

**T.C.**

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT  
ORANI, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT  
HACMİNİN ATAK DÖNEMİ VE MEFV MUTASYON TİPİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mustafa TOPRAK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Levent EDİZ**

**VAN – 2021**

**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT  
ORANI, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT  
HACMİNİN ATAK DÖNEMİ VE MEFV MUTASYON TİPİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mustafa TOPRAK**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Levent EDİZ**

**VAN - 2021**

## TEŞEKKÜR

Tanıdığım ilk günden itibaren bilgi ve tecrübeleriyle hayatıma ışık tutan, ihtiyacım olduğunda ellerinden geleni yaparak daima yardımına koŐan, sevecen ve hoŐgörölü yaklaŐımlarından dolayı asistanlık sürecimi hep güzel hatırlayacağım, baŐta tez danıŐmanım değerli hocam Prof. Dr. Levent EDİZ olmak üzere; Dr. Öğr. Üyesi Murat TOPRAK hocama ve Dr. Öğr. Üyesi Server İLTER hocama,

Birlikte çalışma fırsatı bulup birçok güzel birikimler edindiğim, hem asistanlık hem tez sürecinde yardımlarını derinden hissettiğim, değerli dostlarım asistan doktor arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Dr. Öğretim üyesi Sinemis ÇETİN DAğLI hocama ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Sıddık KESKİN hocama

Tüm yoğunluklarımda sabırla bana destek olan, varlığıyla motivasyon bulduğum hayat arkadaşım TUBA'ya,

Hayatımın bu dönemine gelene kadar her aşamasında izleri olan, yol gösteren ve Őefkatle dualarını eksik etmeyen sevgili annem Gülay TOPRAK ve babam Mehmet Selahaddin TOPRAK'a çok teşekkür ederim.

## ÖZET

# AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN ATAK DÖNEMİ VE MEFV MUTASYON TİPİ İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Mustafa TOPRAK**  
**Uzmanlık Tezi**  
**Van, 2021**

**AMAÇ:** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ateş ve eşlik eden abdominal, artiküler, plevral tutulum ve erizipel benzeri cilt tutulumuyla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. AAA, çoğu hastada pyrin proteinini kodlayan 16. Kromozomdaki MEFV geninde görülen mutasyonlar ile ilişkilidir. Özellikle son dekatta yapılan bazı çalışmalarda çeşitli romatizmal hastalıklar, maligniteler ve inflamatuvar hastalıkların aktivite ve prognoz tayininde tam kan sayımından elde edilen parametreler kullanılmaya başlanmıştır. Dolayısıyla bu çalışmada NLR, PLR, MPV değerlerinin AAA hastalarının atak dönemi ve atak dışı intervallerinde akut inflamasyon veya subklinik inflamasyon ile ilişkisi ve bu parametrelerin AAA hastalarında MEFV gen mutasyon tipleriyle ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Fizik Tedavi – Romatoloji Polikliniğine başvuran ve Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ataklar arası interval döneminde olan 192 hasta (AAA İnaktif), atak döneminde 59 AAA hastası (AAA Aktif) ve 279 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar arasında NLR, PLR, MPV, ESR, CRP ve WBC değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda ayrıca MEFV gen mutasyonları incelendi ve MEFV gen mutasyon alt tiplerinin NLR, PLR ve MPV ile ilişkisi araştırıldı.

**BULGULAR:** Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). AAA Aktif grubunda NLR, PLR ve WBC değerleri AAA İnaktif ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). MPV değerleri AAA Aktif ve AAA İnaktif gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). AAA hastalarında NLR ve PLR değerleri ile akut faz reaktanları olan ESR ve CRP arasında anlamlı zayıf ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). MPV değerleri ile akut faz reaktanları olan ESR ve CRP arasında negatif çok zayıf ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). M694V homozigot pozitif olanlarda, negatif olanlara göre ESR ve CRP daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). M694V heterozigot pozitif olanlarda, negatif olanlara göre ESR daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). M694V heterozigot veya homozigot pozitif olanlarda, negatif olanlara göre ESR ve CRP daha yüksek, MPV daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). E148Q heterozigot pozitif olanlarda, negatif olanlara göre NLR daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). V726A heterozigot pozitif olanlarda, negatif olanlara göre ESR daha yüksek bulundu.

**SONUÇ:** Yapmış olduğumuz bu çalışmada artmış NLR ve PLR değerlerinin ve azalmış MPV değerlerinin AAA hastalarının atak dönemlerinde inflamasyon belirteci olarak kullanabileceği saptandı. M694V heterozigot veya homozigot mutasyonlu hastalarda artmış akut faz reaktanları nedeniyle ağır hastalık seyri açısından daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV gen mutasyonları, Nötrofil/lenfosit oranı, Ortalama trombosit hacmi, Trombosit/Lenfosit oranı

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF NEUTROPHIL/ LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO AND MEAN PLATELET VOLUME WITH ATTACK PERIOD AND MEFV MUTATION TYPE IN FAMILY MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS

Dr. Mustafa TOPRAK

Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine

Thesis in Physical Medicine and Rehabilitation Department

Van, 2021

**OBJECTIVE:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized by fever and accompanying abdominal, articular, pleural involvement and erysipelas-like skin involvement. FMF is associated with mutations in the MEFV gene on chromosome 16, which encodes the pyrin protein in most patients. Especially in some studies conducted in the last decade, parameters obtained from complete blood count have begun to be used in determining the activity and prognosis of various rheumatic diseases, malignancies and inflammatory diseases. Therefore, in this study, it was aimed to investigate the relationship of NLR, PLR, MPV values with acute inflammation or subclinical inflammation in the attack and non-attack intervals of FMF patients and whether these parameters are related to MEFV gene mutation types in FMF patients.

**MATERIAL AND METHOD:** Patients who were admitted to the Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation Rheumatology outpatient clinic and were on follow-up with diagnosis of FMF were included in the research. 192 patients in the interval between attacks (FMF Inactive), 59 FMF patients (FMF Active) during the attack period and 279 healthy volunteers were included in the study. NLR, PLR, MPV, ESR, CRP and WBC values were compared between the groups. MEFV gene mutations was also examined in the patient group and the relationship of MEFV gene mutation subtypes with NLR, PLR and MPV was investigated.

**FINDINGS:** There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender distribution ( $p > 0.05$ ). NLR, PLR and WBC values were higher in FMF Active group than FMF Inactive and control groups ( $p < 0.05$ ). MPV values were lower in AAA Active and AAA Inactive groups compared to the control group ( $p < 0.05$ ). A significant weak correlation was found between NLR, PLR values and acute phase reactants ESR and CRP in FMF patients ( $p < 0.05$ ). There was a very weak negative correlation between the MPV values and the acute phase reactants ESR and CRP ( $p < 0.05$ ). ESR and CRP were found to be higher in M694V homozygous positive patients compared to negative ones ( $p < 0.05$ ). ESR was found to be higher in M694V heterozygous positive patients compared to negative ones ( $p < 0.05$ ). In M694V heterozygous or homozygous positive patients, ESR and CRP were higher and MPV was lower than those with negative ones ( $p < 0.05$ ). NLR was found to be higher in E148Q heterozygous positive patients compared to negative ones ( $p < 0.05$ ). ESR was found to be higher in those who were positive for V726A heterozygous than those who were negative.

**RESULTS:** In this study it was found that increased NLR and PLR values and decreased MPV values can be used as inflammation markers during attack periods of FMF patients. We think that due to increased acute phase reactants in patients with M694V heterozygous or homozygous mutation, more attention should be paid in terms of severe disease course.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever, MEFV gene mutations, Neutrophil / lymphocyte ratio, Mean platelet volume, Platelet / Lymphocyte ratio

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Genetik.....	4
2.1.4.1. MEFV Gen Mutasyonları.....	4
2.1.4.2. Genotip – Fenotip Korelasyonu.....	5
2.1.4.3. MEFV Dışı Genetik Faktörler ve Epigenetik.....	6
2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez.....	7
2.1.6. Klinik Bulgular.....	10
2.1.6.1. Ateş.....	10
2.1.6.2. Gastrointestinal Bulgular.....	11
2.1.6.3. Göğüs Ağrısı.....	12
2.1.6.4. Kas İskelet Bulguları.....	13
2.1.6.5. Kardiyovasküler Bulgular.....	15
2.1.6.6. Renal Bulgular.....	16
2.1.6.7. Dermal Bulgular.....	16
2.1.6.8. Diğer Klinik Bulgular.....	17
2.1.7. Uzun Dönem Komplikasyonlar.....	18
2.1.7.1. Sekonder Amiloidoz.....	19
2.1.7.2. İnce Bağırsak Obstrüksiyonu.....	20

2.1.7.3. İnfertilite.....	21
2.1.8. Laboratuvar Bulguları.....	21
2.1.9. Tanı.....	22
2.1.10. Ayırıcı Tanı.....	24
2.1.11. Tedavi.....	27
2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	30
2.2.1. NLR.....	30
2.2.2. PLR.....	31
2.2.3. MPV.....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
3.1. Hasta Seçimi.....	33
3.2. İstatistiksel Analiz.....	33
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>46</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>52</b>

