uzayabilir. Eşlik eden perikardit izlenebilir [1, 2, 62].

Artralji / Artrit: Türkiye'de yapılan çalışmalarda artrit sıklığı %39,8 ve %47,4 saptanmıştır. Minör travma veya egzersizle tetiklenebilen ani gelişen eklem ağrısı atakları olur. Genellikle diz, kalça, ayak bileği gibi tek büyük eklem tutulur. Nadiren gezici poliartrit olabilir. Semptomlar genellikle eklem hasarına sebep olmadan 24-48 saat içerisinde kendiliğinden sonlanır. Sinoviyal sıvı analizi tipik olarak sterildir, lökosit sayısı 200 ile $>100.000/\text{mm}^3$ arasında değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda kronik artrit gibi seyredebilir ve kalıcı deformiteye, osteoporoza, aseptik nekroza sebep olabilir [1, 2, 62, 65, 66].

Erizipel Benzeri Cilt Lezyonları:

Çalışmalarda sıklığı %12-40 aralığında bildirilmektedir. Türkiye'de %20,9 ve %23,7 saptanmıştır. Yüzey alanı 10-35 cm² olan hassas, yüzeyden eleve eritematöz lezyonlardır. Isı artışı eşlik edebilir. Alt ekstremitelerde özellikle bacağın ön yüzünde, ayak bileği ve ayak sırtında sık görülür. Erizipel benzeri cilt lezyonlarının ataksız dönemlerde subklinik inflamasyonda artış riski ile korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [1, 2, 62, 67, 68].

Miyalji: Türkiye'de miyalji sıklığı %13 ve %39,6 olarak gösterilmiştir. Egzersiz ile tetiklenen miyalji en sık olmak üzere, spontan miyalji ve uzamış febril miyalji olarak farklı klinik tablolarda gözlenebilir. Egzersiz ile tetiklenen miyalji alt ekstremitayı daha sık etkiler. Ataklarla prezente olmaz ve kolşisin tedavisinden belirgin fayda görmez. İstirahat ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) fayda görür. Uzamış febril miyalji genellikle alt ekstremitayı tutmakla birlikte yaygın da olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artışı, lökositoz ve hiperglobülinemi eşlik eder; ancak kreatin kinaz ve elektromiyelografi normaldir. Ciddi seyirle ilişkilidir. Sıklıkla M694V homozigot hastalarda saptanmaktadır. Vaskülit ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte kas biyopsilerinde belirgin vaskülitik tutulum gözlenmez. Kolşisine ve NSAİİ'ye yanıt vermeyen, steroide yanıtı iyi olan miyaljidir [1, 2, 62, 68-71].

Akut Perikardit: Hastaların %1'inden azında görülür. AAA hastalarında akut perikardit sıklığı artmış olmakla birlikte nadir görülen bir tablodur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada laboratuvar bulguları ile desteklenen kesin perikardit tanısı alan hastaların sıklığı %1,4, kliniği uyumlu olan olası tanılar da eklendiğinde sıklığı %2,4 olarak bulunmuştur. Öne eğilmekle azalan batıcı karakterde göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, elektrokardiyografide yaygın ST elevasyonu görülür. Tekrarlayan AAA perikarditi genellikle konstriktif perikardite sebep olmaz. Nadiren sadece tekrarlayan perikardit atakları ile prezente olan hastalar bulunmaktadır [1, 72, 73].

Skrotal Tutulum: Çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık saptanır. Tunika vajinalis inflamasyonu nedeniyle, genellikle tek taraflı skrotal ağrı, kızarıklık ve şişlik görülür. Testiküler torsiyonla karışabilir. Anatomik sekel bırakmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden geçer. Cerrahi müdahale gerektirmez [74, 75].

Baş Ağrısı ve Aseptik Menenjit: Baş ağrısı AAA ataklarına eşlik edebilir ve genellikle hafif seyirlidir. Tekrarlayıcı aseptik menenjit atakları da nadir olarak bildirilmiştir. Aseptik menenjit atakları olan ve kolşisinden fayda gören hastalar literatürde mevcuttur [76, 77].

İnfertilite: Tedavi olmamış çoklu atakları veya amiloidozu olan hastalar infertilite açısından risk altındadır. Kolşisin öncesi dönemde kadınlarda pelvik adezyonlar ve fallop tüpü obstrüksiyonları infertiliteye sebep olabilmekteydi. Erkek

hastalarda testiküler amiloidoza sekonder azospermi veya sperm penetrasyonunda azalmaya sekonder infertilite gelişebilir. Kolşisin tedavisi fertilitiyi artırır. Fakat bazı vakalarda mitozu ve mikrotübüler fonksiyonu etkilediği için sperm motilitesini azalttığı azospermiye neden olabildiği gösterilmiştir [60, 78].

İlişkili Hastalıklar: AAA ile birlikteliği olan en önemli hastalık grubu vaskülitir. AAA'da IgA vaskülitisi diğer adıyla Henoch-Schönlein purpurası (HSP) normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. İki hastalığın birlikteliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Türkiye'de AAA hastalarında IgA vaskülitisi sıklığı %2,7 olarak izlenmiştir [1, 12, 79, 80].

AAA hastalarında Poliarteritis nodosa (PAN) vaskülitinin artmış sıklığı da gösterilmiştir. AAA ile birlikte olan PAN'ın başlangıç yaşı klasik PAN'a göre daha erkendir ve genel olarak daha iyi seyirlidir. Türkiye'de AAA hastalarında PAN sıklığı %0,9 olarak izlenmiştir [1, 80-85].

Behçet hastalığı da AAA hastalarında normal popülasyondan daha sık izlenmektedir. Hastaların etnik kökenine bakıldığında Türkiye, Arap ve Yahudi toplumlarında bu birlikteliğin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Ülkemizde Behçet hastalarında AAA mutasyonlarının sık görüldüğü bildirilmiştir. Türkiye'de AAA hastalarında Behçet sıklığı %0,5 saptanmıştır [1, 86-88].

Vaskülit tablosu ile AAA atağı klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle vaskülitler hem ayırıcı tanıda düşünülmeli hem de AAA ile birliktelik gösterebileceği unutulmamalıdır [12].

AAA hastalarında amiloid dışı renal patolojiler görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu patolojiler arasında fokal ve diffüz proliferatif glomerülonefrit, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, mezangiyal proliferasyon, IgM nefropatisi ve IgA nefropatisi yer almaktadır. AAA'nın bazı glomerüler hastalıkların gelişimini kolaylaştırıcı rolü olabileceği de düşünülmektedir [1, 12, 89-93].

AAA hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) artmış sıklığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Bu hastalarda İBH daha erken yaşlarda başlar ve amiloidoza yatkınlık daha fazladır [94-97].

Literatürde AAA hastalarında seronegatif spondiloartropati (snSPA) artmış sıklığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Türkiye'de AAA hastalarında snSPA sıklığı %2,3 olarak gözlenmiştir [1, 98, 99].

2.1.6. Ailesel Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz

AAA hastalarında progresif renal amiloidoz mortalitenin en önemli sebebidir [4]. İlk kez Heller ve arkadaşları AAA'nın uzun dönem komplikasyonu olarak amiloidoz ilişkili nefropatiyi tanımlamışlardır [29]. Hastalar nadiren hastalığın tek ve ilk bulgusu olarak renal amiloidoz ile tanı alır [100]. AA tipinde sekonder amiloidoz şeklindedir. Asemptomatik proteinüriden nefrotik sendroma kadar farklı klinik tablolar ile prezente olabilir. Proteinüri başlangıcından sonra 2-13 yıl arasında son dönem böbrek hastalığı tablosu gelişir [4]. En sık renal amiloidoz görülmekle birlikte bütün organlarda birikim görülebilir. Amiloidin gastrointestinal sistemde birikimi diyare ve malabsorpsiyon kliniği ile prezente olur.

Tedavide kolşisin kullanımından önce 40 yaşın üzerindeki AAA hastalarında amiloidoz görülme oranı %60-75 olarak bildirilmiştir [100]. Amiloidoz sıklığı kolşisin düzenli kullanımı ile belirgin olarak azalmıştır. Türkiye'deki çalışmalarda amiloidoz sıklığı %8,6 ve %12,9 olarak gösterilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı ne kadar erkense ve tanı konulması ne kadar gecikirse amiloidoz riski o kadar artar. Erkek cinsiyet, özellikle Doğu Akdeniz bölgesi olmak üzere etnik köken ve aile amiloidoz öyküsü AAA hastalarında amiloidoz gelişimi için risk faktörleridir [1, 57, 101].

Genetik mutasyonlardan en çok M694V homozigotluğu ile ilişkilidir. M694V homozigotluğu Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında amiloidoz için en önemli risk faktörüdür. Türk hastalarda M694V homozigotluğu ile artmış amiloidoz riskini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, diğer mutasyonlarda da benzer oranda amiloidoz gelişebildiğini ve diğer genetik ve çevresel faktörlerin de amiloidoz gelişiminde önemli olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [1, 62, 102, 103].

Amiloidoz gelişen AAA hastalarında, amiloidoz gelişmeyen gruba göre göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri cilt tutulumunun daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Serum amiloid A (SAA) tip 1 alfa genotipin amiloidoz riskini artırdığı beta ve gama genotiplerin ise koruyucu olduğu gösterilmiştir. Toll benzeri reseptör 2 ve major doku

uyum kompleksi (MHC) sınıf 1 ilişkili gen(MICA), amiloidoz ilişkisini gösteren yayınlar da literatürde mevcuttur [17, 104-110].

E148Q mutasyonu homozigotluğunda amiloidozun gelişmediği, M694V ile birleşik heterozigot (M694V/E148Q) taşıyanlarda amiloidoz görüldüğü belirtilmiştir [80]. V726A mutasyonunu, E148Q ile birleşik heterozigot veya kompleks homozigot olarak taşıyan hastalarda da (E148Q/V726A,V726AE148Q/V726A-E148Q) amiloidoz geliştiği bildirilmiştir [102, 111].

Amiloidoz kesin tanısı biyopsi materyali Kongo kırmızısı ile boyandıktan sonra polarize ışıktaki yeşil renkte boyanmış çift kırılımlı amiloid fibrillerinin gösterilmesi ile konulmaktadır. Sıklıkla renal ve rektal biyopsi kullanılmaktadır. Abdominal yağ dokusu, kalp, seröz membranlar, meme, tiroid gibi diğer dokular da amiloidoz tanısında kullanılabilmektedir. Türkiye'de ilk kez Sungur ve arkadaşları kemik iliği biyopsisinde de amiloid fibrillerinin varlığını göstermişler ve tanı için bir alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir [12, 112].

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında saptanan laboratuvar bulguları; lökositoz ve akut faz reaktanlarının (eritrosit sedimentasyon hızı(ESH), C-reaktif protein(CRP), fibrinojen, haptoglobulin, kompleman 3 ve 4, serum amiloid A) yüksekliğidir. Ataklar arasında akut faz reaktanları genellikle normaldir. Subklinik inflamasyonu olan veya hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda ataklar arasında da akut faz reaktanları yüksek olabilir. Serum homosistein ve lipoprotein a konsantrasyonları ataksız dönemlerde yüksek bulunabilir. Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri saptanabilmekle birlikte devam eden proteinüri varlığında amiloidozdan şüphelenilmelidir. Hastanın ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir [13, 67, 113, 114].

2.1.8. Tanı

AAA tanısı klinik bulgularla konulup etnik köken ve aile öyküsü ile desteklenmektedir. Genetik test tanının desteklenmesi ve aile danışmanlığı için

yardımcıdır. Tipik genetik mutasyonu olmayan hastalarda AAA tanısı kolşisin tedavisine verilen yanıtla göre konulabilir.

AAA tanısına özel bir laboratuvar testi olmadığı için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında literatürde en çok kullanılan tanı kriterleri Tel Hashomer tanı kriterleridir. Tel Hashomer kriterlerinin esas olarak erişkin hastalara yönelik olması sebebiyle Türk AAA hastası çocuklara yönelik Yalçinkaya-Özen Kriterleri tanımlanmıştır. Mevcut tanı kriterlerinde etnik köken ve mutasyonlar yer almadığı içi duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak adına "Eurofever" etnik köken ve MEFV mutasyonlarını da içeren yeni tanı kriteri yayınlamıştır. Türk AAA çocuklarında yapılan bir çalışmada yeni tanı kriterlerinin duyarlılığının %96 ve özgüllüğünün %73,1, Tel Hashomer tanı kriterlerinin duyarlılığının %88,7 ve özgüllüğünün %92,6, Yalçinkaya- Özen tanı kriterlerinin duyarlılığının %93,4 ve özgüllüğünün %84,1 olduğu görülmüştür [3, 115-117].

Tablo 2.1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri [118]

Majör kriterler
1. Serözit (peritonit, sinovit veya plörit) ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
2. Sekonder başka hastalık olmadan AA tipi amiloidoz
3. Düzenli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler
1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter
Olası tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Tablo 2.2. Livneh Kriterleri [3]

Major kriterler
Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan, aynı karakterde, 6-72 saat arasında süren, vücut sıcaklığının 38°C ve üzerinde olduğu)
1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör kriterler
1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi cevap
İnkomplet ataklar
Vücut sıcaklığının $<38^{\circ}\text{C}$ olması
Atak süresinin daha uzun veya daha kısa olması (6 saat-1 hafta)
Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
Lokelize abdominal ataklar
Spesifik eklemlerin dışındaki eklem tutulumu
Destekleyici kriterler
1. Ailede AAA bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atakların ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri veya hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı
10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 major kriter veya 2 minör kriter veya 1 minör + 5 destekleyici kriter

Tablo 2.3. Yalçinkaya-Özen Kriterleri [116]

Ateş (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, aksiller ölçümde vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$)
Karın ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
Göğüs ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
Artrit (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, oligoartrit)
Ailede AAA öyküsü
Tanı: 2 veya daha fazla kriter

Tablo 2.4. Eurofever/PRINTO Klinik ve Genetik Tanı Kriterleri [115]

Doğrulamayı MEJV genotipi ve en az biri
Atak süresi 1-3 gün
Artrit
Göğüs ağrısı
Karın ağrısı
Veya
Doğrulamayı olmayan MEJV genotipi ve en az ikisi
Atak süresi 1-3 gün
Artrit
Göğüs ağrısı
Karın ağrısı

Tablo 2.5. Eurofever/PRINTO Klinik Tanı Kriterleri [24]

Olması gerekenler
Doğu Akdeniz etnik kökeni
Atak süresi 1-3 gün
Artrit
Göğüs ağrısı
Karın ağrısı
Olmaması gerekenler
Aftöz stomatit
Ürtikeryal döküntü
Makülopapüler döküntü
Ağrılı lenf nodları
Tanı: 6 ve daha fazla kriter

2.1.9. Tedavi

AAA tedavisinin en önemli hedefleri atakların önlenmesi, ataklar arası subklinik inflamasyonun baskılanması, amiloidozun önlenmesi ve gelişen amiloidozun ilerlemesinin durdurulmasıdır. Özellikle M694V homozigot mutasyonu olanlarda, atakları tamamen yok etmek mümkün olmayabilir. SAA düzeyinin ataklar arasında normale getirilmesi ile amiloidoz gelişimi engellenebilir [14].