## KISALTMALAR

<b>AAA</b>	: Ailevi Akdeniz Ateşi
<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>NET</b>	: Nötrofil Ekstraselüler Tuzakları
<b>SAA</b>	: Serum Amiloid A
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>UFM</b>	: Uzamış Febril Miyalji
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>HSP</b>	: Henoch-Schönlein purpurası
<b>PAN</b>	: Poliarteritis Nodosa
<b>AS</b>	: Ankilozan Spondilit
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>CRP</b>	: C – Reaktif Protein
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>PFAPA</b>	: Aftöz stomatit, farenjit ve adenitin eşlik ettiği periyodik ateş
<b>CAPS</b>	: Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom
<b>NSAID</b>	: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>TRAPS</b>	: Tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili periyodik sendrom

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 2.1 AAA hastalığının sık görüldüğü etnik gruplarda en sık gözlenen MEFV gen mutasyonları.....	4
Tablo 2.2. Tel-Hashomer tanı kriterleri.....	23
Tablo 2.3. Livneh tanı kriterleri.....	24
Tablo 4.1 Tüm grupların dahil edildiği demografik, hematolojik ve genetik verilerin tablosu.....	34
Tablo 4.2 Grupların demografik ve hematolojik verilerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.3 AAA hastalarında NLR,PLR,MPV,ESR ve CRP değerlerinin birbiriyle korelasyonu.....	38
Tablo 4.4 AAA inaktif ve AAA aktif gruplarının MEFV mutasyonlarına göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.5 M694V homozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.6 M694V heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.7 M694V (homozigot veya heterozigot) mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.8 E148Q heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.9 R202Q homozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.10 R202Q heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.11 M680I heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.12 V726A heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması.....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1 AAA'dan sorumlu 2 ana genetik mutasyonun muhtemel yayılımını gösteren harita.....	3
Şekil 2.2 MEFV gen mutasyonlarının gen üzerindeki eksonlara göre dağılımı.....	5
Şekil 2.3 Pyrin proteinin şematik yapısı ve protein etkileşimleri.....	8
Şekil 2.4 AAA patogenezinin şematik gösterimi.....	9
Şekil 4.1 Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	33
Şekil 4.2 Ortalama NLR'nin gruplar arasında karşılaştırılması .....	35
Şekil 4.3 Ortalama PLR'nin gruplar arasında karşılaştırılması .....	36
Şekil 4.4 AAA hastalarının atak dönemindeki NLR ve PLR değerlerinin ROC eğrileri.....	36
Şekil 4.5 Ortalama MPV'nin gruplar arasında karşılaştırılması .....	37
Şekil 4.6 Atak döneminde ve atak dışı dönemdeki AAA hastalarındaki MPV değerlerinin ROC eğrisi.....	37
Şekil 4.7 Ortalama CRP'nin gruplar arasında karşılaştırılması .....	38
Şekil 4.8 Ortalama ESR'nin gruplar arasında karşılaştırılması .....	38
Şekil 4.9 Ortalama WBC'nin gruplar arasında karşılaştırılması.....	38
Şekil 4.10 AAA İnaktif ve AAA Aktif gruplarının MEFV mutasyonlarına göre karşılaştırılması.....	39

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ateş ve eşlik eden abdominal, artiküler, plevral tutulum ve erizipel benzeri cilt tutulumuyla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır [1, 2]. AAA, en sık görülen periyodik ateş sendromudur ve sıklıkla Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplarda görülmektedir [3]. AAA, çoğu hastada pyrin proteinini kodlayan 16. Kromozomdaki MEFV geninde görülen mutasyonlar ile ilişkilidir. Bu proteinin, AAA'nın patogeneğinde önemli bir rol oynayan IL-1 $\beta$ 'nin aracılık ettiği inflamatuvar süreçlerin bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir [4]. Birçok çalışmada AAA ataklarında veya ataklar arası intervalde artmış interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), serumda çözünür interlökin-2 reseptörü (sIL-2r) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-  $\alpha$ ) seviyeleri gösterilmiştir [5, 6]. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz proteinleri atak dönemlerinde artar ve genellikle atak dışı dönemlerde tekrar normale döner [7]. AAA'nın en çok korkulan tablosu kronik inflamasyona sekonder amiloidoz gelişimidir fakat AAA hastalarında atak dışı intervallerde sıklıkla subkinik inflamasyonun devam edebildiği gösterilmiştir [8, 9].

Özellikle son dekatta yapılan bazı çalışmalarda Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit oranı (PLR) ve Ortalama trombosit hacmini belirten (MPV) değerlerinin kardiyovasküler hastalıklarda, malignitelerde, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi birçok hastalıkta kronik inflamasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiş ve sistemik subkinik inflamasyon belirteci olabilecekleri bildirilmiştir [10].

Biz de bu çalışmamızda NLR, PLR, MPV değerlerinin AAA hastalarının atak döneminde ve atak dışı intervallerinde akut inflamasyon veya subkinik inflamasyon ile ilişkisi olup olmadığını ve bu parametrelerin AAA hastalarının genetik mutasyon tipleriyle ilişkisi olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

#### 2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), herediter periyodik ateş sendromları arasında ilk tanımlanan ve en sık monogenik otoinflatuar hastalıktır [4]. AAA otozomal resesif bir hastalıktır [11]. Rekürren ateş, artrit, serozit, cilt tutulumu epizotları ve uzun dönem renal komplikasyonlarla karakterizedir [12]. 16. Kromozomun kısa kolu üzerindeki MEFV geni tarafından kodlanan pyrin (marenostin) proteini inflamasyon kaskadını negatif yönde regüle eder. Bu gen üzerinde yaklaşık 300 mutasyon tanımlanmıştır. AAA, MEFV gen mutasyonu nedeniyle pyrin fonksiyonundaki defekten kaynaklanmaktadır [13].

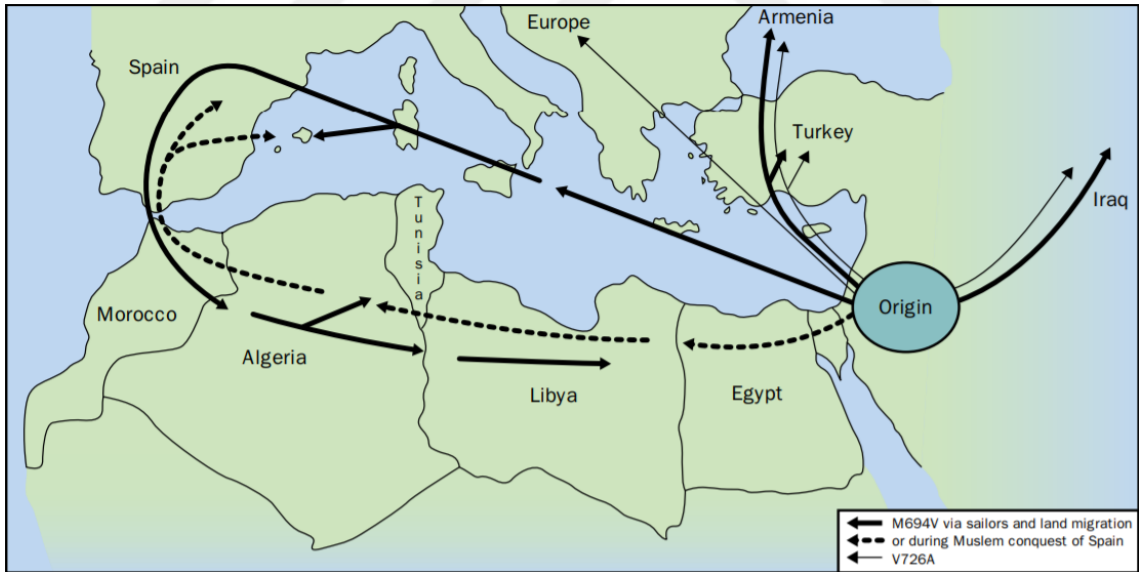
#### 2.1.2. Tarihçe

AAA hastalığının kökeninin 3000 yıldan daha önce mezopotamyadan köken aldığı varsayılmaktadır [14]. Periyodik ateş sendromları antik dönemlerden beri bilinmesine rağmen ayrı klinik antite olarak detaylarıyla ancak yirminci yüzyılın ikinci yarısında tanımlanmıştır [15]. Antik dönemlerdeki hekimler periyodik ateş sendromlarını kozmik olaylardaki döngüsel ritimle ilişkilendirmişlerdir. Örneğin 2. yüzyılda yaşamış bilim insanı Galen ayın periyodik fazlarını periyodik ateş sendromları ile ilişkilendirmiştir [16]. AAA'nın ilk doğru tanımı 1945 yılında Siegal tarafından 10 vakalık yayında tanımlanmıştır. Burada hastalığı benign paroksizmal peritonit adıyla tanımlamıştır [17]. Ailevi Akdeniz Ateşi olan güncel isimlendirme ilk olarak Heller ve ark. tarafından 1958 yılında kullanılmıştır [18]. MEFV geni otozomal resesif kalıtım özelliği ile 1997 de tanımlanmıştır [19]. 1972 yılında AAA profilaksisinde kolşisinin kullanıma girmesiyle atak sıklığı ve amiloidoz insidansı dramatik olarak düşmüştür [15]. Papin ve ark. pyrin proteininin inflamazom kompleksinde özellikle kaspaz 1 ve IL-1 $\beta$ 'ya bağlandığını göstererek bu konuda çığır açan keşifte bulunmuşlardır [20].

### 2.1.3. Epidemiyoloji

AAA, özellikle doğu akdeniz havzasında yaşayanlarda 100 binde 100-200 arasında bir prevalansa sahiptir [19]. Esas olarak Arap, Türk, Yahudi ve Ermenileri etkileyen genetik poliserözittir [15]. Dünyada AAA'nın prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir [21]. Türklere prevalans çeşitli çalışmalarda 1:150 ile 1:10000 arasında ve yaklaşık olarak 1:1000 kabul edilmektedir [21, 22]. Dünyada 2. En sık etkilenen etnik grup olan Ermenilerde her yedi kişiden birinde AAA taşıyıcılığı görülmekte olup toplumdaki genel prevalansı yaklaşık 500'de 1 dir [21, 23]. İsrailde Yahudi toplumunda AAA taşıyıcılığı sıklığı sekizde bir ile dörtte bir arasında görülmektedir [24]. Arap çocuklardaki prevalans her 2600 kişide 1 dir [25]. Balkan ülkelerinde Türkiye'den uzaklaşıldıkça AAA hasta sayısı ve MEFV gen mutasyonu taşıyıcısı sıklığı azalmaktadır [26].

AAA erkeklerde daha sık görülmektedir ve erkek kadın oranı 2:1 dir. AAA tanısı aldıklarında hastaların %50-60'ı 10 yaş altındayken, %80-95'i 20 yaş altında ve %5-10'u 20 yaş üstündedir. Nadiren de olsa 40 yaşından sonra tanı alanlar da olmaktadır [27].



**Şekil 2.1** AAA'dan sorumlu 2 ana genetik mutasyonun muhtemel yayılımını gösteren harita. (Bu eski mutasyonların, antik dönemlerde Ortadoğu'da ortaya çıktığı sanılıyor. M694V mutasyonu, ya Ortadoğu'dan eski denizciler aracılığıyla ya da İspanya'nın müslümanlar tarafından fethinden sonra kara göçü yoluyla doğuya doğru İspanya ve Kuzey Afrika'ya göç etti. V726A ayrıca Ortadoğu'dan Ermenistan, Türkiye ve Avrupa'ya (Aşkenaz Yahudileri) göç etti.) – (Ben-Chetrit ve Levy, 1998) [2, 28]'dan alınmıştır.

<b>Tablo 2.1</b> AAA hastalığının sık görüldüğü etnik gruplarda en sık gözlenen MEFV mutasyonları [29]	
Türkler	M694V, M680I, V726A, E148Q
Ermeniler	M694V, M680I, V726A, E148Q
Kuzey Afrikalı Yahudiler	M694V, E148Q
Iraklı Yahudiler	V726A, M694V, E148Q, M680I
Aşkenaz Yahudiler	E148Q, V726A
Araplar	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Japonlar	M694I, [L110P; E148Q], R761H, E84

#### **2.1.4. Genetik**

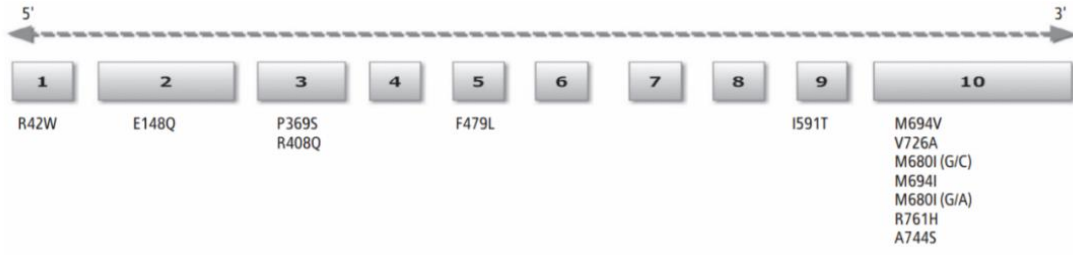
AAA, genellikle otozomal resesif bir hastalık olarak düşünülür ve etkilenmiş bireylerde 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alan MEFV geninde biallelik patojenik mutasyonlar saptanmıştır [30, 31]. Buna rağmen AAA tanısı alanların %10-20'sinde MEFV gen mutasyonu saptanmamıştır [32].

Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplardaki AAA ile ilişkili mutasyonların %75'ini 5 temel mutasyon oluşturur. Bu mutasyonlar M694V, M694I, M680I, V726A ve E148Q dir [33]. AAA ile ilişkili olarak genetik mutasyonları üç ana başlık altında inceleyeceğiz.

##### **2.1.4.1. MEFV Gen Mutasyonları**

AAA ile ilişkili olarak Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplarda en sık 5 temel mutasyon arasında %20-65 prevalans ile M694V en sık görülen mutasyondur [32].

Yalnızca bir MEFV mutasyonu taşıyan hastaların önemli bir kısmında AAA'nın fenotip ekspresyonu bildirilmiştir [34-36]. Sadece bir MEFV mutasyonu taşıyan AAA hastalarının varlığı, bu hastalıkta ayrıca otozomal dominant kalıtım özelliği olabileceği hakkında düşüncelere neden olmuştur. Bazı yayınlarda bir delesyon mutasyonu olan M694Vdel ve yanlış anlamlı mutasyonlar olan H478Y, T577N, P373L gibi spesifik mutasyona sahip hastalar arasında dominant geçiş bildirilmiştir [36-40].



**Şekil 2.2** MEFV gen mutasyonlarının gen üzerindeki eksonlara göre dağılımı – Sarı, İ ve ark. [21]’dan alınmıştır.

MEFV geni 10 eksondan oluşur. Mutasyonların en sık görüldüğü alan ekson 10’dur. MEFV geninde delesyon mutasyonu pirin proteininde ciddi defekte yol açarak AAA’nın tam ekspresyonuna yol açabilir. Buna rağmen başka tek bir yanlış anlamlı mutasyon taşıyan bireylerde AAA gelişimi hakkında kesin etioloji aydınlatılamamıştır. Yalnızca bir MEFV mutasyonu taşıyan (heterozigot) bireylerin %95’inin asemptomatik olması nedeniyle hastalığın fenotipinin eksprese olması için ek genetik veya çevresel tetikleyicilerin gerekli olduğu düşünülmektedir. Jéru I. ve ark. (2013) çalışmalarında heterozigositenin klasik mendelyen AAA gelişiminden sorumlu olmadığı ama AAA gelişimi için 6-8 kat oranında bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [36, 41].

#### 2.1.4.2. Genotip – Fenotip Korelasyonu

AAA hastalarında tüm MEFV geni boyunca mutasyonlar görülebilmese de rağmen hastalığın en ciddi formlarıyla ilişkili mutasyonlar olan M694V ve M680I dir. Bu mutasyonlar proteinin C terminalinde B30.2/SPRY alanı olarak bilinen bir motifi kodlayan ekson 10’da kümelenmiştir.

M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda, diğer MEFV mutasyonu olan hastalara göre daha ciddi fenotip izlenir ve bu hastalarda daha yüksek oranda splenomegali, artrit, erizipel benzeri eritem, yüksek ateş, renal amiloidoz ve daha sık ataklar görülür [42]. Ayrıca bu hastalar diğer genotipe sahip hastalara kıyasla atakların profilaksisi için daha yüksek dozda kolşisin kullanımına ihtiyaç duyarlar. Kuzey Afrikalı Yahudi AAA hastalarının çoğunluğunda M694V mutasyonu görülür. Bu hastalardaki ataklar daha ciddidir ve kolşisin kullanımına girmesinden önce bu hastalarda daha yüksek oranda renal amiloidoz görülmekteydi [36, 43]. Aşkenaz Yahudileri göreceli

olarak daha düşük oranda M694V mutasyonuna sahiptirler ve dolayısıyla bu hastalarda AAA daha hafif seyretmekte ve renal amiloidoz sıklığı daha düşük izlenmektedir [44].

Ekson 2 de yer alan E148Q ve Ekson 3 te yer alan P369S mutasyonu, genellikle hafif veya bazen sessiz fenotipe yol açar. E148Q ile ilgili gerçek bir mutasyon mu yoksa benign bir polimorfizm mi olduğu konusunda halen bir netlik ortaya konamamıştır [45, 46]. E148Q azalmış penetrasyona sahiptir. E148Q homozigot bireyler genellikle asemptomatik veya hafif hastalığa sahiptir dolayısıyla amiloidoz nadir görülür. Yalnız E148Q başka bir mutasyonla beraber bulunduğu neredeyse daima semptomatiktir. M694V/E148Q mutasyonu M694V/- ye kıyasla 17 kattan daha fazla penetransa sahiptir. Bu da M694V ile kombine olduğunda E148Q mutasyonunun aktif rolünü göstermektedir [36, 47].

Mutasyonların en sık Ekson 2,3, ve 4 te görüldüğü Japonyada, AAA genellikle hafif seyreder ve düşük doz kolşisin ile kolaylıkla kontrol edilebilir [36, 48]. MEFV geninde mutasyonu olmayan ve tek mutasyonu olanlarda genellikle biallelik patojenik varyantı olan hastalara kıyasla hastalığı daha hafif geçirmeye meyilli oldukları gösterilmiştir [49].