Kolşisin: AAA tedavisinde kullanılan en önemli ilaç kolşisindir. Kolşisin bilinen en eski ilaçlardan biridir. Milattan Önce (M.Ö.) 1500 yıllarında yazıldığı düşünülen Ebers Tıp Papirüsü'nde kolşisinin hammaddesi olan Güz Çiğdemi (*Colchicum autumnale*) geçmektedir. Zehir ve ilaç arasında geçen tarihsel sürecini özellikle gut olmak üzere romatolojik hastalıklar için kullanılmasıyla ilaç yönünde tamamlamıştır [119].

1972 yılında Stephen Goldfinger uzun süreli kolşisin kullanımı ile AAA'lı hastalarda atakların engellendiğini göstermiştir. Aynı yıl Emir Özkan ve arkadaşları da 14 AAA'lı hastada düzenli kolşisin kullanımının atakları azalttığını gösteren çalışmasını İstanbul Üniversitesi Tıp Bülteni'nde yayınlamıştır [120, 121].

Kolşisin mikrotübül yapısına katılan serbest tubulin dimerlerine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu engeller. Vezikül taşınmasını, sitokin sekresyonunu, fagositozu, migrasyonu ve mitozu engeller. Yüksek konsantrasyonlarda, kolşisin mikrotübüllerin ayrışmasını indükleyebilir. Nötrofillerde tirozin kinazlar ve fosfolipazlar gibi hücre içi sinyal iletimini sağlayan molekülleri engeller. Kemotaksisi ve fagositoz sırasında lizozomal enzim salınımını inhibe eder. Nötrofil süperoksit anyonu üretimini baskılar. Düşük dozlarda endotel hücrelerinde E-selektin ekspresyonunu azaltarak nötrofil ekstravazasyonunu ve adezyonunu, yüksek dozlarda nötrofillerde L-selektin ekspresyonunu azaltarak nötrofillerin endotel adezyonunu azaltır. Kaspaz-1 aktivitesini baskılayarak pro-IL-1 beta'nın aktif IL-1 beta'ya dönüşümünü engeller. Potansiyel anti-inflamatuar etkileri pirin ekspresyonunu artırmak, lipopolisakkarid ile indüklenen tümör nekrozis faktör (TNF) alfa ve mitokondiyal RNA oluşumunu baskılamak, mast hücrelerinde histamin salınımını engellemek, prokollajen sentezini baskılamak ve kollajenaz aktivitesinin artırmaktır [122-130].

Kolşisin metabolizması sitokrom p450 3A4 (CYP3A4) ve glikoprotein P bağımlıdır. CYP3A4 hepatosit ve enterositlerde bulunur ve kolşisini 2 ve 3-demetil kolşisine metabolize eder. Glikoprotein P ise enterositlerde, hepatositlerde, renal tübüllerde ve kan beyin bariyerinde bulunan taşıyıcı bir proteindir. Hücre içerisinde maddeleri hücrelerden uzaklaştıran bir pompa gibi çalıştığı için dışa atım proteini olarak da adlandırılır. Gastrointestinal sistemden kolşisin absorpsiyonunu düzenler. CYP3A4 ve glikoprotein P, birlikte serum kolşisin düzeylerini belirler. Tedavi yanıtıslığı hasta özelinde CYP3A4 ve glikoprotein P ekspresyonlarına bağılı olabilir [122-130].

2015 yılında yayınlanan "European League Against Rheumatism (EULAR)" AAA tedavisi önerilerine göre tanı konulduktan sonra en kısa sürede kolşisin tedavisi başlanmalıdır. Başlangıç dozu; <5 yaş $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş 0,5-1 mg/gün, >10 yaş 1-1,5 mg/gün olarak önerilmektedir. Hasta komplikasyonlar açısından risk altında veya hastalık aktivitesi yüksek ise daha yüksek dozlarda tedavi başlanabilir. Düşük dozda kolşisin başlanıp ataklar devam ediyorsa veya subklinik inflamasyon varsa kolşisin dozu arttırılmalıdır. Doz çocuklarda en fazla 2 mg/gün, erişkinlerde 3 mg/güne kadar arttırılabilir. Genetik tanı konulan fakat AAA bulgusu olmayan veya subklinik inflamasyonu olmayan hastalara tedavi başlanmasına gerek olmamakla birlikte amiloidoz riski açısından hasta özelinde değerlendirilip tedavi planı yapılmalıdır. Kolşisin günlük tek veya iki doz şeklinde verilebilir. Uzun dönem kullanılabilen güvenilir bir ilaçtır fakat gastrointestinal sistem yan etkileri gelişebilir. Böbrek fonksiyonları bozulan hastalarda kolşisin intoksikasyonu arttığı için renal doz ayarlamasına dikkat edilmelidir [14].

IL-1 inhibitörleri: AAA patogenezinin temelinde mutasyona uğramış olan pirin proteininin düzenleyici görevini yerine getirememesi ve kontrolsüz IL-1 beta üretimi olduğu için IL-1 inhibitörleri tedavide yer almaktadır. Maksimum dozda kolşisin almasına rağmen atakları veya subklinik inflamasyonu devam eden hastalar kolşisine dirençli olarak değerlendirilip anti IL-1 tedavisi planlanmalıdır. Proteinürisi olan AAA hastalarında biyopsi ile amiloidoz tanısı kesinleştirilmelidir. Amiloidoz tedavisinde kan basıncı kontrolü sağlanmalı, organ disfonksiyonları değerlendirilmeli ve gerektiğinde renal replasman tedavisi planı çizilmelidir. Amiloid birikimi kolşisin

ve biyolojik tedaviler ile gerileyebilir. Kolşisin ve anti IL-1 tedavisi tedavisi birlikte kullanılmalıdır.

Anakinra: Anakinra rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Sınıfının ilk üyesidir. Kolşisin dirençli hastalarda etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Günlük subkutan uygulanmaktadır. Erişkinlerde dozu 100mg/gündür. IL-1 inhibitörleri ile ilgili 27 çalışmanın incelendiği bir meta analizde kolşisin dirençli AAA hastalarında anakinra ile %76,5 oranında tam yanıt ve %18,8 oranında atak sıklığında azalmanın gözlemlendiği parsiyel yanıt izlenmiştir [131, 132].

Kanakinumab: Kanakinumab IL-1 betayı hedefleyen IgG tipinde insan monoklonal antikordur. Kolşisin dirençli hastalarda etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Erişkin hastalarda 4-8 haftada bir 150-300 mg subkutan yolla uygulanmaktadır. IL-1 inhibitörleri ile ilgili 27 çalışmanın incelendiği bir meta analizde kolşisin dirençli AAA hastalarında kanakinumab ile %67,5 oranında tam yanıt, %32,5 oranında atak sıklığında azalmanın gözleendiği parsiyel yanıt izlenmiştir. Tedavi yanıtsızlığı izlenmemiştir. Anakinra yanıtsız hastalara uygulandığında da tam yanıt elde edildiği görülmüştür. Proteinüride azalma gözlenmiştir [131, 133-135].

Rilonasept: IL-1 sinyal yolağını bloke eden insan IL-1 reseptör füzyon proteinidir. Erişkin hastalarda 320 mg yükleme dozu sonrası haftada bir 160 mg subkutan yolla uygulanmaktadır [136].

Diğer medikal tedaviler: Diğer medikal tedaviler arasında talidomid, anti-TNF ajanlar, tosilizumab ve IFN-alfa bulunmaktadır. Kolşisin dirençli hastalarda fayda gösterdiğini belirten çalışmalar mevcut olmakla birlikte etkinlik ve yan etki profili ile değerlendirildiğinde, randomize kontrollü çalışmaların da eksikliği ile birlikte bu tedavilerin rutinde kullanımı azdır. Tosilizumab, IL-6 reseptör antagonisti olan insan monoklonal antikorudur. AA amiloidozlu RA hastalarında amiloidoz insidansında azalma sağladığı gösterilmiştir. AAA inflamasyon yolağında yer alması sebebi ile tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir. AAA hastalarında ataklar sırasında ve düzenli kolşisin tedavisi altında da serumda TNF'nin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu sebeple anti-TNF ilaçların kullanımı düşünülmektedir. Adalimumab, infliksimab ve etanersept gibi anti-TNF ajanların kullanımı ile ilgili

yapılan çalışmalarda kronik artriti olan ve kolşisine dirençli erişkin hastalarda relapsların azaldığı gösterilmiştir [137-142].

2.2. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİNDE KARDİOVASKÜLER RİSK VE HİPERTANSİYON

Çalışmalar Ailesel Akdeniz Ateşinin sadece inflamatuvar ataklarla seyreden bir hastalık olmadığını kronik inflamasyon sürecinin de hastalığın bir parçası olduğunu göstermektedir. Kronik inflamasyonun göstergesi olarak AAA hastalarında gelişebilen kronik normositik normokromik anemi, splenomegali, kemik mineral dansitesinde azalma, ataksız dönemlerde de yüksek olan fibrinojen ve ESH seviyeleri, çocuklardaki gözlenen büyüme gelişme geriliği örnek verilebilir [13, 68, 143-146].

İnflamatuvar süreci yönlendirmeye, geliştirmeye ve sürdürmeye yardımcı olan faktörleri gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Kolşisin tedavisi altındaki AAA hastalarında bile CRP ve SAA'nın ataksız dönemlerde yükseldiği hastaların %30-90'ında gösterilmiştir [13, 113, 147-149]. Fenotip 2 hastalarda atak gözlenmeden uzun süreli SAA yüksekliğinin AA amiloidoza yol açtığı bilinmektedir [13, 150, 151]. AAA hastalarında ataksız dönemlerde lipoprotein a ve homosisteinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum CRP ile birlikte aterosklerozda hızlanma ve koroner arter hastalığı için risk faktörü oluşturmaktadır [13, 114, 152, 153]. Aktive nötrofillerden salınan ve inflamatuvar yanıtı sebep olan S100-A12 proteini de kolşisin kullanan hastalar dahil olmak üzere ataksız dönemlerde yüksek bulunmuştur [13, 18, 154]. IL-6, IL -8, IL -10, IL -12, IL -17 ve IL -18 ile birlikte başka pek çok sitokin ve kemokinin de yine ataksız dönemlerde yüksek izlendiği gözlenmiştir [13, 155-162].

Subklinik inflamasyonu etkileyen en önemli iki faktör kolşisin kullanımı ve genetik faktörlerdir. Diğer risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, atak sıklığı, SAA1 alfa izomer homozigotluğu, artrit gibi faktörler sayılabilir [15-17]. M694V homozigotluğu subklinik inflamasyonla en fazla ilişkilidir [148].

Kolşisinin subklinik inflamasyonu baskıladığı, ataksız dönemlerdeki yüksek seyreden inflamatuvar belirteçlerin düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Kronik inflamasyonu baskılamak için ataksız dönemlerde SAA düzeyini 10mg/l altında

tutacak şekilde kolşisin düzeyinin artırılmasını öneren çalışmalar mevcuttur [13, 147, 156].

AAA hastalarında ataksız dönemlerde devam edebilen kronik inflamatuvar süreç eşlik eden kardiyovasküler risk artışının da olabileceğini düşündürmektedir. Kronik inflamasyona sekonder endotel disfonksiyonunun etkilerini gösteren çalışmalarda vasküler akım aracılı dilatasyonda azalma, ateroskleroz, vasküler intima ve media kalınlık artışı, subklinik miyokardiyal tutulum, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu izlenmiştir. AAA'nın en önemli komplikasyonu olan AA tipi amiloidoz da kardiyovasküler risk artışında rol alır [163-168].

Kolşisin ataklar arasında subklinik inflamasyonu da baskılar. Amiloidoz gelişimini önleyerek ve endotel disfonksiyonunda düzelme sağlayarak kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir [13, 18].

AAA ile en çok ilişkilendirilen inflamazomlardan biri olan NLRP3 ile hipertansiyon ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. NLRP 3 inhibisyonunun renal inflamasyon ve fibrozisi azalttığı buna sekonder olarak kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir [169, 170].

2.2.1. İnflamasyonun Kardiyovasküler Risk ve Hipertansiyondaki Rolü

Kronik inflamatuvar hastalıklar artmış kardiyovasküler risk, morbidite ve mortalite ile karakterizedir. Kardiyovasküler olayların başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonların gelişmesine kadar her evrede inflamasyonun rolü gösterilmiştir. Subklinik aterosklerozun hızlanması, inflamatuvar belirteçlerin artışı ve immün sistemin disregülasyonu kardiyovasküler risk artışında rol oynamaktadır [171].

Kronik inflamasyon; ADMA (asimetrik dimetil arjinin) ve endokan düzeylerinde, vasküler permeabilitede ve proinflamatuvar sitokinlerde artışla birlikte endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır [163-168].

Kan basıncı regülasyonu kardiyovasküler, renal, nöral, endokrin ve doku düzeyinde kontrol sistemleri ile sağlanan kompleks fizyolojik bir fonksiyondur. Doğal ve edinsel immünitinin mevcut fizyolojik fonksiyonlar üzerindeki etkisi ve hipertansiyon gelişimindeki rolünü gösteren çalışmalar mevcuttur [172].

Endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü olan ADMA artışı, oksidatif hasar, endotel disfonksiyonu ve yüksek kan basıncı ilişkisi gösterilmiştir. IL-1 beta ve TNF-alfa gibi artmış inflamatuvar sitokin düzeyi yüksek kan basıncı ile ilişkilidir. Hs-CRP yüksekliği ile hipertansiyon ilişkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [173-181].

2.2.2. Ailesel Akdeniz Ateşinde Amiloidozun Kan Basıncı ile İlişkisi

Amiloidozun kan basıncına olan etkisi amiloidin biriktiği dokuya ve amiloidozun ciddiyetine göre değişmektedir. Literatürde amiloidoz ile hem hipotansiyon hem de hipertansiyon ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Primer amiloidozda daha çok görülmekle birlikte sekonder amiloidozda da kardiyovasküler ve otonom sinir sisteminde etkilenme görülmektedir. Kardiyak etkilenme ve kardiyak output azalması hipotansiyonun bir sebebi olabilir. Otonom sinir sisteminde etkilenmeyle birlikte arteriyolar vazokonstriksiyonda azalma görülebilir. Vasküler reaktivitenin noninvazif bir göstergesi olan akım aracılı dilatasyonda artış izlenebilir. Sekonder amiloidozda adrenal bezde amiloid birikimi %40 civarında görülmektedir. Literatürde amiloidozla ilişkili adrenal yetmezlik ve kriz tablosu ile izlenen vakalar, kortikosteroid ve mineralokortikoid tedavisine yanıt vermeyip sürekli intravenöz norepinefrin ihtiyacı duyacak derecede ciddi hipotansiyon izlenen vakalar mevcuttur. Renal amiloidozda sekonder kan basıncında düşme proteinüri, hipoalbuminemi ve intravasküler volümde azalma ile izlenebilir. Jukstaglomerüler hücrelerin etkilenmesine bağlı renin anjiotensin aldosteron sisteminde baskılanma da kan basıncında düşmeye yol açabilir. Renal replasman tedavileriyle AA amiloidoz hastalarının yaşam sürelerinin uzaması AA amiloidozda daha nadir gözlenen kardiyak ve diğer tutulumların da görülmesine neden olmuştur. Renal amiloidozun ciddiyetinin artması ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olmasıyla ise kan basıncında artış görülmektedir [182-188].