#### **2.1.4.3. MEFV Dışı Genetik Faktörler ve Epigenetik**

AAA hastalığında görülen tam olmayan penetrasyon ve değişen derecelerde ekspresyon hastalıkta diğer olası genetik faktörler, epigenetik ve çevresel faktörleri de akla getirmektedir. Farklı klinik özelliği olan AAA hastaları arasındaki Majör Histokompatibilite Kompleksi Sınıf 1 Zinciri İlişkili Gen A (MICA)'nın farklı allellerinin ayrışmasının MEFV geninin klinik ekspresyonunu modüle edebildiği gösterilmiştir. MICA A-9 allelinin M694V homozigot hastalarda erken hastalık başlangıcı ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. MICA A-4 alleli ise azalmış atak sıklığı ile ilişkili bulunmuştur [35, 36, 50].

MikroRNA'lar (miRNA); küçük, kodlama yapmayan, post-transkripsiyonel seviyede mRNA üzerinden gen ekspresyonu regüle eden yapılardır [51]. Koga ve ark. [52] AAA hastalarında dolaşan miRNA seviyelerini atak anında ve atak dışında araştırmış ve febril atak sırasında AAA hastalarının serumunda miR-204-3p seviyesini

anlamli olarak d̨s̨k bulmuşlardır. Biyoinformatik analizde miR-204-3p'nin PI3K̨ sinyal reg̨lasyonu ̨zerinden IL-6 ve IL-12p40 gibi TLR yolağını etkileyen genleri hedef aldığı d̨ř̨n̨lmektedir.

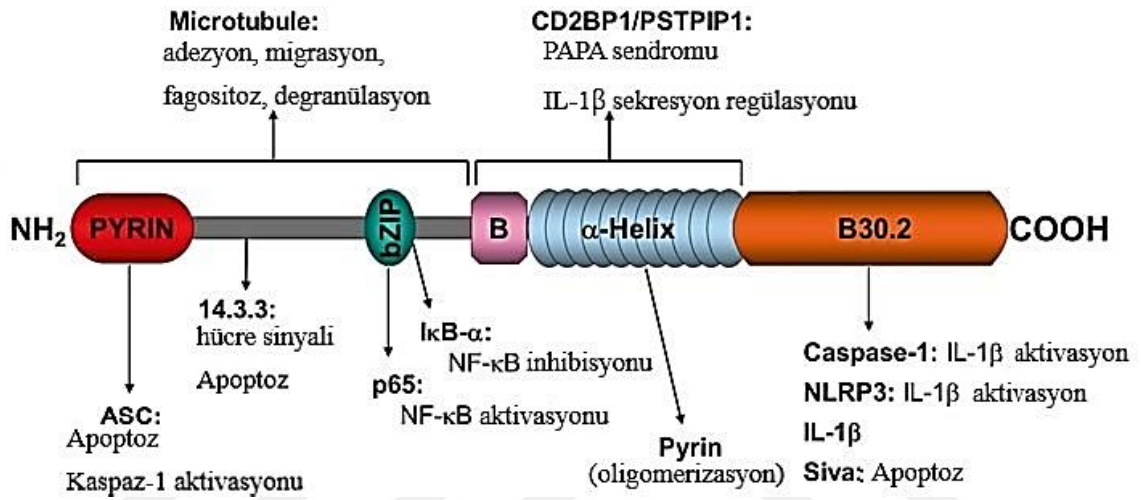
Hastalığı modifiye eden proteinler arasındaki heterojenitenin, aynı MEFV genotipine sahip hastalardaki değişken fenotipin oluşumuna katkı sağlayabileceği g̨sterilmiştir. Serum Amiloid A1 (SAA1) alfa homozigot genotipinin varlığının, diğer SAA1 genotiplere kıyasla renal amiloidoz riskinde yedi kat artışa yol ağtığı g̨sterilmiştir [53, 54].

### 2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez

MEFV geni 781 aminoasit iğereren pyrin proteinini kodlar. Pyrin esas olarak n̨trofillerde ayrıca serozal ve sinovyal fibroblastlar, eozinofiller, monositler ve dendritik h̨crelerde eksprese edilir [55]. Pyrin, eksternal patojenlere karşı birincil savunma mekanizması olan doğal imm̨nitede ̨nemli rol oynar [56]. IL-1̨, AAA patogenezinde temel rol oynar [57]. Pyrin, pro- IL-1̨'nin IL-1̨'ya d̨n̨ř̨m̨nde rol alan intrasel̨ler kompleks olan inflamazomun reg̨lat̨r komponentidir [58]. Pyrin proteininin esas etki mekanizmasının Rho-GTPaz etkileşimindeki değişiklikleri tanımak olduğu g̨sterilmiştir [59]. Clostridium toksini gibi bir dış etken Rho'yu inaktive edebilir ve dolayısıyla GTPaz tarafından pyrin fosforilasyonu azalmış olur [60]. Non-fosforile pyrin artışı da pyrin inflamazom birleşmesine neden olur. İNFLamazom prokaspazı aktifleştirerek kaspaza d̨n̨ř̨t̨r̨r. Kaspaz pro-IL-1̨ ve pro-IL-18'i aktifleştirir. Aktifleşen proinflamatuvar sitokinler de n̨trofili ve kemotaksise yol açar. Ayrıca kaspaz, por oluşturan protein olan Gasdermin D klevajına yol açar. Bunun sonucunda ise h̨cre membran r̨pt̨r̨ (piroptosis) ve sitokinlerin h̨cre dışına salınımına neden olarak inflamatuvar s̨recin devam etmesine yol açar [60, 61].

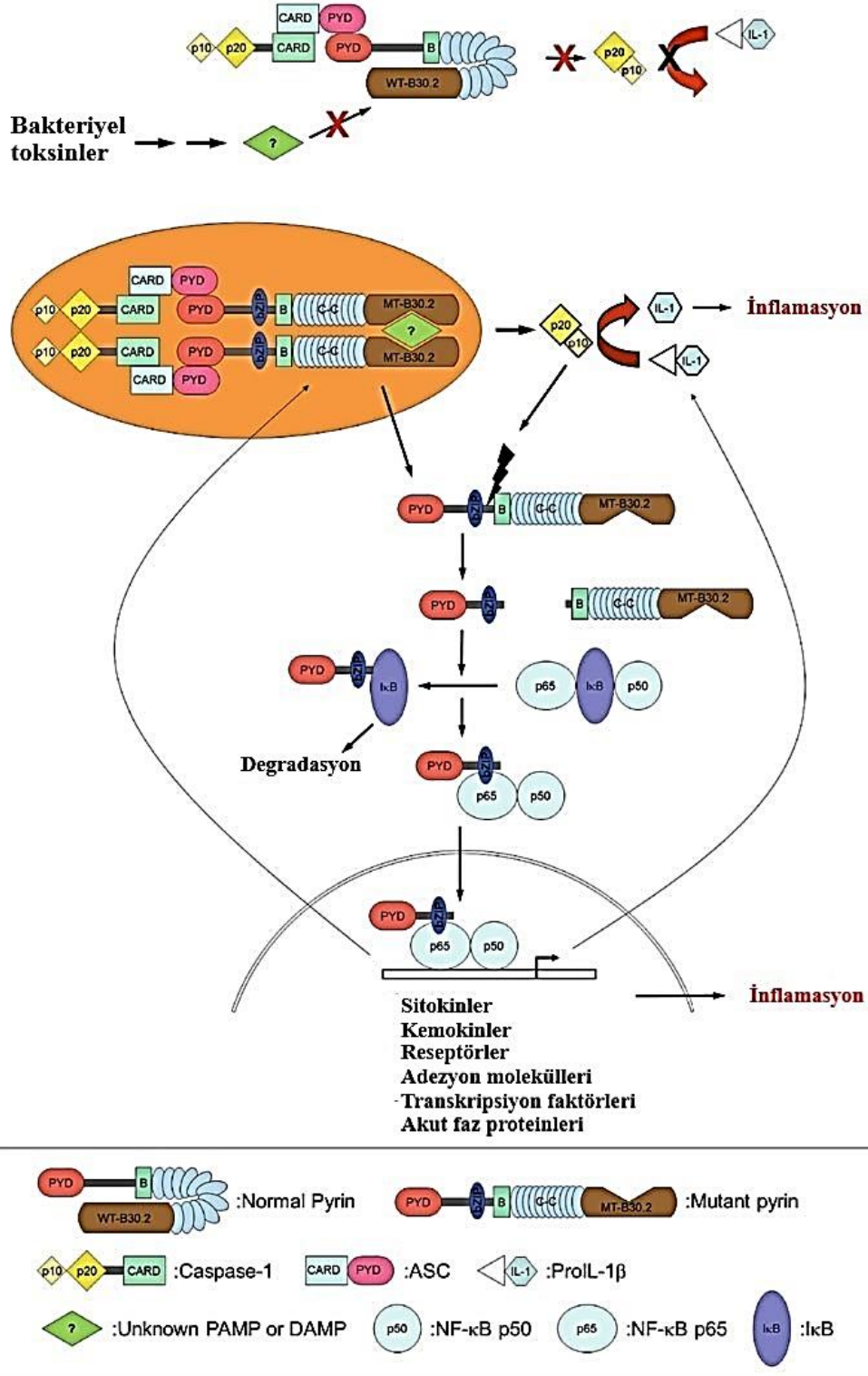
AAA hastalarında emosyonel stres gibi basit tetikleyiciler dahi mutant pyrin proteinin daha az fosforile olmasına neden olarak daha aktif form olan non-fosforile pyrin miktarında artışa neden olur. Non-fosforile pyrin artışı da pyrin inflamazom kompleksi oluşumunda artışa yol açar ve inflamasyonu tetikleymiş olur. MEFV genindeki mutasyon sonucu pyrin proteinin aktifleşmesi, normal şartlarda toksin veya enfektif ajan

gibi dış uyarana ihtiyaç duyulan pyrin inflamazom kompleksi için dış uyarana gerek kalmaksızın gerçekleşebilmektedir [60]. Bu mekanizmalarla AAA hastalarında inhibe edilemeyen pyrin aktivitesi aktive edilmiş inflamazom üzerinden kontrolsüz interlökin – 1 (IL-1) üretimine yol açarak periton, plevra ve eklemlerde sıklıkla ateşin de eşlik ettiği inflamasyon epizotlarına yol açar. AAA hastalarında inflamasyon sadece epizodik olarak izlenmez ve persistan subklinik inflamasyon da sık olarak izlenir [62, 63].



Şekil 2.3 Pyrin proteinin şematik yapısı ve protein etkileşimleri – Chae J.J., Kastner D.L.’[64, 65] dan alınmıştır.

AAA ataklarında ayrıca nötrofil ekstraselüler tuzakları (NET) nın salınımı önemli rol oynar. NET, aktif IL-1 $\beta$ 'yı da içeren sitoplazmik proteinler ve nötrofilik granüllerle kaplı kromatin filamanlardır. NET'in negatif geri bildirim sistemiyle kendi aktivitesini sınırlandırması, AAA hastalığının kendi kendini sınırlayıcı özelliğinde rol oynayabilir [66, 67]. Khachatryan ve ark. [68] AAA hastaları arasında atak sırasında ve atak dışında, aynı zamanda sağlıklı gruba kıyasla mikrobiyata kompozisyonu ve farklılığını bildirmişlerdir. AAA hastalığındaki inflamatuvar epizotlar sırasında bir akut faz proteini olan Serum Amiloid A (SAA) 'nın aşırı salınımı gerçekleşir. Tekrarlayan epizotlarla SAA'nın böbreklerde depozisyonuyla spesifik MEFV haplotipleri olan hastalarda amiloidoz gelişebilmektedir [69].



**Şekil 2.4** AAA patojenezinin şematik gösterimi—Chae J.J., Kastner D.L. [65]’dan alınmıştır. (a) Normal monosit/makrofajlarda, pyrin inflamazomu, oligomerizasyonunun inhibisyonundan dolayı aktive edilmez. Bazı bakteriyel toksinler dolaylı moleküler mekanizmalar yoluyla pyrinin otoinhibisyonuna engel olarak pyrin inflamazom birleşmesine yol açar. (b) AAA ile ilişkili mutasyona sahip B30.2 alanı, aktivatöre artmış bağlanma afinitesine sahip olabilir, böylece pyrin inflamazom birleşmesine, kaspaz-1 aktivasyonuna, IL-1β aktivasyonuna ve inflamasyonun indüksiyonuna yol açar.

### 2.1.6. Klinik Bulgular

AAA, çoğunlukla belirli etnik gruplarda görülen genetik bir hastalıktır. Düzensiz intervaller halinde akut ataklarla seyreder ve karın ağrısı, göğüs ağrısıyla kendini gösteren serozal inflamasyon ve tekrarlayan ateş atakları ile karakterizedir. Hastaların çoğunda ilk atak erken çocukluk döneminde gerçekleşmektedir fakat nadir de olsa ilk atak 50 yaşın üzerinde olabilmektedir [70, 71].

Ateş ve serözite bağlı ağrının başlangıcı genellikle ani olup, başladıktan çok kısa süre içinde zirveye ulaşır. Bazı hastaların ataklardan önce stereotipik bir prodrom dönemi olmaktadır. Bu prodromal dönemde semptomun başlamak üzere olduğu alanda huzursuzluk, tat almada değişiklikler, iştah artışı, anksiyete, irritabilite gibi çeşitli konstitüsyonel veya fiziksel bulgular görülebilmektedir. Prodromal bulgular ve atak başlangıcı arasındaki süre ortalama 20 saattir [72].

Epizotlar sıklıkla spontan olarak düzelir. Hastalar ataklar arası dönemlerde asemptomatiktir. Epizotlar arasındaki intervaller 1 haftadan aylar veya yıllara kadar uzayabilmektedir ve genel olarak çok değişkendir ayrıca aynı hastada dahi sıklıkla farklı intervaller izlenmektedir. AAA hastaları genellikle tetikleyici olayı farketmezler. AAA hastalarında atağı tetikleyebileceği gösterilmiş olan bazı etmenler ise ağır egzersiz, soğuğa maruziyet, emosyonel stres, menstrüasyon, eşlik eden enfeksiyonlar ve cerrahidir [73].

Gebelik sırasında AAA hastalarındaki seyire bakıldığında ise üçte bir hastada kötüleşme, üçte bir hastada iyileşme, üçte bir hastada ise değişmemiş seyir izlenmiştir [74].

#### 2.1.6.1. Ateş

Ateş, AAA hastalığındaki en önemli semptomdur ve tanıdaki esas semptomlar arasında yer almaktadır. AAA hastalarının neredeyse tümünde ataklar sırasında ateş yüksekliği görülmektedir. Vücut ısısı genellikle 38-40 °C'ye kadar yükselir fakat hafif ataklarda 37.5-38 °C arasında görülen subfebril ateş görülebilir. Ateş tipik olarak spontan başlar, hızla yükselir sonrasında plato çizer ve devamında hızlı bir düşüş görülerek döngü

tamamlanmış olur. Bu seyir genellikle 12 saat ile 3 gün arasında sürer. Küçük çocuklarda ateş AAA'nın ilk ve tek semptomu olabilmektedir. Yüksek ateşe genellikle yorgunluk, miyalji, artralji, halsizlik, baş ağrısı, bel ve sırt ağrısı gibi spesifik olmayan bulgular eşlik eder [75-77]. Kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında akut ataklar ateşsiz görülebilmektedir [73].

### **2.1.6.2. Gastrointestinal Bulgular**

AAA hastalığının yaygın olduğu Ortadoğu toplumlarındaki hastalarda yaklaşık %95 oranında epizodik abdominal ağrı görülmektedir [70]. Avrupa ve Japonya'daki AAA hastalarında ise bu oran %80'in altındadır [78, 79]. Abdominal ağrı ve hassasiyet başlangıçta lokalize olup daha sonra generalize hale gelip tüm batına yayılabilir. Ağrıyı rahatlatmak için hastalar genellikle hareket etmeksizin fleksiyon pozisyonunda yatarlar.

Direkt grafide çok sayıda hava sıvı seviyesi gözlenir. Laboratuvar testlerinde lökositoz ve artmış serum akut faz reaktanları izlenir. Bir grup hastada atak sırasında hematüri de görülebilmektedir. Genellikle gaz gayta çıkışı görülmemesine rağmen hastaların %10-20'sinde diyare gelişmektedir. Abdominal ağrının sebebi peritonit olduğu için defans, rebound hassasiyet, rijidite ve adinamik ileus gibi peritonit bulguları sıklıkla gözlenmektedir. Bu durumdan dolayı hastalara akut cerrahi batın tanısının konulması gereksiz cerrahi işlemlere ve tanıda gecikmelere yol açabilmektedir. Abdominal ağrıda rahatlama genellikle 6-12 saat içinde başlamasına rağmen tam rezolüsyon için 24-48 saat gerekir [21, 22, 70, 73, 75].

Kasifoglu Timucin ve ark. [80] yaptıkları çalışmada AAA hastalarında yapılan abdominal cerrahilerin %90'ının AAA tanısı konmadan önce olduğu, %10'unun ise tanı konduktan sonra olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada AAA tanısı öncesinde yapılan cerrahilerin esas olarak akut apandisit şüphesi nedeniyle yapıldığı, AAA tanısı sonrasında yapılan cerrahilerin ise esas olarak ileus nedeniyle yapıldığı bildirilmiştir.

Hastaların %10-60'ında splenomegali görülmektedir [75]. Hastalık seyri boyunca %5 oranında hepatomegali geliştiği görülmüştür. %14 hastada inflamasyona sekonder periferik ve abdominal lenfadenopatiler (LAP) olduğu bildirilmiştir [81].

Hastaların %5'inde hastalığa ek olarak irritabl barsak sendromu bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda ataklarıyla ilişkisiz karın ağrısı görülebilmektedir. AAA hastalarında kullanılan kolşisin ilacına intoleransa bağlı da abdominal ağrı görülebilmektedir ve bu durumda sıklıkla ishal de eşlik etmektedir [82]. Ayrıca nadir olmasına rağmen ince barsakta amiloid birikimine bağlı diyare ve malabsorbsiyon görülebilir [75].