2.3. HİPERTANSİYON

Hipertansiyon küresel halk sağlığını tehdit eden bir hastalık olup, dünyada yaklaşık 1 milyardan fazla bireyi etkilemektedir [22]. Arteriyel kan basıncı yüksekliği

ile kendini gösteren, sistemik bir hastalıktır. En sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Kardiyovasküler hastalık ve bütün nedenlere bağlı ölümlerin en önemli önlenabilir nedenidir [19]. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, periferik arteriyel damar hastalığı, böbrek yetersizliği ve atriyal fibrilasyon için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [189, 190].

Hipertansiyon komplikasyonları kan basıncı yüksekliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Hipertansiyon epidemiyolojisi, patofizyolojisi, hipertansiyon ilişkili risklerin tanımlanması ile hipertansiyon daha iyi anlaşılakta ve yüksek kan basıncını düşürmenin erken morbidite ve mortaliteyi engellediği gösterilmektedir [19, 191-194].

2.3.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde hipertansiyon prevalansı %30- 45 aralığındadır. 2025 yılında Dünya'da 1,56 milyar hipertansiyon hastası olması beklenmektedir. Gelişmiş ülkelere oranla gelişmekte olan ülkelerde hipertansiyon sıklığındaki artışın daha belirgin olacağı beklenmekle birlikte, ülke gelir statülerinden bağımsız olarak küresel yüksek prevalansa sahiptir. Yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaşın üzerinde kişilerin %60'ından fazlası hipertansiyon tanısı almaktadır. Dünya nüfusu yaşlandıkça, sedanter yaşam tarzı ve bireylerin vücut kitle indeksi arttıkça hipertansiyon prevalansı da artmaya devam edecektir [20-22].

2.3.2. Türkiye'de Hipertansiyon

Türkiye'de hipertansiyon sıklığını araştıran çalışmalar 1960'lı yıllardan bu yana gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmaların geniş kapsamlı olarak yapılanları Türkiye'de hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları hakkında bilgi vermektedir.

Türkiye'de hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma Türk Kardiyoloji Derneği öncülüğünde gerçekleştirilen 'Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)' çalışmasıdır. 1990 yılında kesitsel bir

tarama olarak başlayan çalışma belirli yıl aralıklarıyla tekrarlanarak günümüze gelmiştir. 1990 yılındaki çalışmada hipertansiyon prevalansı kentsel kesimde %31,7, kırsal kesimde %36,4, Türkiye genelinde ise %33,7 bulunmuştur. Yaş arttıkça prevalansın arttığı saptanmıştır. Türk erişkinlerinde 1990-2000 yılları arasındaki 10 yıllık süreç içinde ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarının erkeklerde 4,4/2,7 mmHg, kadınlarda 6,4/4,2 mmHg yükseldiği belirlenmiştir. TEKHARF kohortunda yeni gelişen hipertansiyonun en güçlü belirleyicileri yaş, kadın cinsiyet, bel çevresi, CRP, açlık insülini ve sigara olarak saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık ve mortalite için her iki cinsiyette de en güçlü bağımsız öngördürücünün sistolik kan basıncı olduğu belirlenmiştir [195, 196].

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği öncülüğünde 2003 yılında gerçekleştirilen Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent 'Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey') ülke çapında hipertansiyonun ana hedef olarak alındığı ve böbrek hasarının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmaya 4910 birey dahil edilmiş, bu bireylerin 3106'sının normotansif, 1804'ünün ise hipertansif olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon, kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri saptanan, kan basıncı normal olsa bile antihipertansif ilaç kullanan veya daha önce bir hekim tarafından kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri saptananlar olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre Türkiye'de hipertansiyon prevalansı %31,8 olarak bulunmuştur. Kadınlarda (%36,1) anlamlı olarak erkeklerden (%27,5) daha yüksek kan basıncı izlenmiştir. Normotansif erişkinlerin de yaklaşık %20'sinin kan basıncının yüksek normal (130-139/85-89 mm Hg) sınırlarda olduğu görülmüştür. Böbrek hasarına ilişkin değerlendirmelerde, hastaların yaklaşık %6'sında glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olduğu, %27'sinde ise mikroalbuminüri olduğunu gösterilmiştir. Diyabeti ve böbrek hastalığı olanlar çıkarıldığında, yalnız hipertansiyonu olan kişilerin %9'unda mikroalbuminüri saptanmıştır [197, 198].

Ülkemizde hipertansiyon prevalans çalışmaları olmasına rağmen geniş kapsamlı bir insidans çalışmaması olmaması sebebi ile 2008 yılında HinT (Hypertension incidence in Turkey) çalışması gerçekleştirilmiştir. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'ndaki 2003 popülasyonunu değerlendiren prospektif kohort çalışmasıdır. 4910 hastanın 3768'i tekrar değerlendirilmiş ve 4 yıllık düzeltilmiş genel insidans hızı %21,3 saptanmıştır [199].

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından düzenlenen ‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) 2010 yılında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 15 ilden 540 merkezden 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile bitirilmiştir. Hipertansiyon prevalansı %31,4 izlenmiş olup kadın, erkek ve kentsel, kırsal fark izlenmemiştir [200].

2012 yılında Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'nın ikincisi (Patent2) gerçekleştirilmiştir. Türkiye’de hipertansiyon prevalansı, farkındalığı, tedavisi ve kontrolü ile bunları etkileyen faktörleri saptamak ve 2003 yılında yapılan Patent çalışması sonuçları ile karşılaştırarak, hipertansiyon ve tedavisi ile ilişkili gelişmeleri belirlemek amacıyla yapılmıştır. Hipertansiyon prevalansı ilk çalışmayla benzer olarak %30,3 bulunmuştur. İlk çalışmayla benzer olarak kadınlarda (%32,3) anlamlı olarak erkeklerden (%28,4) daha yüksek basıncı izlenmiştir. Kentsel ve kırsal alan hipertansiyon prevalansında belirgin fark izlenmemiştir. Hipertansiyon farkındalığının (%40,7'den %54,7'ye), tedavi edilme oranının (%31,1'den %47,4'e) ve kontrol altında olma oranının (%8,1'den %28,7'ye) ilk çalışmaya oranla anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Kan basıncının iyi regülasyonu genç yaş, kadın cinsiyet, kentsel alanda yaşama ve yüksek eğitim seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. İlk çalışmaya oranla antihipertansif ilaç kullanım sıklığı artmıştır. Antihipertansif tedavi alan hastalarda ilk çalışmada tek ilaç kullanım oranı daha yüksekken ikinci çalışmada çoğunluğunun iki ya da daha fazla ilaç aldığı gözlenmiştir. Kombine tedavi kullananlarda da en sık anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ve diüretik kombinasyonunun kullanıldığı görülmüştür [201].

2.3.3. Hipertansiyonun Tanımlanması ve Sınıflandırılması

Hipertansiyon renovasküler, renal parankimal, endokrin ya da başka bilinen bir etiyolojik nedene bağlı ise sekonder hipertansiyon olarak adlandırılır. Hipertansiyon hastaları %5-15 aralığında sekonder hipertansiyon geri kalan çoğunluğu ise primer hipertansiyon tanısı alan hastalardan oluşmaktadır [20, 202].

Sınıflandırmanın asıl amacı tanı ve tedavi kararlarının belirlenmesini kolaylaştırmaktır. Hipertansiyon tanısı için eşik değerler farklı kılavuzlara göre

değişebilmektedir. 2017 AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) Hipertansiyon Kılavuzu, 2018 ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) Hipertansiyon Kılavuzu ve 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu hipertansiyon sınıflandırmaları Tablo 2.6, Tablo 2.7 ve Tablo 2.8'de gösterilmektedir. Tablo 2.9'da ise üç kılavuzun birbirleriyle karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 2.6. 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu Hipertansiyon Sınıflandırması [203]

	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2	≥160	ve/veya	≥100

Tablo 2.7. 2018 ESC/ESH Hipertansiyon Sınıflandırması [20]

	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Hipertansiyon	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2	≥160	ve/veya	≥100

Tablo 2.8. 2017 AHA/ACC Hipertansiyon Sınıflandırması [204]

	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-129	ve	<80
Hipertansiyon	≥130	veya	≥80
Evre 1	130-139	veya	80-89
Evre 2	≥140	veya	≥90

Tablo 2.9. Hipertansiyon Sınıflandırılmasının Karşılaştırılması [20, 203, 204]

	AHA/ACC Hipertansiyon Kılavuzu		ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu		Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu	
KB ölçümü	SKB	DKB	SKB	DKB	SKB	DKB
Ofis/klinik	≥130	≥80	≥140	≥90	≥140	≥90
Gündüz ortalama	≥130	≥80	≥135	≥85	≥135	≥85
Gece ortalama	≥110	≥65	≥120	≥70		
24 saatlik ortalama	≥125	≥75	≥130	≥80	≥130	≥80
Ev	≥130	≥80	≥135	≥85	≥135	≥85

2.3.4. Primer Hipertansiyon Patogenezi

Kan basıncının en önemli fonksiyonu vasküler sistem aracılığıyla dokulara yeterli kan akışının sağlanmasıdır. Kan basıncı regülasyonu kardiyovasküler, renal, nöral, endokrin ve doku düzeyinde kontrol sistemleri ile sağlanan kompleks fizyolojik bir fonksiyondur. Bilinen "Kan basıncı = Kardiyak output X Sistemik vasküler rezistans" formülü kısa süreli kan basıncı değişikliklerini açıklayabilse de hipertansiyon gibi uzun dönem kan basıncı regülasyonunu ilgilendiren patolojileri açıklamada yetersiz kalmaktadır [175, 205].

Kan basıncının akut düzenlenmesinde baroreseptörler, kemoreseptörler ve santral sinir sistemi görev alır. Etkileri saniyeler içerisinde başlar, etkindir ancak kısa zaman içerisinde adapte olarak etkisini kaybeder. Takibinde interstisyel alan ve intravasküler alan arasında sıvı değişimleri ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi etkili olmaya başlar. Kan basıncını normale yakın bir değere getirmeye çalışırlar ancak; kan basıncını uzun dönemde normal düzeyine getirebilecek asıl sistem renal tuz ve su dengesidir. Ekstraselüler sıvı hacmi tuz alımı ve atılımı arasındaki dengeyle belirlenir. Bu dengenin en önemli komponentleri basınç natriürezisi ve diürezidir [175, 205, 206].

Primer hipertansiyon patogenizinde en önemli faktör renal fonksiyon değişimiyle birlikte renal basınç natriürezinin su ve tuz dengesini daha yüksek bir kan basıncında sağlayacak şekilde yeniden düzenlenmesidir. Renal basınç natriürezinin yeniden düzenlenmesi iki yolla olabilir. Birincisi intrinsek renal hasar veya renal nörohumoral kontrolde değişime sekonder renal sodyum abzorpsiyonunun artmasıdır. İkincisiyse intrarenal ve nörohormonal mekanizmalarla renal vazokonstrüksiyon olması ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasıdır [175, 206, 207].

Etkin kan basıncı tedavisi renal basınç natriürezinin tekrar daha düşük bir kan basıncında dengelenmesini sağlamaktır. Bu da diüretiklerle renal tuz atılım kapasitesini artırarak veya renin anjiyotensin sistemi blokörleriyle antinatriüretik etkiler azaltarak yapılabilir. Bu şekilde sodyum dengesi daha düşük bir kan basıncında dengelenebilir. Ayrıca renin anjiyotensin sistemi blokajı kan basıncını tuza daha duyarlı hale getirir ve etkinliği tuz tüketiminin azaltılması veya diüretik eklenmesiyle artar [175, 208].

Primer hipertansiyon patogeneğinde bir kısmı kanıtlanmamış olsa da pek çok hipotez mevcuttur. Renal patolojiler arasında preglomerüler basınç artışı, fonksiyon gören nefron sayısının azalması ve tübüler reabzorpsiyonun artması sayılabilir. Primer hipertansiyon hastalarında belirgin bir renal iskemi veya renal darlık olmayıp glomerüler filtrasyon hızı normal olsa da preglomerüler direnç artışının etiyolojide yer alabileceği düşünülmektedir. 'Goldblatt 1 böbrek 1 klip' hipertansiyonuna benzer özellikler gösteren primer hipertansiyon hastaları mevcuttur [175, 209]. Bu durum özellikle yaygın ateroskleroza olan hastalarda görülebilir ve kalsiyum kanal blokörü gibi preglomerüler direnci azaltan tedavilerden fayda görebilirler. Her iki böbrekte de parsiyel nefroskleroz alanlarına sebep olan 'Goldblatt 2 böbrek 1 klip' hipertansiyonuna benzer özellikler gösteren primer hipertansiyon hastaları da mevcuttur [175, 206]. İskemik olmayan nefronlar hiperfiltrasyona maruz kalır. Hiperfiltrasyon uzun dönemde nefron hasarı yaratır. Tübüler reabzorpsiyon artışı proksimal düzeyde gerçekleşirse makula densa seviyesinde azalmış tuz iletimi olacağı için hipertansiyon tuza duyarlı değildir ancak tübüler reabsorpsiyon distal düzeyde gerçekleşirse tuza duyarlıdır [175].

İntrensek renal mekanizmalar dışında renal sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyotensin 2 ve mineralokortikoid reseptör aktivasyonu, genetik atriyal natriüretik peptid (ANP) defekti veya reseptör duyarsızlığı, endotelin, oksidatif stres, nitrik oksit ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörlerin de etiyolojide yer aldığı düşünülmektedir [175, 210-214].

Genetik varyasyonlara ek olarak obezite, fazla tuz ve fazla alkol tüketimi gibi çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır. Obezite kardiyak outputu artırır. Leptin üzerinden sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapar. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonuna neden olur, bu da glomerüler hasar ve nefron kaybına katkıda bulunur. Viseral adipoziteye sekonder intraabdominal basınç artışı ve retroperitoneal adipoz dokunun renal kapsüle yaptığı basınç da intrarenal basıncı artırır [175, 207, 210, 215-217].

2.3.5. Kan Basıncı Ölçümü

Hipertansiyon tanısı için kan basıncını doğru olarak ölçmek tanı ve tedavi kararını belirleyeceği için oldukça önemlidir. Erişkinlerde her muayenede kan basıncı ölçümü önerilmektedir [203].

Ofis veya Klinik Kan Basıncı Ölçümü: Klinisyen muayenesinde kan basıncı ölçümünde oskültatuvar veya osilometrik otomatik sfingomanometre kullanımı önerilmektedir. Onaylı cihazların kullanılması ve periyodik kontrol ve kalibrasyonlarının yapılması gerekmektedir [203].

Hastaya, ölçüm yapan kişiye veya ölçüm yöntemine bağlı olmak üzere kan basıncı ölçümünü etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. İlk muayenede hastanın iki kolundan da ölçüm yapılmalıdır. Her iki kol arası SKB farkı 15 mmHg ve üzeri olduğu durumlar genellikle ateromatöz kardiyovasküler hastalık ve artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olmakla birlikte etiyoloji değerlendirme açısından ileri araştırma yapılmalıdır [20]. Sonraki takipler yüksek çıkmış olan koldan ölçümlere devam edilerek yapılmalıdır [203].

Hasta ölçümden önce en az beş dakika normal ısıda ve sessiz bir odada oturur pozisyonda dinlenmelidir. Hastanın kol çevresi uzunluğuna uygun manşon seçimi

önemlidir. İzometrik kas kontraksiyonu kan basıncında yüksek ölçümlere sebep olabildiği için ölçüm yapılacak kol kalp hizasında olacak şekilde tutulmalı ve desteklenmelidir. Ölçüm öncesi en az 30 saniye palpasyon ile nabız muayenesi yapılmalı ve ritim kontrol edilmelidir. Aritmi mevcutsa otomatik cihazlar vuruları kaçırabileceği için oskültasyonla kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.

İki dakika arayla en az üç ölçüm yapılmalı ölçümler arasında 10 mmHg ve üzeri fark var ise ek ölçüm yapılmalıdır. Son iki ölçümün ortalaması kan basıncı değeri olarak kaydedilir. Sistolik ve diyastolik kan basıncını belirlemek için faz I ve faz V Korotkoff sesleri kullanılmalıdır. Yaşlı, diyabetik, ortostatik hipotansiyon açısından risk faktörü olan bütün hastalarda normal kan basıncı ölçümünden sonra hastanın ayağa kalkması istenilerek 1 ve 3 dakika sonra kan basıncı ölçülmelidir. SKB ≥ 20 mmHg veya DKB ≥ 10 mmHg düşmesi ortostatik hipotansiyon olarak değerlendirilir [20, 203].

Evde Kan Basıncı Ölçümü: Evde kan basıncı ölçümünde, onaylı ve kol için uygun manşonlu ve otomatik tansiyon ölçüm aleti kullanılır. Ev ölçümlerinin en az üç gün yapılması önerilmektedir. Kan basıncı, sabah ve akşam saatlerinde ve her seferinde 1-2 dakika arayla ikişer kez ölçülmelidir. İki ölçümün ortalaması alınmalıdır. Ölçümden önce en az beş dakika dinlenilmeli, otuz dakika içerisinde sigara veya kahve içilmemeli, egzersiz yapılmamalıdır. Kan basıncı ölçümünde kullanılacak otomatik tansiyon ölçüm cihazının koldan ölçüm yapan cihaz olması önerilmekte, bilekten ölçüm yapan cihazlar önerilmemektedir [20, 203].

Evde kan basıncı ölçümünün kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi ofis kan basıncı ölçümüne göre daha iyi yansıttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Hastanın ilaç uyumu ve kan basıncı kontrolüne de olumlu etkisi vardır.[20].

Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, hipertansiyon tanısında ve takibinde ideal bir yöntemdir. Cihaz hasta üzerinde 24 saat taşınarak günlük aktivite ve uyku sırasında belirli aralıklarla kan basıncı ölçümü yaparak kayıt alır. Ofis ölçümlerine göre hipertansiyon ilişkili organ hasarını daha iyi öngörür [20, 218]. Morbidite ve mortalite ilişkisini daha iyi gösterir [20, 219, 220].

Klinik kan basıncı ve evde ölçülen kan basınçları arasında belirgin uyumsuzluk olması durumunda tanı koydurucudur. Kan basıncının ofis şartlarında normal

sınırlarda olmasına rağmen günlük hayatta yüksek olduğu maskeli hipertansiyon tanısında ve ofis ölçümlerinin yüksek olduğu ancak günlük hayatta normotansif seyreden beyaz önlük hipertansiyonu tanısında önemlidir. Kan basıncı gece boyunca en düşük değerlerde seyretmekte, sabah en yüksek değerlerine ulaşmakta ve gün içinde yavaş bir azalma göstermektedir. Kan basıncında gece %10'dan az düşme olması non-dipping olarak tanımlanmıştır. Kan basıncının gece seyrinin ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile değerlendirilmesi önemlidir çünkü non-dipping kardiyovasküler sonlanım açısından olumsuz bir faktördür [20, 203, 221].

2.3.6. Hipertansiyonda Risk Sınıflaması

Hipertansiyon hastalarında diyabet, dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalıkların diğer risk faktörleri ve hedef organ hasarı daha yaygındır. Risk faktörleri birbirleriyle etkileşebileceğinden metabolik risk faktörleri olan hipertansif hastaların toplam kardiyovasküler riski artar [20, 222].

Kişinin belirli bir zaman diliminde aterosklerotik kardiyovasküler olay (KVO) yaşama olasılığının belirlenmesi toplam kardiyovasküler riskin ifade edilmesi açısından önemlidir. Klinik kardiyovasküler ve renal hastalığın varlığını, subklinik kardiyovasküler hastalık varlığını ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik edip etmediğini belirlemek hipertansiyonda tedavi kararı belirlenmesi için gereklidir [20, 203].

ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu'na göre SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) tablosu kullanılarak risk sınıflaması yapılması her hipertansif hastada önerilmektedir. SCORE sistemi yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, total kolesterol ve SKB değerine göre 10 yıllık ilk ölümcül aterosklerotik KVO olasılığını hesaplamaktadır [20]. SCORE sistemi Tablo 2.10'da gösterilmektedir.

Tablo 2.10. SCORE Sistemi [20]

<u>Çok Yüksek Risk Grubu</u>
Klinik veya radyolojik olarak kardiyovasküler hastalık gösterilmiş olanlar (akut koroner sendrom, anjina, revaskülarizasyon öyküsü, iskemik inme, koroner arter hastalığı ve periferik damar hastalığı)
Diyabet tanısı olup hedef organ hasarı olanlar veya en az 3 major risk faktörü olanlar veya 20 yıldan uzun süredir T1DM tanısı olanlar
GFH <30 ml/min/1.73m ²
Score sisteminde hesaplanan riski %10 ve üzeri olanlar
Ailesel hiperlipidemi tanısı ve ASKVH veya başka majör risk faktörü olanlar
<u>Yüksek Risk Grubu</u>
Belirgin biçimde yüksek, tek risk faktörü olanlar (Total kolesterol >310 mg/dl, LDL >190 mg/dl veya KB ≥ 180/110mm Hg)
Score sisteminde hesaplanan riski ≥%5 ve <%10 olanlar
Diyabet tanısı olup hedef organ hasarı olmayanlar ve 10 yıldan uzun süredir DM tanısı olan veya başka risk faktörü olanlar
GFH 30-59 ml/min/1.73m ² aralığında olanlar
Başka major risk faktörü olmayan ailesel hiperlipidemi
<u>Orta Risk Grubu</u>
Score sisteminde hesaplanan riski ≥%1 ve <%5 olanlar
Başka risk faktörü olmayan 10 yıldan kısa süredir tanısı olan genç diyabet hastaları (T1DM<35 yaş, T2DM<50 yaş)
<u>Düşük Risk Grubu</u>
Score sisteminde hesaplanan riski ≤%1 olanlar

2017 AHA/ACC Hipertansiyon Kılavuzu ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) risk skorunun kullanılmasını önermektedir. ASKVH risk skoru; yaş, ırk, cinsiyet, sigara kullanımı, total kolesterol, HDL kolesterol, SKB, diyabet, hipertansiyon tedavisine göre 10 yıllık KVO riski hesaplanmaktadır. <%5 düşük risk, %5- %7,4 sınırdaki risk, %7,5- %19,9 orta risk, %20 ve üzeri yüksek risk olarak değerlendirilmektedir [204].

2.3.7. Antihipertansif Tedavi Başlama Endikasyonları

Hipertansiyon tedavisinde temel olan tedavinin faydalarının tedavinin risklerini geçtiği kan basıncı değerinin belirlenmesidir. ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu ve Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu'na göre kardiyovasküler risk durumundan bağımsız olarak evre 2 veya 3 hipertansiyon, evre 1 hipertansiyonu olup kardiyovasküler riski yüksek veya çok yüksek olan veya hedef organ hasarı olan hastalara tedavi başlanması önerilmektedir. Evre 1 hipertansiyonu olup kardiyovasküler riski düşük veya orta olanlara hedef organ hasarı da yoksa öncelikle yaşam tarzı değişikliği önerilebilir. Yaşam tarzı değişikliği ile hedefe ulaşılamazsa ilaç tedavisine başlanır. 65-80 yaş aralığındaki hastalar için benzer endikasyonlar geçerlidir. 80 yaş ve üzerindeki hastalar içinse ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu'na göre SKB>160mmHg, Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu'na göre SKB>150mmHg olduğunda tedavi endikasyonu vardır. Yüksek normal kan basıncı değerlerinde (130-140 mmHg /85-89 mmHg) yaşam tarzı değişikliği önerilir, çok yüksek kardiyovasküler riski varsa ilaç tedavisi başlanabilir [20, 203].

AHA/ACC Hipertansiyon Kılavuzu'na göre ise evre 2 hipertansiyonda ilaç tedavisi başlanır. Evre 1 hipertansiyonda ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) mevcut veya 10 yıllık KVO riski %10 ve üzerindeyse ilaç tedavisi başlanır, belirtilen riskler mevcut değilse önce yaşam tarzı değişikliği önerilip hedefe ulaşılamadığında ilaç tedavisi başlanabilir [204].

2.3.8. Hipertansiyon Tedavisi

Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Sağlıklı yaşam tercihleri, kardiyovasküler riski azaltmakla birlikte hipertansiyon gelişimini geciktirebilir veya engelleyebilir. Antihipertansif tedavinin etkinliğini artırır. Sağlıklı yaşam tercihleri sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, ideal vücut ağırlığına inilmesi, tuz ve alkol tüketiminin sınırlandırılması ve sigaranın bırakılmasını içerir. Beslenmenin sebze ve meyve ağırlıklı olmasına, doymamış yağ asitlerinin tercih edilmesine özen gösterilmelidir. Normal vücut ağırlığının üzerinde olan hastaların vücut ağırlığının en az %5-10'u kadar kilo vermesi önerilir. Günlük tuz tüketimi 5 gram ile sınırlandırılmalıdır.

Haftada en az beş gün 30 dakikadan az olmayan fiziksel aktivite önerilmektedir [20, 203, 223-226].

İlaç Tedavisi: Tedaviye başlarken hastanın ek hastalıkları, ilaç yan etkileri ve kontraendikasyonlarını göz önüne alarak ilaç seçimi yapmak önemlidir. Antihipertansif tedaviye diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri (KKB), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) olmak üzere dört grup ilaçtan herhangi biri ile başlanabilir. Dört grubun da kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler sonlanım üzerinde olumlu etkileri benzerdir. SKB <150 mmHg olan düşük riskli hastalar, yüksek normal kan basıncı olup tedavi başlanacak olanlar ve kırılabilirliği artmış yaşlılarda özellikle monoterapi tercih edilebilir. Tek ilaçla tedaviye başlandığında kan basıncı hedefe ulaşmazsa kombine tedaviye geçilebilir. Tedavi başlangıcında SKB >150 mmHg veya hedeflenen SKB düşüşü >20 mmHg ise kombine tedavi ile tedaviye başlanması önerilir. Kombine tedavide hasta uyumunun artırılması açısından tek tablet kombinasyonları önerilmektedir. Kombinasyon tedavisinde öncelikli olarak renin anjiyotensin sistemi blokörleri ve KKB veya diüretik kombinasyonları önerilmektedir. İkili kombinasyon ile kan basıncı hedef aralığa gelmeyen hastalarda renin anjiyotensin sistemi blokörleri, KKB ve diüretik kombinasyonu önerilir [20, 203].

Renin anjiyotensin sistemi blokörleri en sık kullanılan antihipertansif ilaçlardır. ACE inhibitörleri ve ARB'nin kan basıncı düşürme etkinlikleri benzerdir. ACE inhibitör ve ARB kombinasyonu önerilmemektedir. Albüminüriyi ve son dönem böbrek hastalığı riskini azaltırlar. Diyabetik ve non diyabetik kronik böbrek hastalığı progresyonunu azaltırlar. Hedef organ hasarını engeller, atriyal fibrilasyon insidansını azaltırlar. Sol ventrikül fonksiyonunu olumlu etkilerler [20, 203, 227, 228].

Kalsiyum kanal blokörlerinin kardiyovasküler sonlanım üzerinde olumlu etkileri gösterilen randomize kontrollü çalışmaların çoğu dihidropiridinlerdir. İnme riskini azaltıcı etkisi daha belirgin olmakla birlikte kalp yetersizliğini engellemede daha az etkilidir. Beta blokörlere göre karotis aterosklerozunun progresyonunu, sol ventrikül hipertrofisini ve proteinüriyi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir [20, 203, 227].

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler özellik kalp yetmezliğini engellemede diğer gruplara göre daha etkilidir. GFH $<45 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olduğunda etkinlikleri azalır, GFH $<30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olduğundaysa loop diüretiklerine geçilmelidir [20, 203, 227].

Beta blokörler; atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü veya anjinası olan hastalarda ve gebelik planlayan genç kadın hastalarda hipertansiyon tedavisi için herhangi bir basamakta eklenebilir. İnme, kalp yetmezliği ve major KVO riskini azaltmakla birlikte diğer antihipertansiflerle kıyaslandığında inme üzerindeki olumlu etkisi diğerlerine göre daha azdır. Sol ventrikül hipertrofisi üzerine olumlu etkisi de KKB, ACE inhibitörü ve ARB'ye kıyasla daha düşüktür [20, 203, 227, 229].

2.3.9. Hipertansiyon Tedavi Hedefleri

ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu ve Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre tüm hastalarda kan basıncı hedefi 140/90 mmHg altıdır. 65 yaş altındaki hastalar için 120-129/70-79 mmHg aralığı hedeflenmelidir. AHA/ACC Hipertansiyon Kılavuzu'na göre ise yaştan bağımsız ASKVH mevcut veya 10 yıllık KVO riski %10 ve üzeri olan tüm hastalarda hedef 130/80 mmHg altı olmalıdır. Diğer hastalarda da sağlanabiliyorsa aynı hedef önerilmektedir [20, 203, 204].

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Mevcut araştırma; Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında hipertansiyon prevalansı ve amiloidozun kan basıncı ile ilişkisini göstermeyi amaçlayan retrospektif bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ

Bu retrospektif veri tarama çalışmasında 01 Ocak 2000- 01 Ocak 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniği'ne Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile başvuran hastalar değerlendirildi. Hastaların tanıları, klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları gözden geçirildi. Hastalar elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlendi ve çalışmaya uygunlukları açısından değerlendirildi. Nukleus otomasyon sisteminden elde edilen veriler ve arşiv kayıtları Haziran 2020- Ağustos 2020 tarihleri arasında incelenerek çalışma tamamlandı. Çalışma için kontrol grubu olarak Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından gerçekleştirilmiş olan Patent2 çalışmasının verileri kullanıldı.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniği'ne en az 1 kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile başvurmuş olmak
- Ofis/klinik kan basıncı ölçümünün yapılp kayıt edilmiş olması

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- AA amiloidoz tanısı olup Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olmayan hastalar
- Ofis/klinik kan basıncı ölçümünün yapılmamış veya kayıt edilmemiş olması
- Kayıtlarda eksiklik ya da tutarsızlık olması

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay Tarihi:25.08.2020, Proje No: GO 20/482) (EK-1).