### **2.1.6.3. Göğüs Ağrısı**

Etnik orijinine bağlı olarak hastaların %33-84'ünde göğüse lokalize ağrılı ataklar görülmektedir. Diğer etnik gruplara kıyasla plörit en sık olarak Ermenilerde görülür. Ermeni AAA hastalarında plörit görülme sıklığı %84 iken, Türklerde bu oran %33 olarak bildirilmiştir [76].

Göğüs ağrısı plevra inflamasyonuna veya subdiyafragmatik inflamasyondan kaynaklı yansıyan ağrıya bağlı olabilir. Plevral inflamasyon kliniğinde öksürük ve inspirasyon ile kötüleşen tipik olarak tek taraflı göğüs ağrısı izlenir. Hastalarda sıklıkla küçük miktarda ve geçici plevral efüzyon görüldüğü bildirilmiştir. Plevral sıvı incelemesinde esas olarak polimorfonükleer hücreler görülmesine rağmen bazı vakalarda lenfosit hakimiyeti de bildirilmiştir. Histopatolojik incelemede plevra genellikle tamamen normal görünür. Epizotlar sıklıkla 3 gün içinde gerileyebilmesine rağmen 1 haftaya kadar sürebildiği bilinmektedir. Plevritli hastalarda ayrıca eşlik eden perikardit de gözlenebilmektedir. Daha nadir de olsa akciğerlerde vaskülit ve amiloidoz da bildirilmiştir [73, 83].

Fizik muayene ve göğüs radyografisi sıklıkla belirgin anormallikler göstermese de bazen atağın olduğu tarafta kostofrenik açıda küntleşme izlenebilmektedir. Tekrarlayan ataklar sonucunda plevral kalınlaşma ve adezyonlar gelişebilir [70, 84]. Lega C.J. ve ark. [83] tek klinik bulgusu rekürren febril plörit olan vaka bildirmiştir.

#### 2.1.6.4. Kas İskelet Bulguları

AAA hastalarında artralji, artrit, sakroileit, spondilit, myalji gibi çeşitli kas iskelet semptomları görülmektedir [21].

##### *Artralji ve Artrit*

Aşkenaz dışı Yahudi AAA hastalarının yaklaşık %75'i aşırı egzersiz, uzun yürüyüş gibi efor, stres veya minör travmanın tetiklediği ani başlayan eklem ağrısı atakları yaşamaktadırlar. 2005 yılında Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada [85] AAA hastalarında eşlik eden artrit sıklığı %47.7 olarak bildirilmiştir. Eklem atakları genellikle kalça, diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerden birini içeren monoartiküler patern özellikleri gösterir. Nadiren bir kısım hasta migratuar poliartrit ile prezente olabilir [86]. Bazı olgularda artrit, AAA'nın ilk ve tek semptomu olabildiği bilinmektedir [87].

Artrit vakalarının %40'ına erizipel benzeri eritemin eşlik edebildiği gösterilmiştir [70, 88]. Sinovyal sıvı analizi tipik olarak sterildir. İncelenen sıvıda çekirdekli lökosit sayısı mm<sup>3</sup> te 200 -100.000 arasında değişebilmektedir [86]. Bazı vakalarda sinovyal sıvıdaki lökosit sayısının yüksek bulunması nedeniyle septik artrit ile karışmaktadır [89]. Rekürren artrit ataklarına rağmen eklemlerde erozyon görülmesi beklenmez [90]. AAA hastalarının %5-10'unda 1 aydan uzun süren hatta bazı olgularda yıllarca sürebilen uzamış artrit atakları izlenmektedir [88, 89, 91]. Uzamış artritte en sık tutulan eklemler sırasıyla diz ve kalça eklemleridir [91]. Diz eklemindeki inflamasyona genellikle masif efüzyon eşlik eder ve sekelsiz iyileşme beklenmesine rağmen [91, 92] uzamış kalça artritinde destrüktif karakter izlenebilmektedir ve bu hastaların yaklaşık %30'unda total kalça artroplastisi operasyonu gerekmiştir [89, 91].

##### *Sakroileit*

T.Kaşıfoğlu ve ark. [93] AAA hastalarında sakroileit görülme sıklığının %7 ; kas iskelet şemptomu olan AAA hastalarında ise bu oranın %33 olduğunu bildirilmiştir. AAA hastalarında HLA-B27 prevalansı toplumla benzer olarak %9 bulunmasına rağmen

sakroileiti olan AAA hastalarında bu oran %47 olarak saptanmıştır [93]. AAA hastalarında sakroileit varlığında HLA-B27 genellikle negatif saptanmaktadır [21].

### *Kas semptomları*

AAA hastalarında kas tutulum tipleri esas olarak atağa bağlı kas ağrısı, kolşisin tedavisine bağlı kas ağrısı, uzamış febril miyalji nedeniyle oluşan kas ağrısı, egzersiz ile ilişkili kas ağrısı ve fibromiyaljiye bağlı kas ağrılarında oluşmaktadır [21, 75]. AAA hastalarında miyalji sıklığı %25-40 arasında görülmektedir [85, 94].

Egzersiz ile ilişkili kas ağrısı, AAA'nın tipik bir bulgusudur. AAA hastalığı olan çocuklarda genellikle baldır ve uyluk kaslarının daha çok etkilendiği görülmektedir. Diğer tipik ataklardan farklı olarak epizodik seyir izlenmez ve kolşisin profilaksisi ile önlenemez. Akut faz yüksekliği ve ateş yüksekliği eşlik etmez. Ortalama 2 – 3 gün sürer. Genellikle istirahat veya steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile düzelir [73, 75].

AAA hastalarında fibromiyalji görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Kronik inflamasyona bağlı olarak ağrı eşliğinin düşmesinin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Beklendiği gibi fibromiyaljiye bağlı kas ağrılarında akut faz reaktanları ve kas enzimleri normal beklenir. Fiziksel muayenede yaygın hassas noktalar tespit edilebilir [21].

AAA hastalarında atak sırasında görülen ve atağın son bulmasıyla geçen generalize kas ağrıları görülebilmektedir. Bu durumda ateş ve diğer klinik bulguların kas ağrılarına eşlik etmesi sık gözlenmektedir [95].

Kolşisine bağlı miyopati görülme riski siklosporin kullananlarda ve renal yetersizlikte artmaktadır [21]. Kolşisine bağlı miyopatide kas enzim seviyelerinde artış, proksimal kaslarda zayıflık, elektromiyografik (EMG) incelemede miyopatik tutulum bulguları, kas fibrillerinin histopatolojik incelemesinde otofajik vakuoller sıklıkla gözlenmektedir [96]. Klinik ve laboratuvar bulguları, kolşisin dozunun azaltılması veya kesilmesiyle sıklıkla 3 - 4 hafta içinde geriler [97].

AAA hastalarında görülebilen diğer kas bulgusu; 8 haftaya kadar sürebilen uzamış febril miyalji (UFM) kliniğidir. Febril miyaljide sıklıkla alt ekstremitelerde kas tutulumları izlenirken daha az olarak yaygın tutulum da görülebilmektedir [98]. UFM

kliniğinde miyaljinin 5 günden kısa sürmesi beklenmez [99]. AAA hastalarında UFM insidansı %1-3 arasında bildirilmiştir [100, 101]. %70 olguda eş zamanlı ateş yüksekliği görülür. Serözit atağından önce veya sonra görülebilmektedir [102]. UFM hastalarının bir kısmında hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit görülmesi ve steroide yanıt patogenezi otoimmünitinin de rol alabileceğini düşündürmektedir [75]. Etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olan bu durumun AAA'nın vaskülitik tutulumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna rağmen kas biyopsilerinde açık vaskülit kanıtı gösterilememiştir. UFM kliniği genellikle ağır seyreden olgularda ve M694V homozigot olgularda görülmektedir. Laboratuvar incelemesinde serum kreatin kinaz (CK) seviyesi normalden eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış gözlenmektedir. EMG bulguları ise normaldir [73, 102]. Manyetik Rezonans Görüntülemesinde (MRG) tutulan kaslarda ödemle uyumlu sinyal değişiklikleri bildirilmiştir [103]. Tedavisinde ise NSAID ve 1-2 mg/kg dozunda prednizolon ilk basamak ajanlardır. Yanıtsız olgularda IL-1 inhibitörü olan anakinra verilebilmektedir [104].

#### **2.1.6.5. Kardiyovasküler Bulgular**

##### *Perikardiyal tutulum*

Kees ve ark.'nın yaptığı yaklaşık 4000 AAA hastasını içeren çalışmasında perikardit görülme sıklığı %0.7 olarak bildirilmiştir. AAA hastalarında perikardit sıklığı 11 kat artmıştır. Perikardit atakları 1-14 gün arasında sürmektedir, ortalama atak süresi 4.2 gün olarak bildirilmiştir. Hastalar sıklıkla birden fazla atak deneyimlemektedir. Perikardiyal ataklar genellikle kalıcı hasar bırakmadan iyileşmektedir. Perikarditte görülen göğüs ağrısı keskin, plöritik tarzdadır ve oturmayla, öne eğilmekle ağrı azalma görülür [21, 105]. Göğüs ağrısı olan AAA hastalarında perikardit tanısı elektrokardiyografi (EKG), göğüs radyografisi ve ekokardiyografi ile konmaktadır. AAA hastalarında akut perikarditten başka perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit de gelişebilmektedir ve bu bulgular AAA'nın başlangıç bulgusu olabilmektedir [106].