3.5. ARAŞTIRMANIN VERİLERİNİN TOPLANMASI

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile başvuran hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid hastalıkları (hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, tiroid hastalığı, IgA vaskülit, IgA nefropatisi, Behçet, seronegatif spondiloartropati, diğer nefrolojik ve romatolojik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları), AAA gen mutasyonları, amiloidoz için doku tanısı olup olmadığı, renal transplantasyon ve renal replasman tedavisi öyküsü, apendektomi öyküsü Nukleus otomasyon sistemi ve arşiv verilerinden kayıt edilmiştir. Hastaların AAA tedavisi için kullandığı ilaçlar, AAA tanısını aldığı zaman, hipertansiyon tanısı veya başka bir endikasyonla antihipertansif etkinliği olan ilaç kullanıyorsa kullandığı antihipertansifin grubu, en son başvuru muayenesindeki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve başvuru sırasındaki laboratuvar tetkikleri (spot idrar proteini, 24 saatlik idrar proteini, kreatinin) de kayıt edilmiştir. Çalışma için kontrol grubu olarak Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından gerçekleştirilmiş olan Patent2 çalışmasının verileri kullanıldı. Yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılarak kontrol grubu elde edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25. versiyon kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro–Wilk dağılım testleri kullanılarak incelendi. Normal dağılımda olmayan sayısal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verildi. Nominal değişkenler için olgu sayısı (%) değerleri verildi. Normal dağılımda olmayan değişkenlere sahip gruplar arasındaki karşılaştırmada Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare ve Fisher Exact testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 603 Ailesel Akdeniz Ateşi hastası dahil edildi. Hastalar cinsiyet, yaş, kullandıkları ilaçlar, amiloidoz ve eşlik eden ek hastalıklar açısından incelendi (Tablo 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.1. AAA Hastalarının Özellikleri

	Amiloidoz (n=99)	Amiloidozu Olmayan (n=504)	AAA Toplam (n=603)
Cinsiyet: Kadın, n (%)	41 (%41,4)	317 (%62,9)	358 (%59,4)
Yaş, Ortanca (min-maks), yıl	43(18-76)	32 (18-81)	35 (18-81)
AAA Tedavisi, n(%)			
Kolşisin	57 (%57,6)	456 (%90,5)	513 (%85,1)
Kanakinumab (+kolşisin)	26 (%26,3)	16 (%3,2)	42 (%7)
Anakinra (+kolşisin)	6 (%6,1)	7 (%1,4)	13 (%2,2)
Adalimumab (+kolşisin)	1 (%1)	3 (%0,6)	4 (%0,7)
Etanersept (+kolşisin)	3 (%3)	9 (%1,8)	12 (%2,0)
İnfliksımab (+kolşisin)	0 (%0)	1 (%0,2)	1 (%0,2)
Diğer biyolojik ilaç(+kolşisin)	0 (%0)	6 (%1,2)	6 (%1,0)
İlaç kullanmayan	6 (%6,1)	6 (%1,2)	12 (%2,0)
Serum Kreatinini, Ortanca (min-maks), (mg/dl)	1,24(0,47-10,92)	0,70(0,37-9,83)	0,74 (0,37-10,92)
İdrar Proteini, Ortanca (min-maks), (mg/gün)	1144,44(54,56-26422,21)	77,22 (19,05-9305,00)	88,97 (5-26422,21)
Homozigot M694V, n (%)	15 (%15,2)	47 (%9,3)	62 (%10,3)
≥1 Alelde M694V Mutasyonu, n (%)	26 (%26,3)	138 (%27,4)	164 (%27,2)
GFH>60 ml/min/1,73m², n (%)	46 (%46,5)	488 (%96,8)	534 (%88,6)
Renal Replasman Tedavisi, n (%)	35 (%35,4)	7 (%1,4)	42 (%7)
Hemodiyaliz	9 (%9,1)	0 (%0)	9 (%1,5)
Periton diyalizi	2 (%2)	0 (%0)	2 (%0,3)
Renal Transplantasyon	24 (%24,2)	7 (%1,4)	31 (%5,1)

Tablo 4.2. AAA Hastalarının Ek Hastalıkları

	AMİLOİDOZ (N=99)	AMİLOİDOZU OLMAYAN (N=504)	AAA TOPLAM (N=603)
Komorbiditeler, n(%)			
Hipertansiyon	33 (%33,3)	69 (%13,7)	102 (%16,9)
Hipotiroidi	14 (%14,1)	33 (%6,5)	47 (%7,8)
Seronegatif Spondiloartropati	9 (%9,1)	32 (%6,3)	41 (%6,8)
Diyabet	2 (%2,0)	23 (%4,6)	25 (%4,1)
Koroner Arter Hastalığı	2 (%2,0)	11 (%2,2)	13 (%2,2)
Kalp Yetmezliği	5 (%5)	5 (%1)	10 (%1,7)
Korunmuş Ejeksiyon	4 (%4)	2 (%0,4)	6 (%1,0)
Fraksiyonlu	1 (%1,0)	2 (%0,4)	3 (%0,5)
Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu	0 (%0)	1 (%0,2)	1 (%0,2)
Sınırdaki Ejeksiyon Fraksiyonlu	1 (%1,0)	5 (%1,0)	6 (%1,0)
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	1 (%1,0)	3 (%0,6)	4 (%0,7)
Behçet Hastalığı	1 (%1,0)	3 (%0,6)	4 (%0,7)
İgA Vaskülit			
Nefrolojik ve Ürolojik Ek Hastalıklar, n(%)			
	0 (%0)	5 (%1,0)	5 (%0,8)
Nefrolitiazis	0 (%0)	4 (%0,8)	4 (%0,7)
Fokal Sklerozan Glomerüloskleroz	0 (%0)	2 (%0,4)	2 (%0,3)
IgA Nefropatisi	0 (%0)	2 (%0,4)	2 (%0,3)
Nefrotik Sendrom	2 (%2)	0 (%0)	2 (%0,3)
Membranöz Glomerülonefrit	0 (%0)	2 (%0,4)	2 (%0,3)
Soliter Böbrek	0 (%0)	1 (%0,2)	1 (%0,2)
Vezikoüreteral Reflü	0 (%0)	1 (%0,2)	1 (%0,2)
Gittelman Sendromu	1 (%1)	0 (%0)	1 (%0,2)
Bilateral Renal Ven Trombozu			

AAA hastalarının 134 (%22,2)'ünün antihipertansif etkinliği olan ilaç kullandığı izlendi. Hipertansiyon tedavisinin yanısıra proteinüri, taşikardi, hipervolemi ve benign prostat hipertrofisi gibi farklı endikasyonlarla antihipertansif etkinliği bulunan ilaç kullananlar da bu gruba dahil edildi. En çok bir ilaç grubu kullanımı olduğu görüldü. Bir ilaç grubu kullananların en çok ARB, ikinci sırada ACE inhibitörü kullandığı gözlemlendi. İki ilaç grubu kullananlar arasında en çok ARB ile tiyazid ve benzeri kombinasyonunun, üç ilaç grubu kullananlarda ise en çok ARB, beta blokör ile tiyazid ve benzeri kombinasyonunun tercih edildiği gözlemlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. AAA Hastalarında Antihipertansif İlaç Kullanımı

Antihipertansif İlaç Kullanan AAA Hastaları (n=134)	
Bir İlaç Grubu Kullanan	83 (%61,9)
İki İlaç Grubu Kullanan	35 (%26,1)
Üç İlaç Grubu Kullanan	15 (%11,1)
Dört İlaç Grubu Kullanan	1 (%0,7)
Bir İlaç Grubu Kullanan	
ARB	31 (%23,1)
ACEİ	21 (%15,6)
KKB	15 (%11,1)
BB	15 (%11,1)
Diüretikler	
Furosemid	1 (%0,7)
Furosemid + AA	1 (%0,7)
İki İlaç Grubu Kullanan	
ARB + Tiyazid ve benzeri	6 (%4,4)
ARB + KKB	4 (%2,9)
BB + KKB	4 (%2,9)
ARB + Alfa Blokör	3 (%2,2)
ACEİ + Tiyazid ve benzeri	3 (%2,2)
ARB + Furosemid	2 (%1,4)
ACEİ + KKB	2 (%1,4)
ACEİ + BB	2 (%1,4)
ARB + BB	2 (%1,4)
KKB + Tiyazid ve benzeri	1 (%0,7)
KKB + AA	1 (%0,7)
BB + Furosemid	1 (%0,7)
KKB + Furosemid	1 (%0,7)
BB + Alfa Blokör	1 (%0,7)
Üç İlaç Grubu Kullanan	
ARB + BB + Tiyazid ve benzeri	6 (%4,4)
ARB + KKB + Tiyazid ve benzeri	3 (%2,2)
ACEİ + KKB + Tiyazid ve benzeri	2 (%1,4)
ACEİ + BB + Tiyazid ve benzeri	1 (%0,7)
ARB + BB + Tiyazid ve benzeri + Furosemid	1 (%0,7)
ACEİ + KKB + Furosemid	
BB + KKB + Furosemid	1 (%0,7)
ARB + KKB + Tiyazid ve benzeri + Furosemid	1 (%0,7)
	1 (%0,7)
Dört İlaç Grubu Kullanan	
ACEİ + BB + KKB + Tiyazid ve benzeri	1 (%0,7)

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, BB: Beta blokör, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, AA: Aldosteron antagonisti

AAA hastalarının MEFV gen analizleri incelendiğinde en sık homozigot M694V mutasyonu görüldü. Hastaların MEFV gen analizleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. AAA Hastalarının MEFV Gen Analizleri

MEFV Gen Analizi	AAA Hastaları (n=242)
M694V/ M694V	64 (%26.4)
M694V/ -	36 (%14.9)
-/-	29 (%11.9)
M694V/ M680I	26 (%10.7)
M694V/ V726A	24 (%9.9)
M694V/ E148Q	16 (%6.6)
M680I/ M680I	15 (%6.2)
E148Q/ -	13 (%5.3)
V726A/ -	4 (%1.6)
V726A/ M680I	3 (%1.2)
M694V/ R761H	2 (%0.8)
M680I/ -	2 (%0.8)
M680I/ E148Q	2 (%0.8)
P396S/ -	2 (%0.8)
E148Q/ E148Q	1 (%0.4)
R202Q/ R202Q	1 (%0.4)
V726A/ V726A	1 (%0.4)
A744S/ -	1 (%0.4)

Çalışmaya toplamda 603 AAA hastası ve 1329 kontrol alındı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark yoktu. AAA hastaları ve kontrol grubu hipertansiyon tanısı, kan basıncı değerleri ve antihipertansif ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldı. Hipertansiyon tanısı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla izlendi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin de kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi. Hipertansiyon tanısı olmayan AAA hastaları ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı değerlerinin

AAA hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi. Hipertansiyon tedavisinin yanı sıra proteinüri, taşikardi, hipervolemi ve benign prostat hipertrofisi gibi farklı tedavi endikasyonlarıyla antihipertansif etkinliği olan ilaç kullananlar belirlendi. AAA hastalarında antihipertansif ilaç kullanımı anlamlı olarak yüksek bulundu. Antihipertansif ilaç kullanmayan AAA hastaları ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı değerlerinin AAA hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi. AAA hastaları ve kontrol grubu kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve diyabet tanıları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların Cinsiyet, Yaş, Kan Basıncı Değerleri ve Hipertansiyon, Kalp Yetmezliği, Koroner Arter Hastalığı, Diyabet Tanıları Açısından Karşılaştırılması

	AAA (n=603)	Kontrol (n=1329)	p Değeri
Cinsiyet: Kadın, n (%)	358 (%59,4)	754 (%56,7)	0,277
Yaş, Ortanca (min-maks), yıl	35 (18-81)	34 (18-81)	0,803
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	110 (70-200)	119,5 (90-221,5)	<0,001
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	70 (40-140)	70,5 (41-120)	0,012
Hipertansiyon, n (%)	102 (%16,9)	282 (%21,2)	0,028
Cinsiyet: Kadın, n (%)	56 (%9,28)	151 (%11,3)	0,814
Hipertansiyon Tanısı Olmayan, n (%)	501 (%83,1)	1047 (%78,8)	0,028
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	110 (70-160)	116,5 (90-139,5)	<0,001
Antihipertansif İlaç Kullanımı, n (%)	134 (%22,2)	166 (%12,5)	<0,001
Antihipertansif İlaç Kullanmayan, n (%)	469 (%77,8)	1163 (%87,5)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	110(70-180)	118,5 (90-220,5)	<0,001
Kalp Yetmezliği, n (%)	10 (%1,7)	23 (%1,7)	0,910
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	13 (%2,2)	43 (%3,2)	0,190
Diyabet, n (%)	25 (%4,1)	80 (%6)	0,092

AAA genetik mutasyon analizi yapılmış olan hastalarda; hipertansiyon tanısı ile M694V mutasyonu ilişkisi incelendiğinde; M694V mutasyonu ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (homozigot M694 V mutasyonu için p değeri=0,374, en 1 alelde M694V mutasyonu için p değeri= 0,819).