### *Kardiyak amiloidoz*

AAA hastalarının %13'ünde geç bir komplikasyon olarak kardiyak amiloidoz raporlanmıştır [107]. AAA hastalarında kardiyak amiloid birikimi mortalitede artışa neden olabilmektedir. Kalpte endokardiyum, miyokardiyum ve vasküler duvarlarda amiloid birikimi gösterilmiştir [108]. AAA hastalarında kardiyak amiloidozun, renal yetersizlik ve üremi ortaya çıkmadan önce kalp yetersizliği ve ölüme neden olabileceği gösterilmiştir. AAA hastalarında miyokard enfarktüsünün temel predispozan faktörleri, amiloid anjiyopatiler ve koroner vaskülitir [109]. Kardiyak amiloidozlu AAA hastalarında EKG'de ventriküler iletimi gösteren QT mesafesindeki değişkenliğin arttığı gösterilmiştir [110]. AAA hastalarında pulmoner amiloidoza sekonder pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir [111].

#### **2.1.6.6. Renal Bulgular**

AAA hastalarının %22'sinde amiloidoz dışı renal tutulum saptanmıştır. Bu bulgular geçici veya kalıcı hematüri veya proteinüri, tubulointerstisyel nefrit, glomerulonefrit ve rekürren akut piyelonefritten oluşmaktadır. AAA hastalarında difüz proliferatif, membranöz, mezengioproliferatif gibi çeşitli glomerulonefritler görülebilmektedir. Ek olarak AAA hastalarında görülebilen vaskülitik tutulumlarda da renal tutulum izlenebilmektedir [21].

#### **2.1.6.7. Dermal Bulgular**

AAA hastalarında birçok döküntü tipi bildirilmiştir. Bunlar arasında subkutan nodüller, piyoderma, Raynaud fenomeni, yüz gövde veya avuç içlerinde eritem, anjiyonörotik ödem, spesifik olmayan purpuralar, Henoch Schönlein purpurası ve ürtikerler sayılabilmektedir. Fakat bunlar AAA için spesifik değildir. Cilt döküntüleri ve oral ülserler Avrupa ve Japonya'daki AAA hastalarında bildirilmiştir. Çok nadiren atipik AAA olgularında erizipel benzeri eritem dışı cilt döküntüleri görülebilmektedir. [78, 79, 112, 113]. AAA için patognomonik tek döküntü erizipel benzeri eritemdir [112].

Erizipel benzeri eritem AAA hastalarında %12-40 oranında görülebilmektedir [114]. Erizipel benzeri eritemde lezyon sıklıkla 10-35 cm<sup>2</sup> alanda, kabarık, hassas eritematöz döküntüdür. Lezyon sıklıkla ayak, ayak bileği ve baldırda izlenmektedir. Lezyon bölgesinde ağrı ve hassasiyetin eşlik etmediği geçici ısı artışı olabilmektedir. Çocuklarda AAA'nın ilk bulgusu olabilmektedir ve bazen enfeksiyöz eritem veya selülit ile karışabilmektedir [115, 116]. Lezyon sıklıkla 1-3 gün içinde gerilemektedir [70]. Genellikle tek taraflı olmasına rağmen bazı olgularda çift taraflı tutulum görülebilmektedir. Döküntülerin histopatolojik incelemesinde spesifik bir anormallik gözlenmemiştir [112].

### **2.1.6.8. Diğer Klinik Bulgular**

#### *Akut skrotum*

AAA hastalığı olan çocuklarda akut skrotum kliniği, çoğunlukla tek taraflı ağrılı ve şiş skrotum ile prezente olmaktadır. Operatif bulgularda kalın ve hiperemik tunika vaginalis izlenirken, testis ve epididimis normal izlenmektedir. Akut skrotum cerrahi girişim gerektirmez fakat cerrahi girişim gerektirebilen testiküler torsiyon gibi patolojilerden ayırımı gerekmektedir. Orşite sekonder akut skrotal şişlik ve hassasiyet, AAA'nın nadir görülen bulgularından biridir [73, 114, 117].

#### *Nörolojik bulgular*

Akut AAA ataklarına genellikle hafif düzeyde baş ağrısı eşlik edebilmektedir. AAA hastalarında çok daha şiddetli baş ağrısına neden olan rekürren aseptik menenjit olguları bildirilmiş olmasına rağmen rekürren aseptik menenjitin AAA'nın bir kliniği mi yoksa insidental olarak eşlik eden bir klinik mi olduğu halen net değildir [118]. Bazı çalışmalarda normal topluma kıyasla AAA hastalarında Multipl Skleroz (MS) görülme sıklığının 2-4 kat artmış olduğu bildirilmiştir [119-121].

#### *Vaskülit*

Henoch Schönlein purpurası (HSP), klasik poliarteritis nodosa (PAN), Ankilozan Spondilit (AS) ve Behçet hastalığı, AAA hastalarında normal topluma göre daha sık oranda görülmektedir [122].

AAA hastalarında PAN görülme sıklığı %0.9 olarak bildirilmiştir. PAN'ın normal popülasyonda görülme sıklığına göre AAA hastalarında 200 kat yüksek bir oran görülmektedir [22, 123]. AAA ve PAN'ın ortak semptomları karın ağrısı, ateş, cilt döküntüleri , eklem bulguları ve kas ağrılarıdır [95]. AAA'ya eşlik eden PAN ve klasik PAN arasında bazı farklılıklar bildirilmiştir. Klasik PAN genellikle 40-60 yaş arasında başlarken AAA'ya eşlik eden PAN ortalama 14.9 yaşında başlar [123, 124]. AAA'ya eşlik eden PAN her iki cinsiyette benzer oranda görülürken klasik PAN erkeklerde daha sık görülmektedir [85]. Spontan perirenal hematoma, AAA'ya eşlik eden PAN olgularının neredeyse yarısında görülürken klasik PAN olgularında ise nadiren görülmektedir. Ayrıca AAA'ya eşlik eden PAN, klasik PAN'a kıyasla daha benign klinik göstermektedir. AAA'ya eşlik eden PAN olgularında yoğun kas ağrıları izlenebilmektedir [124].

HSP tipik olarak cilt , barsak ve böbrekte küçük damar tutulumu ile karakterize bir vaskülitir. Kliniğinde karın ağrısı, hematüri, purpura, artralji ve artrit görülmektedir. AAA hastalarının %5'inde HSP görülmektedir. Nadiren HSP, AAA tanısından önce konulabilmektedir [125]. AAA'ya eşlik eden HSP ile klasik HSP kliniği birbirinden ayırdedilemez [126].

Behçet hastalığı her boyutta damarı tutabilen kronik multisistemik bir vaskülitir [127]. Bazı çalışmalarda AAA hastalarında Behçet hastalığı görülme sıklığı normal popülasyona göre artmış bulunmuşken bazı çalışmalarda ise bu artış gösterilememiştir [128, 129]. Ayrıca AAA'ya eşlik eden Behçet hastalığındaki klinik tablo, klasik Behçet hastalığındaki klinik tablodan ayırdedilemez [123].

AS hastalarında MEFV mutasyon sıklığında artış gözlenmiştir [130]. MEFV mutasyonunun görüldüğü AS hastalarının çoğunda HLA-B27 negatif bulunmuştur. Bu mutasyonun, AS hastalarındaki klinik seyri anlamlı olarak değiştirmedeği bildirilmiştir [131].

### **2.1.7. Uzun Dönem Komplikasyonlar**

AAA hastalarında uzun dönemde çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlardan en önemlisi ve en korkulanı sekonder amiloidozdur [132].

### 2.1.7.1. Sekonder Amiloidoz

AAA hastalarında mortalitenin en önemli sebebi progresif sekonder amiloidozdur [132]. Amiloidoz, genellikle geç dönemde görülmesine rağmen nadiren AAA'nın ilk ve tek semptomu olabilmektedir [133]. AAA hastalarında renal amiloidoz asemptomatik proteinürinden nefrotik sendroma kadar geniş bir yelpazede prezente olabilmektedir. Sekonder amiloidoz genellikle aşamalı olarak ilerleyen ve son dönem böbrek yetersizliğine varan ilerleyici nefropati ile karakterizedir. Proteinürinin başlamasından 2-13 yıl sonra son dönem böbrek yetersizliği gelişebilmektedir [70]. Amiloidoz ile ilgili klinik bulgular genellikle 40 yaş altında görülmektedir [134]. AAA hastalarında amiloid depozisyonunun görüldüğü diğer organlar dalak, gastrointestinal sistem, karaciğer ve daha seyrek olarak kalp, tiroid ve testislerdir. Gastrointestinal sistemde amiloid birikimi olan hastalarda diyare ve malabsorbsiyon gözlenebilmektedir. Testislerde amiloid birikimi azospermi ve infertiliteye yol açabilmektedir. Kardiyak amiloid depozisyonu sonucunda kalpte iletim bozuklukları ve kalp yetmezliğine yol açabilmektedir. Eklemlerde amiloid birikimi ise amiloid artropati gelişimine yol açabilmektedir [70, 73, 75, 135].