AAA hastaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyette %18,8 oranı ile daha sık hipertansiyon görüldüğü izlenmekle birlikte kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hipertansiyon Tanısı Olan AAA Hastalarının Cinsiyet Karşılaştırması

Cinsiyet	Kadın (n=358)	Erkek (n=245)	p Değeri
Hipertansiyon Tanısı Olan	56 (%15,6)	46 (%18,8)	0,313
Hipertansiyon Tanısı Olmayan	302 (%84,4)	199 (%81,2)	

MEFV gen analizi yapılmış olan hastalarda; amiloidoz ile M694V mutasyonu ilişkisi incelendiğinde; amiloidozu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Amiloidoz ile cinsiyet ilişkisi değerlendirildiğinde erkek cinsiyetin anlamlı olarak amiloidoz riskini artırdığı görüldü. AAA hastalarında amiloidoz ile hipertansiyon tanısı, kan basıncı ve antihipertansif ilaç kullanımı ilişkisi incelendiğinde; hipertansiyon tanısı, sistolik kan basıncı değeri ve antihipertansif ilaç kullanımının amiloidozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Amiloidozu Olan ve Olmayan AAA Hastalarının Karşılaştırılması

	Amiloidoz (n=99)	Amiloidozu Olmayan (n=504)	P değeri
Cinsiyet: Kadın, n (%)	41 (%41,4)	317 (%62,9)	<0,001
Homozigot M694V, n (%)	15 (%15,2)	47 (%9,3)	0,081
≥1 Alelde M694V Mutasyonu, n (%)	26 (%26,3)	138 (%27,4)	0,819
Hipertansiyon, n (%)	33 (%33,3)	69 (%13,7)	<0,001
Antihipertansif İlaç Kullanan, n (%)	52 (%52,5)	82 (%16,3)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	120 (70-180)	110 (70-200)	0,037
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	70 (50-100)	70 (40-140)	0,566
GFH>60 ml/min/1,73m² , n (%)	46 (%46,4)	488 (%96,8)	<0.001
Hipertansiyon	8 (%8)	58 (%11,5)	0,251
Antihipertansif İlaç Kullanan	23 (%23,2)	70 (%13,9)	<0.001
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	110 (80-180)	110 (70-200)	0,955
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	70 (50-100)	70 (40-140)	0,323

Amiloidozu olan ve olmayan AAA hastalarıyla kontrol grubunun hipertansiyon tanısı, kan basıncı değerleri ve antihipertansif ilaç kullanımı ilişkisi incelendiğinde; hipertansiyon tanısı, kan basıncı değerleri ve antihipertansif ilaç kullanımının amiloidozu olan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Amiloidozu Olan ve Olmayan AAA Hastalarıyla Kontrol Grubunun Hipertansiyon, Kan Basıncı ve Antihipertansif Kullanımı Açısından Karşılaştırılması

	Amiloidozu Olan (n=99)	Amiloidozu Olmayan (n=504)	Kontrol (n=1329)	p Değeri
Hipertansiyon	33 (%33,3)	69 (%13.7)	282 (%21.2)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	120 (70-180)	110 (70-200)	119,5 (90-221,5)	<0,001
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	70 (50-100)	70 (40-140)	70,5 (41-120)	0.037
Antihipertansif İlaç Kullanımı	52 (%52,5)	82 (%16.3)	166 (%12.5)	<0,001

Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın amiloidozu olan ve olmayan grupta sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerini anlamlı olarak arttırdığı izlendi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre, Amiloidozu Olan ve Olmayan AAA Hastalarının Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması

	GFH>60 ml/min/1.73m² (n=533)	GFH<60 ml/min/1.73m² (n=69)	P değeri
Amiloidozu Olan	45 (%8,4)	53 (%76,8)	
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	110 (80-180)	125 (90-150)	0.022
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	70 (50-100)	80 (60-100)	0.046
Amiloidozu Olmayan	488 (%91,6)	16 (%23,1)	
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	110 (70-200)	130 (90-170)	0.021
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	70 (40-140)	80 (60-100)	0.051

Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın kan basıncı üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak amacıyla $GFH < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ olan hastalar AAA hastalarının olduğu gruptan ayrıldı. $GFH > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ olan hastalarda amiloidoz ile hipertansiyon tanısı, kan basıncı ve antihipertansif ilaç kullanımı ilişkisi incelendi. Hipertansiyon tanısı ve kan basıncı değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi (Tablo 4.7).

$GFH > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ olan amiloidoz hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hipertansiyon tanıları arasında anlamlı farklılık olmadığı, sistolik kan basıncı değerlerinin ise amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.10. $GFH > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ Olan Amiloidoz Hastalarının Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

	Amiloidoz (n=46)	Kontrol (n=1329)	p Değeri
Hipertansiyon, n (%)	8(%17,3)	282 (%21,2)	0,532
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	110 (80-180)	119,5(90-221,5)	0,001
Diyastolik Kan Basıncı, mmHg	70 (50-100)	70,5(41-120)	0,493
Antihipertansif İlaç Kullanan, n (%)	22(%48,9)	166(%12,5)	<0,001

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi inflamatuvar ataklarla seyreden bir hastalık olmakla birlikte kronik inflamasyon süreci de AAA hastalığının bir parçasıdır. Kronik inflamasyon artmış kardiyovasküler risk ile karakterizedir [13]. Kardiyovasküler olayların başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonların gelişmesine kadar her evrede inflamasyonun rolü gösterilmiştir. Çalışmamızda da kronik inflamasyon süreci ve anti inflamatuvar tedaviler göz önüne alınarak; AAA hastalarında hipertansiyon sıklığının belirlenmesi ve amiloidozun kan basıncı ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Çalışmamızdaki 603 AAA hastasının 358(%59,4)'i kadın ve 245(%40,6)'i erkek cinsiyetteydi. AAA hastalarının 591 (%98)'inin kolşisin kullandığı görüldü. Tunca M ve ark. çalışmasında da kolşisin kullanımının benzer oranda %97,6 olduğu görülmüştür[1]. Sadece kolşisin kullanan 513 (%85,1), kolşisinle birlikte biyolojik ilaç kullanan 78(%13,1) hasta mevcuttu. Biyolojik ilaçlardan en sık kanakinumab ikinci sırada ise anakinra kullanıldığı görüldü.

Amiloidozu olan hastalar iki grup olarak incelendiğinde; biyopsi ile amiloidoz tanısı alan 99 (%16,4) hasta olduğu izlendi. Türkiye'deki çalışmalarda amiloidoz sıklığı %8,6 ve %12,9 olarak gösterilmiştir. Renal biyopsi gerekliliği veya dirençli AAA hastalığı nedeni ile hastanemize başka merkezlerden hastaların sevk edilmesi nedeni ile çalışmamızda daha yüksek oranda amiloidoz saptandığı düşünülmektedir.

AAA hastalarının 11 (%1,8)'inin renal replasman tedavisi ihtiyacı, 31 (%5,1)'inin renal transplantasyon öyküsü mevcuttu. Eşlik eden hastalıklardan seronegatif spondiloartropati 41 (%6,8), inflamatuvar bağırsak hastalığı 6 (%1,0), Behçet hastalığı 4 (%0,7), IgA vaskülit 4 (%0,7) ve IgA nefropatisi 2 (%0,3) hastada izlendi. Literatürle kıyaslandığında snSPA daha fazla sıklıkta, IgA vaskülit ise daha nadir izlendi[1].

AAA hastalarının 134(%22,2)'ünün antihipertansif etkinliği olan ilaç kullandığı izlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AAA hastalarında antihipertansif etkinliği olan ilaç kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Ön planda amiloidoz ve proteinüri olmak üzere farklı endikasyonlarla antihipertansif

etkinliği bulunan ilaç kullanımıının da bu gruba dahil edilmesinin bu tabloya neden olabileceği düşünüldü.

Antihipertansif ilaç kullanan hastalarda en çok tek ilaç kullanımı olduğu görüldü. Bir ilaç grubu kullananlarda en çok ARB, ikinci sırada ACE inhibitörü tercih edildiği gözlendi. Kombine ilaç tedavilerinde iki ilaç grubu kullananlarda en çok ARB ile tiyazid ve benzeri diüretik kombinasyonunun,  ilaç grubu kullananlarda ise en çok ARB, beta blokör ile tiyazid ve benzeri diüretik kombinasyonunun tercih edildiği gözlendi. Yakın zamanlı gerçekleştirilen hipertansiyon prevalans çalışmalarından olan PatenT2 ile kıyaslandığında, tek ilaç grubunun AAA hastalarında daha sık tercih edildiği gözlendi. Benzer olarak PatenT2 çalışmasında da iki ilaç kombinasyonunda ARB ve diüretik kombinasyonu tercih edilmektedir[201].

Çalışmamızdaki 603 AAA hastasının 102'sinde hipertansiyon izlendi. AAA hastalarında hipertansiyon sıklığı %16,9 olarak belirlendi. Türkiye'de hipertansiyon sıklığı ile ilgili geniş kapsamlı prevalans çalışmalarında hipertansiyon sıklığı; TEKHARF alışmasında %33,7, PatenT alışmasında %31,8, TURDEP-II çalışmasında %31,4 ve PatenT2 çalışmasında %30,3 olarak izlenmiştir [196, 197, 200, 201]. Çalışmamızda AAA hastalarındaki hipertansiyon sıklığının genel popülasyona göre düşük olduğu görüldü.

PatenT ve PatenT2 çalışmalarında hipertansiyon kadınlarda anlamlı olarak daha fazla (sırasıyla % 36,1 ve %32,3) izlenmiştir [197, 201]. Çalışmamızda hipertansiyon %18,8 ile erkeklerde daha sık izlenmesine rağmen kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Erkek cinsiyette anlamlı fark olmasa da daha sık hipertansiyon görülmesinin sebebi olarak amiloidoza sekonder gelişen glomerüler filtrasyon hızında azalma ve kan basıncındaki artışın erkek cinsiyette daha fazla görülmesi olduğu düşünüldü. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyetin anlamlı olarak amiloidoz riskini artırdığı görüldü[16].

AAA hastaları ve genel poplasyonu temsil eden kontrol grubu karşılaştırıldığında hipertansiyon sıklığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi. Hipertansiyon tanısı olmayan AAA hastalarının ve kontrol grubunun kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında ise sistolik kan basıncı değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi.

AAA hastalarında izlenen daha düşük kan basıncının kolşisin kullanımı ve kolşisinin ataklar arasında da subklinik inflamasyonu baskılaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü [13]. NLRP3 inflamazomu ile hipertansiyon ilişkisini gösteren çalışmalar, kolşisinin NLRP3 inflamazomu inhibisyonu ile renal inflamasyon ve fibrozisi azaltması buna sekonder olarak kan basıncını düşürmesi de düşüncemizi destekler nitelikteydi [169, 170].

Literatürde kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda kardiyovasküler hastalık sıklığının da arttığı gösterilmektedir. İnflamatuvar belirteçlerin artışı, immün sistemin disregülasyonu ve inflamasyonla birlikte aterosklerozun hızlanması kardiyovasküler risk artışında rol oynamaktadır. Kolşisinin ataklar arası subklinik inflamasyonu baskılamasıyla; amiloidoz ve endotel disfonksiyonunda düzelme sağlayarak kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir [13, 18]. Nidorf SM ve ark. tarafından gerçekleştirilen LoDoCo (Low-Dose Colchicine) çalışması ve Tardif J ve ark. tarafından gerçekleştirilen COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) çalışmasında günlük düşük doz (1x0,5 mg) kolşisin kullanımının iskemik KVO sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir [230, 231]. LoDoCo çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kolşisinin instabil aterosklerotik plaktaki nötrofil aktivasyonunu inhibe ederek KVO önleyici rolü olduğu düşünülmüştür[230]. COLCOT çalışmasındaysa akut koroner sendromun tekrarlayan kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin daha fazla olması üzerinde durulmuştur. 30 gün içerisinde akut miyokard infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Böylece kolşisinin antiinflamatuvar etkisi ve KVO önleyici rolü daha anlamlı olarak gösterilmiştir[231]. Çalışmamızda koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve diyabet gibi kronik inflamasyonla ilişkili hastalıkların sıklığında genel popülasyona göre artış olmaması da kolşisinin anti-inflamatuvar etkisini destekler niteliktedir.

AAA genetik mutasyon analizi yapılmış olan hastalarda; hipertansiyon tanısı ile M694V mutasyonu ilişkisi incelendiğinde M694V mutasyonu ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Amiloidoz ile M694V mutasyonu ilişkisi incelendiğindeyse; homozigot M694V mutasyonu amiloidoz hastalarında daha sık görülse de anlamlı bir ilişki saptanmadı. En az 1 alelde M94V mutasyonu saptanması ile amiloidoz arasında da

anlamli bir iliski bulunmadi. Literatürde Türkiye’de M694V homozigotluğu ile artmış amiloidoz riskini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, diğer mutasyonlarda da benzer oranda amiloidoz gelişebildiğini, diğer genetik ve çevresel faktörlerin de amiloidoz gelişiminde önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [1, 62, 102, 103].

Amiloidoz ile hipertansiyon tanısı, antihipertansif ilaç kullanımı ve kan basıncı ilışkisi incelendiğinde; hipertansiyon tanısı, sistolik kan basıncı değerı ve antihipertansif ilaç kullanımının amiloidozu olan grupta anlamli olarak daha fazla olduğu görüldü. Bu sonuç renal amiloidoza sekonder gelişen glomerüler filtrasyon hızında azalma ve kan basıncında yükselmeye ilışkilendirildi.

Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın amiloidozu olan ve olmayan grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerini anlamli olarak arttırdığı izlendi. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın kan basıncı üzerine olan etkisini ortadan kaldırmak için $GFH < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ olan hastalar ayrıldı. $GFH > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ olup amiloidozu olan ve olmayan hastaların hipertansiyon tanıları ve kan basınçları karşılaştırıldığında anlamli bir farklılık olmadığı izlendi.

$GFH > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ olan amiloidoz hastaları genel popölasyonu temsil eden kontrol grubuyla da karşılaştırıldı. Hipertansiyon sıklığının amiloidoz grubunda daha az gözlendiği ancak kontrol grubu ile arasında anlamli farklılık olmadığı görüldü. Sistolik kan basıncı değerleri ise amiloidoz grubunda anlamli olarak daha düşük izlendi.

Literatürde amiloidoz ile hem hipotansiyon hem de hipertansiyon ilışkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Primer amiloidozda daha sık görülmekle birlikte sekonder amiloidozda da kardiyovasküler ve otonom sinir sisteminde etkilenme görülmektedir. Kardiyak etkilenme ve kardiyak output azalması hipotansiyonun bir sebebi olabilir. Otonom sinir sisteminde etkilenmeyle birlikte arteriyolar vazokonstriksiyonda azalma görülebilir. Vasküler reaktivitenin noninvazif bir göstergesi olan akım aracılı dilatasyonda artış izlenebilir. Literatürde amiloidozla ilışkili adrenal yetmezlik ve kriz tablosu ile izlenen vakalar, kortikosteroid ve mineralokortikoid tedavisine yanıt veremeyip sürekli intravenöz norepinefrin ihtiyacı duyacak derecede ciddi hipotansiyon izlenen vakalar mevcuttur. Renal amiloidoza sekonder kan basıncında düşme proteinüri, hipoalbuminemi ve intravasküler volümde

azalma nedeniyle izlenebilir. Jukstaglomerüler hücrelerin etkilenmesine bağlı renin anjiotensin aldosteron sisteminde baskılanma da kan basıncında düşmeye yol açabilir. Renal replasman tedavileriyle sekonder amiloidoz hastalarının yaşam sürelerinin uzaması sekonder amiloidozda daha nadir gözlenen kardiyak ve diğer tutulumların da görülmesine neden olmuştur. Renal amiloidozun ciddiyetinin artması ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olmasıyla ise kan basıncında artış görülmektedir [182-188].

Çalışmamız kan basıncıyla AAA ve sekonder amiloidoz ilişkisini yüksek sayıda hasta popülasyonunda inceleyen ilk çalışmadır. Bundan sonraki çalışmalarda AAA ve amiloidozun kan basıncıyla olan ilişkisi prospektif çalışmalarla desteklenebilir. Kolşisinin anti-inflamatuvar etkisi ve endotel düzeyindeki etkileriyle hipertansiyon ve diğer hastalıklarla olan ilişkisi incelenebilir. Amiloidozdan etkilenen dokuların kan basıncına olan etkilerini moleküler düzeyde gösterecek çalışmalar gerçekleştirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Ailesel Akdeniz Ateşi ataklar ve ataklar arasında subklinik inflamasyonla seyretmektedir. Çalışmamızda hastalığın seyrindeki kronik inflamasyon ve tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar ilaçlar göz önüne alınarak; AAA hastalarında hipertansiyon sıklığının belirlenmesi ve amiloidozun kan basıncı ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı.
2. Çalışmamızdaki 603 AAA hastasının 358(%59,4)'i kadın ve 245(%40,6)'i erkek cinsiyetteydi. AAA hastalarının 591 (%98)'inin kolşisin kullandığı görüldü.
3. Çalışmaya dahil edilen 603 AAA hastasının 102'sinde hipertansiyon izlendi. AAA hastalarında hipertansiyon sıklığı %16,9 olarak belirlendi.
4. Çalışmamızda hipertansiyon %18,8 ile erkeklerde daha sık izlenmesine rağmen kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
5. AAA hastalarının 134 (%22,2)'ünün antihipertansif etkinliği olan ilaç kullandığı izlendi. Antihipertansif ilaç kullanan hastalarda en çok tek ilaç kullanımı olduğu görüldü. Bir ilaç grubu kullananlarda en çok ARB, ikinci sırada ACE inhibitörü tercih edildiği gözlemlendi. Kombine ilaç tedavilerinde iki ilaç grubu kullananlarda en çok ARB ile tiyazid ve benzeri diüretik kombinasyonunun tercih edildiği gözlemlendi.
6. M694V mutasyonu ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
7. Homozigot M694V mutasyonu amiloidoz hastalarında daha sık görülse de amiloidoz ile M694V homozigotluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. En az 1 alelde M94V mutasyonu saptanması ile amiloidoz arasında da anlamlı bir ilişki görülmedi.
8. Çalışmaya toplamda 603 AAA hastası ve 1329 kontrol alındı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı.
9. Hipertansiyon tanısı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla izlendi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin de kontrol grubunda anlamlı

olarak daha yüksek olduğu izlendi. AAA hastalarında antihipertansif etkinliği bulunan ilaç kullanımını anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

10. AAA hastalarında normal popülasyona göre hipertansiyon sıklığının düşük olması ve kan basıncı değerlerindeki düşüklüğün kolşisinin anti-inflamatuvar ve kardiyoprotektif etkisi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.
11. AAA hastaları ve kontrol grubu kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve diyabet tanıları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlendi. Kronik inflamasyon zemininde artan koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve diyabet sıklığının genel popülasyondan farklı olmaması da kolşisinin kardiyoprotektif etkisini destekler nitelikteydi.
12. Hipertansiyon tanısı, sistolik kan basıncı değeri ve antihipertansif ilaç kullanımının amiloidozu olan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu izlendi.
13. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın amiloidozu olan ve olmayan grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerini anlamlı olarak arttırdığı izlendi.
14. GFH>60 ml/min/1.73m² olup amiloidozu olan ve olmayan hastaların hipertansiyon tanıları ve kan basınçları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı izlendi.
15. GFH>60 ml/min/1.73m² olan amiloidoz hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertansiyon sıklığının amiloidoz grubunda daha az gözlemlendiği ancak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sistolik kan basıncı değerleri ise amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi.
16. Amiloidozun glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olmadıkça kan basıncında yükselmeye sebep olmadığı aksine sekonder amiloidozda daha nadir gözlenmekle birlikte kardiyovasküler, otonom sinir sistemi ve adrenal bez tutulumu ile sistolik kan basıncında düşmeye neden olabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Tunca, M., et al., Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 2005. 84(1): p. 1-11.
2. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, Familial mediterranean fever. *The Lancet*, 1998. 351(9103): p. 659-664.
3. Livneh, A., et al., Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. 40(10): p. 1879-1885.
4. Sohar, E., et al., Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 1967. 43(2): p. 227-253.
5. ARICI, Z.S., Y. BİLGİNER, and S. ÖZEN, Ailesel Akdeniz Ateşi: Epidemiyoloji ve Genetik. *Türkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics*, 2017. 10(1): p. 1-7.
6. Ozen, S., et al., Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*, 1998. 25(12): p. 2445-2449.
7. Chae, J.J., et al., Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular cell*, 2003. 11(3): p. 591-604.
8. Stehlik, C. and J.C. Reed, The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *The Journal of experimental medicine*, 2004. 200(5): p. 551-558.
9. Chae, J.J., et al., The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. 103(26): p. 9982-9987.
10. Chae, J.J., et al., Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*, 2011. 34(5): p. 755-768.

11. de Torre-Minguela, C., P. Mesa del Castillo, and P. Pelegrín, The NLRP3 and pyrin inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Frontiers in immunology*, 2017. 8: p. 43.
12. Örün, E. and F. Yalçınkaya, TÜRK TIBBİNDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI VE AMİLOİDOZ.
13. Ben-Zvi, I. and A. Livneh, Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 2011. 7(2): p. 105.
14. Ozen, S., et al., EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 2016. 75(4): p. 644-651.
15. Mor, A., et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005. Elsevier.
16. Gershoni-Baruch, R., et al., Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *The Journal of rheumatology*, 2003. 30(2): p. 308-312.
17. Gershoni-Baruch, R., et al., The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. 48(4): p. 1149-1155.
18. Langevitz, P., et al., Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 2001. 3(1): p. 9-12.
19. Etehad, D., et al., Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2016. 387(10022): p. 957-967.
20. Williams, B., et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 2018. 39(33): p. 3021-3104.

21. Chow, C.K., et al., Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*, 2013. 310(9): p. 959-968.
22. Kearney, P.M., et al., Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The lancet*, 2005. 365(9455): p. 217-223.
23. Masters, S.L., et al., Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annual review of immunology*, 2009. 27: p. 621-668.
24. Toplak, N., et al., An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012. 71(7): p. 1177-1182.
25. Janeway, T.C. and H. Mosenthal, AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM. *Archives of Internal Medicine*, 1908. 2(3): p. 214-225.
26. SIEGAL, S., Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine*, 1945. 23(1): p. 1-21.
27. Reiman, H., Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever. *JAMA*, 1948. 136: p. 239-244.
28. Mamou, H., La maladie périodique. 1956: Expansion scientifique française.
29. HELLER, H., E. SOHAR, and L. SHERF, Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*, 1958. 102(1): p. 50-71.
30. SOHAR, E., et al., Genetics of familial Mediterranean fever (FMF): A disorder with recessive inheritance in non-Ashkenazi Jews and Armenians. *Archives of Internal Medicine*, 1961. 107(4): p. 529-538.
31. Marmaralı, A., Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk TipCemMecNo*, 1946. 12.
32. Telatar, M. and W.W. Grody, Molecular genetic testing for familial Mediterranean fever. *Molecular genetics and metabolism*, 2000. 71(1-2): p. 256-260.

33. Zadeh, N., T. Getzug, and W.W. Grody, Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genetics in medicine*, 2011. 13(3): p. 263-269.
34. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*, 2009. 61(10): p. 1447-1453.
35. Yazici, H. and H. Ozdogan. Familial Mediterranean fever in Turkey. in *I International Conference on Familial Mediterranean Fever (FMF)*. 1996.
36. Hayashi, A., et al., Periodic fever suppressed by reserpine. *The Lancet*, 1976. 307(7959): p. 592.
37. Shohat, M., et al., Hypothesis: familial Mediterranean fever—a genetic disorder of the lipocortin family? *American journal of medical genetics*, 1989. 34(2): p. 163-167.
38. Matzner, Y., et al., Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood*, 2000. 96(2): p. 727-31.
39. Consortium, I.F., Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997. 90(4): p. 797-807.
40. French, F., Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *J Nat Genet*, 1997. 17(1): p. 25-31.
41. Tunca, M. and E. Ben-Chetrit, Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clinical and experimental Rheumatology*, 2003. 21(4; SUPP/30): p. S49-S52.
42. Chae, J.J., I. Aksentijevich, and D.L. Kastner, Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*, 2009. 146(5): p. 467-478.
43. Drenth, J.P. and J.W. van der Meer, The inflammasome—a linebacker of innate defense. 2006.

44. Papin, S., et al., The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. *Cell Death & Differentiation*, 2007. 14(8): p. 1457-1466.
45. Ting, J.P.-Y., D.L. Kastner, and H.M. Hoffman, CATERPILLERs, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nature Reviews Immunology*, 2006. 6(3): p. 183-195.
46. Portincasa, P., G. Scaccianoce, and G. Palasciano, Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *European journal of clinical investigation*, 2013. 43(12): p. 1314-1327.
47. Centola, M., et al., The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2000. 95(10): p. 3223-3231.
48. Diaz, A., et al., Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 50(11): p. 3679-3689.
49. Tidow, N., et al., Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2000. 95(4): p. 1451-1455.
50. Kisilevsky, R. and P.N. Manley, Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles. *Amyloid*, 2012. 19(1): p. 5-14.
51. Thorn, C., Z.Y. Lu, and A. Whitehead, Regulation of the Human Acute Phase Serum Amyloid A Genes by Tumour Necrosis Factor- α , Interleukin-6 and Glucocorticoids in Hepatic and Epithelial Cell Lines. *Scandinavian journal of immunology*, 2004. 59(2): p. 152-158.
52. Van der Hilst, J., Recent insights into the pathogenesis of type AA amyloidosis. *The Scientific World Journal*, 2011. 11: p. 641-650.

53. Grateau, G., Musculoskeletal disorders in secondary amyloidosis and hereditary fevers. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2003. 17(6): p. 929-944.
54. Gertz, M., et al., Serum amyloid A protein and C-reactive protein in systemic amyloidosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 1985. 3(4): p. 317-320.
55. Ben-Chetrit, E. and A. Ben-Chetrit, Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001. 108(4): p. 403-407.
56. Lidar, M., et al., The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2006. 33(6): p. 1089-1092.
57. Saatçi, Ü., et al., Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*, 1997. 156(8): p. 619-623.
58. Camus, D., et al., 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clinical genetics*, 2012. 82(3): p. 288-291.
59. Soriano, A. and R. Manna, Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmunity reviews*, 2012. 12(1): p. 31-37.
60. Shohat, M., MD and Gabrielle J Halpern, MB, ChB. Familial Mediterranean Fever Synonym: Recurrent Polyserositis. Includes: Familial Mediterranean Fever Type, 2000. 1.
61. Mor, A., R. Gal, and A. Livneh, Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *The American journal of gastroenterology*, 2003. 98(12): p. 2594-2604.
62. Kasifoglu, T., et al., Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*, 2014. 53(4): p. 741-745.

63. Granat, M., et al., Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertility and sterility*, 1983. 40(3): p. 369-372.
64. Berkun, Y., et al. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever—are they more frequent? in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007. Elsevier.
65. Garcia-Gonzalez, A. and M.H. Weisman. The arthritis of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1992. Elsevier.
66. Heller, H., et al., The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1966. 9(1): p. 1-17.
67. Bayram, M.T., et al., Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2015. 35(8): p. 1393-1398.
68. FRENSDORFF, A., E. SOHAR, and H. HELLER, Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever. *Annals of Internal Medicine*, 1961. 55(3): p. 448-455.
69. Langevitz, P., et al., Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1994. 21(9): p. 1708-1709.
70. Ertekin, V., et al., Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. *Rheumatology international*, 2005. 25(5): p. 398-400.
71. Majeed, H.A., et al. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000. Elsevier.
72. Kees, S., et al., Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: An International Journal of Medicine*, 1997. 90(10): p. 643-647.
73. Okutur, K., et al., Recurrent pericarditis as the initial manifestation of Familial Mediterranean fever. *Medical Science Monitor*, 2008. 14(12): p. CS139-CS141.
74. Eshel, G., et al., Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *British journal of surgery*, 1994. 81(6): p. 894-896.

75. Yilmaz, R. and S. Ozer, A rare presentation of familial Mediterranean fever; acute scrotum and hydrocele amyloidosis. *Iranian journal of pediatrics*, 2010. 20(3): p. 367.
76. Vilaseca, J., et al., Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Archives of Internal Medicine*, 1982. 142(2): p. 378-379.
77. Karachaliou, I., et al., Meningitis associated with familial Mediterranean fever. *International Journal of Clinical Practice*, 2005. 59: p. 60-61.
78. Haimov-Kochman, R., D. Prus, and E. Ben-Chetrit, Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever: Case report. *Human Reproduction*, 2001. 16(6): p. 1218-1220.
79. Tekin, M., et al., Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatrica*, 2000. 89(2): p. 177-182.
80. Samuels, J., 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*, 1998. 77(4): p. 268-297.
81. İlhan, İ., K. Tinaztepe, and B. Tmaztepe, Poliartritin's nodaza ve ailevi Akdeniz Ateşi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi*, 1989. 32: p. 151-157.
82. Ozen, S., et al., Familial mediterranean fever and Polyarteritis nodosa. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1992. 21(6): p. 312-313.
83. Koçak, H., et al., The coexistence of familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa; report of a case. *Pediatric Nephrology*, 1996. 10(5): p. 631-633.
84. Tinaztepe, K., et al., Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa: experience of five paediatric cases. A causal relationship or coincidence? *European journal of pediatrics*, 1997. 156(6): p. 505-506.
85. Oğuzkurt, P., et al., Polyarteritis nodosa involving the hepatobiliary system in an eight-year-old girl with a previous diagnosis of familial Mediterranean fever. *European journal of pediatric surgery*, 2000. 10(02): p. 145-147.

86. Tasliyurt, T., et al., Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. *Gene*, 2013. 530(1): p. 100-103.
87. Schwartz, T., et al. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000. Elsevier.
88. Touitou, I., et al., MEFV mutations in Behçet's disease. *Human mutation*, 2000. 16(3): p. 271-272.
89. Said, R., et al., IgA nephropathy in patients with familial Mediterranean fever. *American journal of nephrology*, 1988. 8(5): p. 417-420.
90. Said, R., et al., Rapid progressive glomerulonephritis in patients with familial Mediterranean fever. *American Journal of Kidney Diseases*, 1989. 14(5): p. 412-416.
91. Said, R. and Y. Hamzeh, IgM nephropathy associated with familial Mediterranean fever. *Clinical nephrology*, 1990. 33(5): p. 227-231.
92. Yalçinkaya, F., et al. FMF related non-amiloid glomerular disease. in *Proceedings of the 1st International Conference on FMF (Jerusalem 1997)* Freund, Tel Aviv. 1997.
93. Yalcinkaya, F. and N. Tümer, Glomerular lesions other than amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 1999. 14(1): p. 21-23.
94. Cattani, D., et al., Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *The Lancet*, 2000. 355(9201): p. 378-379.
95. Beser, Ö.F., et al., Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2013. 56(5): p. 498-502.
96. Kuloğlu, Z., et al., An infant with severe refractory Crohn's disease and homozygous MEFV mutation who dramatically responded to colchicine. *Rheumatology international*, 2012. 32(3): p. 783-785.

97. Fidder, H.H., et al., Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. *Medicine*, 2002. 81(6): p. 411-416.
98. Langevitz, P., et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1997. Elsevier.
99. Cosan, F., et al., Association of familial Mediterranean fever–related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. 62(11): p. 3232-3236.
100. HELLER, H., et al., Amyloidosis in familial Mediterranean fever: an independent genetically determined character. *Archives of internal medicine*, 1961. 107(4): p. 539-550.
101. Touitou, I., et al., Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. 56(5): p. 1706-1712.
102. Zaks, N., et al., Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Genetics*, 2003. 5: p. 585-588.
103. Gershoni-Baruch, R., et al., The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *European Journal of Human Genetics*, 2002. 10(2): p. 145-149.
104. Touitou, I., et al., The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. 44(1): p. 163-169.
105. Medlej-Hashim, M., et al., Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*, 2004. 5(1): p. 4.
106. Shinar, Y., et al., Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2000. 27(7): p. 1703-1707.

107. Shohat, M., et al., Phenotype–genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European Journal of Human Genetics*, 1999. 7(3): p. 287-292.
108. Bakkaloglu, A., et al., Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *The Journal of rheumatology*, 2004. 31(6): p. 1139-1142.
109. Cazeneuve, C., et al., Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *The American Journal of Human Genetics*, 2000. 67(5): p. 1136-1143.
110. Ozen, S., et al., Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial mediterranean fever: linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. *The Journal of rheumatology*, 2006. 33(12): p. 2498-2500.
111. Yalçinkaya, F., N. Akar, and M. Misirlioğlu, Familial Mediterranean fever—amyloidosis and the Val726Ala mutation. *New England Journal of Medicine*, 1998. 338(14): p. 993-994.
112. Bogov, B., M. Lubomirova, and B. Kiperova, Biopsy of subcutaneous fatty tissue for diagnosis of systemic amyloidosis. *Hippokratia*, 2008. 12(4): p. 236.
113. Korkmaz, C., et al., Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002. 61(1): p. 79-81.
114. Karatay, S., et al., Increased serum concentrations of homocysteine and lipoprotein (a) in familial Mediterranean fever. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2010. 40(1): p. 10-14.
115. Gattorno, M., et al., Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*, 2019. 78(8): p. 1025-1032.
116. Yalçinkaya, F., et al., A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 2009. 48(4): p. 395-398.
117. Sag, E., et al. Performance of the new ‘Eurofever/PRINTO classification criteria’ in FMF patients. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020. Elsevier.

118. Pras, M., Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene: EDITORIAL REVIEW. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1998. 27(2): p. 92-97.
119. Nerlekar, N., A. Beale, and R.W. Harper, Colchicine—a short history of an ancient drug. *The Medical journal of Australia*, 2014. 201(11): p. 687-688.
120. Ozkan, E., et al., A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*, 1972. 5(1).
121. Goldfinger, S., Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 1972. 287(25): p. 1302-1302.
122. Slobodnick, A., et al., Colchicine: old and new. *The American journal of medicine*, 2015. 128(5): p. 461-470.
123. Taylor, E.W., The mechanism of colchicine inhibition of mitosis: I. Kinetics of inhibition and the binding of h3-colchicine. *The Journal of cell biology*, 1965. 25(1): p. 145-160.
124. Robert, A. and R. Terkeltaub, Colchicine update. *Semin Arthritis Rhum*, 2009. 38: p. 411-9.
125. Rudolph, S.A., P. Greengard, and S.E. Malawista, Effects of colchicine on cyclic AMP levels in human leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1977. 74(8): p. 3404-3408.
126. Cronstein, B.N., et al., Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *The Journal of clinical investigation*, 1995. 96(2): p. 994-1002.
127. Martinon, F., et al., Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006. 440(7081): p. 237-241.
128. Li, Z., et al., Suppression of LPS-induced tumor necrosis factor- α gene expression by microtubule disrupting agents. *Immunobiology*, 1996. 195(4-5): p. 640-654.
129. GILLESPIE, E., R.J. LEVINE, and S.E. MALAWISTA, Histamine release from rat peritoneal mast cells: inhibition by colchicine and potentiation by deuterium

- oxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1968. 164(1): p. 158-165.
130. Fell, H.B., et al., The Degradation of Collagen in Pig Synoviurn in Vitro and the Effect of Colchicine. *Matrix*, 1989. 9(2): p. 116-126.
 131. van der Hilst, J.C., et al., Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics: targets & therapy*, 2016. 10: p. 75.
 132. Ben-Zvi, I., et al., Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*, 2017. 69(4): p. 854-862.
 133. Gül, A., et al., Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis research & therapy*, 2015. 17(1): p. 243.
 134. Brik, R., et al., Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis & Rheumatology*, 2014. 66(11): p. 3241-3243.
 135. De Benedetti, F., et al., Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(20): p. 1908-1919.
 136. Hashkes, P.J., et al., Rilonacept for colchicine-resistant or-intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 2012. 157(8): p. 533-541.
 137. Seyahi, E., et al., Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clinical and experimental rheumatology*, 2006. 24(5 Suppl 42): p. S99-103.
 138. Ozgocmen, S., et al., Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clinical rheumatology*, 2006. 25(1): p. 83-87.

139. Metyas, S., et al., Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2004. 10(3): p. 134-137.
140. Fujikawa, K., et al., Interleukin-6 targeting therapy in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2013. 31(3 Suppl 77): p. 150-151.
141. Ozgur, A., et al., Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *The American journal of the medical sciences*, 2013. 346(2): p. 137-141.
142. Tunca, M., et al., The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *British journal of rheumatology*, 1997. 36(9): p. 1005-1008.
143. Celkan, T., et al., The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatric hematology and oncology*, 2005. 22(8): p. 657-665.
144. Inal, A., et al., The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatology international*, 2009. 29(11): p. 1279-1285.
145. Duzova, A., et al., Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2004. 23(3): p. 230-234.
146. Zemer, D., et al., Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1991. 34(8): p. 973-977.
147. Duzova, A., et al., Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2003. 21(4): p. 509-514.
148. Lachmann, H., et al., Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*, 2006. 45(6): p. 746-750.

149. Tunca, M., et al., Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *The Lancet*, 1999. 353(9162): p. 1415.
150. Balci, B., et al., MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002. 17(11): p. 1921-1923.
151. Livneh, A., Amyloidosis of familial Mediterranean fever (FMF)--insights to FMF phenotype II. 2006.
152. Clarke, R., et al., Genetic variants associated with Lp (a) lipoprotein level and coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(26): p. 2518-2528.
153. Buckley, D.I., et al., C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 2009. 151(7): p. 483-495.
154. Wittkowski, H., et al., S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2008. 58(12): p. 3924-3931.
155. Gang, N., et al., Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *The Journal of Rheumatology*, 1999. 26(4): p. 890-897.
156. Kiraz, S., et al., Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1998. 16(6): p. 721-724.
157. Notarnicola, C., et al., Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes & Immunity*, 2002. 3(1): p. 43-45.
158. Bagci, S., et al., Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2004. 23(4): p. 333-337.

159. Simsek, I., et al., Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2007. 27(9): p. 807-811.
160. Erken, E., H.T. Ozer, and R. Gunesacar, Plasma interleukin-10 and interleukin-12 levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. 26(9): p. 862-864.
161. Haznedaroglu, S., et al., Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. 23(4): p. S.
162. Manukyan, G., et al., Cytokine profile of Armenian patients with familial Mediterranean fever. *Clinical biochemistry*, 2008. 41(10-11): p. 920-922.
163. Caliskan, M., et al., Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis*, 2007. 195(2): p. e161-e167.
164. Tavil, Y., et al., The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2008. 27(2): p. 189-194.
165. Akdogan, A., et al., Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 48(11): p. 2351-2353.
166. Terekeci, H.M., et al., Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *The Journal of rheumatology*, 2008. 35(10): p. 2024-2029.
167. Bilginer, Y., et al., Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatology international*, 2008. 28(12): p. 1211-1216.
168. Ugurlu, S., et al., Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 2009. 48(8): p. 911-915.

169. Krishnan, S.M., et al., Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovascular research*, 2019. 115(4): p. 776-787.
170. Pasqua, T., et al., Role of NLRP-3 inflammasome in hypertension: a potential therapeutic target. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2018. 19(9): p. 708-714.
171. Bartoloni, E., et al., Role of inflammatory diseases in hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2017. 24(4): p. 353-361.
172. Wolf, V.L. and M.J. Ryan, Autoimmune disease-associated hypertension. *Current hypertension reports*, 2019. 21(1): p. 10.
173. Chae, C.U., et al., Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, 2001. 38(3): p. 399-403.
174. Sattar, N., et al., Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003. 108(24): p. 2957-2963.
175. Hall, J.E., et al., Hypertension: physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*, 2012. 2(4): p. 2393-2442.
176. Higashi, Y., et al., Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(25): p. 1954-1962.
177. Dörffel, Y., et al., Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1999. 34(1): p. 113-117.
178. Tomiyama, H., et al., The contribution of inflammation to the development of hypertension mediated by increased arterial stiffness. *Journal of the American Heart Association*, 2017. 6(7): p. e005729.
179. Siti, H.N., Y. Kamisah, and J. Kamsiah, The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular pharmacology*, 2015. 71: p. 40-56.

180. Pietri, P., C. Vlachopoulos, and D. Tousoulis, Inflammation and arterial hypertension: from pathophysiological links to risk prediction. *Current medicinal chemistry*, 2015. 22(23): p. 2754-2761.
181. Böger, R.H., Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vascular medicine*, 2005. 10(1_suppl): p. S19-S25.
182. Uluhan, A., et al., Low blood pressure and amyloidosis. *Nephron*, 1995. 69(1): p. 118-119.
183. GERTZ, M.A. and R.A. KYLE. Primary systemic amyloidosis—a diagnostic primer. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1989. Elsevier.
184. Wrenger, E., et al., Ambulatory treatment with intravenous norepinephrine in a patient with end stage renal disease and generalized AA amyloidosis. *Amyloid*, 2002. 9(1): p. 47-51.
185. Lachmann, H.J. and J.D. Gillmore, Renal amyloidosis. *British Journal of Hospital Medicine* (2005), 2010. 71(2): p. 83-86.
186. Stamatelopoulos, K., et al., Reactive vasodilation predicts mortality in primary systemic light-chain amyloidosis. *Circulation research*, 2019. 125(8): p. 744-758.
187. Emeksiz, H., et al., Acute adrenal crisis mimicking familial Mediterranean fever attack in a renal transplant FMF patient with amyloid goiter. *Rheumatology international*, 2010. 30(12): p. 1647-1649.
188. Gharabaghi, M.A., et al., Hypoadrenal syndrome in a patient with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Case Reports*, 2013. 2013: p. bcr2012007991.
189. MacMahon, S., et al., Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet*, 1990. 335(8692): p. 765-774.

190. Wattigney, W.A., G.A. Mensah, and J.B. Croft, Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*, 2003. 108(6): p. 711-716.
191. Emdin, C.A., et al., Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2015. 313(6): p. 603-615.
192. Forouzanfar, M.H., et al., Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Jama*, 2017. 317(2): p. 165-182.
193. Collaboration, P.S., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 2002. 360(9349): p. 1903-1913.
194. Collaboration, N.R.F., Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet (London, England)*, 2017. 389(10064): p. 37.
195. ONAT, A., et al., Clinical Investigations Trends in Blood Pressure Levels in Turkish Adults: 5-year Follow-up of Original Cohort. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 1996. 24(2): p. 73-81.
196. Onat, A., et al., TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. Onat A, İstanbul, 2017. 104.
197. Altun, B., et al., Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension*, 2005. 23(10): p. 1817-1823.
198. ARICI, M., et al., TÜRK HİPERTANSİYON PREVALANS ÇALIŞMASI.
199. Arici, M., et al., Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *Journal of hypertension*, 2010. 28(2): p. 240-244.
200. Satman, I., et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 2013. 28(2): p. 169-180.

201. Sengul, S., et al., Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *Journal of hypertension*, 2016. 34(6): p. 1208.
202. Rimoldi, S.F., U. Scherrer, and F.H. Messerli, Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *European heart journal*, 2014. 35(19): p. 1245-1254.
203. Aydoğdu, S., et al., Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2019. 47(6): p. 535-546.
204. Whelton, P.K., et al., 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. 71(19): p. e127-e248.
205. Guyton, A.C., The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control--its infinite gain! *Hypertension*, 1990. 16(6): p. 725-730.
206. Hall, J.E., A.C. Guyton, and M.W. Brands, Pressure-volume regulation in hypertension. *Kidney International Supplement*, 1996(55).
207. Hall, J.E., The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*, 2003. 41(3): p. 625-633.
208. Hall, J., Control of sodium excretion by angiotensin II: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1986. 250(6): p. R960-R972.
209. Hall, J.E., Renal function in one-kidney, one-clip hypertension and low renin essential hypertension. *American journal of hypertension*, 1991. 4(10_Pt_2): p. 523S-533S.
210. Esler, M., et al., Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*, 2006. 48(5): p. 787-796.

211. Granger, J. and B. Alexander, Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta physiologica scandinavica*, 2000. 168(1): p. 161-168.
212. Maharaj, A.S. and P.A. D'Amore, Roles for VEGF in the adult. *Microvascular research*, 2007. 74(2-3): p. 100-113.
213. Roumen, N., P. Egon, and E. Siegfried, Darusentan: an effective endothelinA receptor antagonist for treatment of hypertension. *American journal of hypertension*, 2002. 15(7): p. 583-589.
214. Taniyama, Y. and K.K. Griendling, Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*, 2003. 42(6): p. 1075-1081.
215. Sugerman, H., et al., Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *Journal of internal medicine*, 1997. 241(1): p. 71-79.
216. Tallam, L.S., A.A. da Silva, and J.E. Hall, Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. *Hypertension*, 2006. 48(1): p. 58-64.
217. Engeli, S. and A.M. Sharma, The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *Journal of molecular medicine*, 2001. 79(1): p. 21-29.
218. Gaborieau, V., N. Delarche, and P. Gosse, Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *Journal of hypertension*, 2008. 26(10): p. 1919-1927.
219. Clement, D.L., et al., Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2003. 348(24): p. 2407-2415.
220. Banegas, J.R., et al., Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(16): p. 1509-1520.
221. Parati, G., et al., European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*, 2014. 32(7): p. 1359-1366.

222. Berry, J.D., et al., Lifetime risks of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(4): p. 321-329.
223. Elliott, P., et al., Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *Bmj*, 1996. 312(7041): p. 1249-1253.
224. Hall, J.E., et al., Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation research*, 2015. 116(6): p. 991-1006.
225. Groppelli, A., et al., Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J hypertens*, 1992. 10(5): p. 495-499.
226. Dickinson, H.O., et al., Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*, 2006. 24(2): p. 215-233.
227. Thomopoulos, C., G. Parati, and A. Zanchetti, Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10–Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of hypertension*, 2017. 35(5): p. 922-944.
228. Kronish, I.M., et al., Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*, 2011. 123(15): p. 1611-1621.
229. Thomopoulos, C., G. Parati, and A. Zanchetti, Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of hypertension*, 2017. 35(11): p. 2150-2160.
230. Nidorf, S.M., et al., Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. 61(4): p. 404-410.
231. Tardif, J.-C., et al., Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *New England journal of medicine*, 2019. 381(26): p. 2497-2505.