AAA hastalığındaki MEFV mutasyonları arasında en sık görülen mutasyonlar olan M694V ve V726A mutasyonlarının fenotipik ekspresyonu incelendiğinde, M694V mutasyonuna sahip hastalarda ciddi artrit ve amiloidoz belirgin olarak daha sık görülmüştür [31, 136]. Başka modifiye edici proteinlerin de amiloidoz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Amiloidozu olmayan AAA hastalarında tip 1 SAA proteininin beta ve gama allelerinin görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu allellerin amiloidoz gelişiminde koruyucu olduğu düşünülmektedir [136].

Tip 1 SAA proteininin alfa allelini taşıyan hastalarda amiloidoz gelişiminin 3-4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir [73]. Genellikle daha ağır AAA olgularında amiloidoz gelişirken, bazı olgularda AAA hastalığında atakların sıklığı veya ciddiyetinin amiloidoz gelişimiyle zayıf korelasyon gösterdiği de bilinmektedir. Ayrıca amiloid depozisyonunun patogenezinde sadece tekrarlayan sistemik inflamasyon sonucundaki protein birikiminin mi sorumlu olduğu yoksa altta yatan genetik defektin de amiloidoz gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı konusu halen kesinlik kazanmamıştır.

Kolşisinin tedavide kullanıma girmesinden önce 40 yaşını geçmiş AAA hastalarında amiloidoz insidansının %60-75 kadar yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir [137]. AAA tedavisinde kolşisinin düzenli kullanıma girmesiyle birlikte amiloidoz görülme sıklığında belirgin düşüş izlenmiştir. Fakat özellikle kolşisine erişimin kısıtlı olduğu ve AAA prevalansının yüksek olduğu topluluklarda amiloidoz komplikasyonu halen ciddi bir mortalite nedeni olarak görülmeye devam etmektedir [2]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda AAA hastalarında amiloidoz görülme sıklığı %8.6 ile %12.9 oranlarında bulunmuştur [138, 139]. Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında amiloidoz gelişimi için risk faktörleri, AA amiloidoz ile ilgili pozitif aile öyküsü, erkek cinsiyet ve yaşanılan ülke olarak sıralanabilir. Ermenistan, Türkiye ve Arap ülkelerindeki AAA hastalarında amiloidoz daha sık görülmektedir [140]. Sefarad Yahudilerde amiloidoz görülme sıklığı, Aşkenaz Yahudilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Amiloidoz gelişiminde sadece etnisite değil coğrafyanın da etkisi yadsınmaz. Ermenistanda yaşayan Ermeni AAA hastalarında amiloidoz görülme sıklığı %24 iken Kaliforniyada yaşayan Ermeni AAA hastalarında bu oran %0 bulunmuştur [141]. AAA tanısı ile takip edilen tüm hastalar ayrıca düzenli olarak idrar tahlili ile amiloidoz açısından değerlendirilmelidir. Ataklar arası dönemde proteinürili hastalarda amiloidoz açısından biyopsi gerekebilir. Amiloidoz tanısı için en duyarlı yöntem renal biyopsi olmasına rağmen amiloid birikiminin kanamaya yatkınlığı arttırması bu yöntemin etkisini kısıtlamaktadır. Alternatif biyopsi dokuları rektal, gingival, kemik iliği ve yağ dokusu olarak sayılabilir [21].

AAA hastalarında klasik olarak önce atakların görüldüğü olgular fenotip 1 olarak sınıflandırılırken, ilk klinik bulgunun amiloidoz olduğu olgular fenotip 2 olarak sınıflandırılmaktadır [142]. Ayrıca bazı fenotip 2 olgularında amiloidoz geliştikten sonra AAA atakları görülürken bazı olgularda ise amiloidoz dışında klasik AAA atakları görülmeyebilir [134].

### **2.1.7.2. İnce Bağırsak Obstrüksiyonu**

AAA hastalarında tekrarlayan peritonit atakları sonucunda adezyonlar, peritonel fibrozis ve ince bağırsak obstrüksiyonları görülebilmektedir [143]. Antihistaminik, antimitotik, kollajen sentez ve sekresyonları üzerine inhibitör etkileri olması nedeniyle

kolşisinin potansiyel olarak anti-adezyon etkisi mevcuttur. Yapılan çalışmalarda da kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında, kolşisinin adezyon gelişiminin engellenmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir [144].

### **2.1.7.3. İnfertilite**

Kolşisinin AAA hastalığında kullanıma girmesinden önce, AAA'lı kadın hastaların bir kısmında pelvik adezyonlar ve tuba uterina obstrüksiyonu mekanik infertiliteye yol açmaktaydı. Erkek AAA hastalarda fertilitede azalma görülebilmektedir. Bunun nedeninin testiküler amiloidozdan kaynaklanan azospermi veya sperm penetrasyonunda azalma olabileceği düşünülmektedir [73].

### **2.1.8. Laboratuvar Bulguları**

AAA için patognomonik bir laboratuvar testi yoktur. AAA'nın akut ataklarında serumda sistemik inflamasyon belirteçlerinin yükseldiği görülmektedir. Bu laboratuvar bulguları nötrofil hakimiyetinin olduğu lökositoz ve pozitif akut faz reaktanları olan ESR, C - Reaktif Protein (CRP), SAA ve fibrinojende yükselmeden oluşmaktadır [73, 145, 146]. AAA hastalarında ataksız dönemde serum homosistein ve lipoprotein(a) konsantrasyonlarında sıklıkla artış gözlenmektedir [147].

AAA hastalarında atak döneminde CRP yüksekliği çok sık görülmektedir. Atakta ESR yüksekliği görülme oranı %90 iken fibrinojen ve lökosit yüksekliği görülme oranı sırasıyla %60 ve %50 olarak bildirilmiştir [145]. Atak sırasında trombosit sayısında belirgin değişiklik gözlenmemiştir. Albumin ise negatif akut faz reaktanı olmasına rağmen atak süresinin kısa olması nedeniyle atak anında genellikle değişmediği gözlenmiştir [145]. Ataklar arası dönemde açıklanamayan proteinüri varlığında renal amiloidoz akla gelmelidir [21]. Kolşisin kullanan hastalarda bu olasılık daha düşük olacağı için amiloidoz dışı nedenler de mutlaka değerlendirilmelidir [148]. Ataklar arası dönemdeki akut faz yüksekliği subklinik inflamasyon olarak isimlendirilir ve AAA hastalarının yaklaşık yarısında bu dönemde CRP yüksekliği görülmektedir [145, 149].

Bazı çalışmalarda sağlıklı kontrol grubunda MEFV mutasyonu izlenen kişilerde mutasyon görülmeyen sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek akut faz proteini seviyeleri izlenmiştir. Bu durumun nedeni olarak hatalı pyrin proteininin sitokin yollarını aktive etmesi düşünülmüştür [146, 150]. Atak sırasında vakaların %25'inde geçici ve hafif yükseliş gösteren direkt ve indirekt bilirubin seviyeleri izlenmiştir [151]. Daha önce bahsedildiği üzere, AAA hastalarının bir kısmında atak sırasında idrar tahlilinde geçici hematüri ve proteinüri gözlemlenmektedir [145]. Bir çalışmada AAA hastalarının yaklaşık yarısında atak sırasında gaytada gizli kan tespit edilmiştir [126].

### 2.1.9. Tanı

AAA hastalığının tanısı klinik semptomlara göre konur [29, 152]. Genetik testler klinik tanı kriterlerini karşılayan hastaların tanısını desteklemek için yapılmaktadır [152]. Tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör-1 ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), mevalonat kinaz eksikliği (hiperimmunglobulin D sendromu) klinik olarak AAA'yı taklit edebileceği için AAA hastalığının kesin tanısında genetik testler kullanılması zorunludur [73, 153]. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği rekürren febril atakları olanlarda, rekürren erizipel benzeri eritemi olanlarda, riskli etnik grupta veya birinci derece akrabasında AAA tanısı olanlarda, altta yatan neden bulunamayan akut abdomen nedeniyle laparotomi öyküsü olanlarda AAA hastalığından şüphelenilmelidir [29, 73]. En sık kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer kriterleri ve Livneh kriterleridir [1, 154].

**Tablo 2.2.** Tel-Hashomer tanı kriterleri [154]

<i>Major kriterler</i>	<i>Minör kriterler</i>
-Serözitin eşlik ettiği rekürren febril ataklar (peritonit, sinovit veya plörit) -Predispozan hastalık olmaksızın AA amiloidoz -Düzenli kolşisin tedavisine iyi yanıt	-Rekürren febril ataklar -Erizipel benzeri eritem -Birinci derece akrabada AAA varlığı
Tanı için 2 major veya 1 major ve 2 minör kriter gereklidir. Olası tanı için 1 major ve 1 minör kriter gereklidir.	

AAA hastalığının tanısında genetik testlerin tanıyı desteklemesi için MEFV geninde en az 2 mutasyon gereklidir. Fakat AAA klinik kriterlerini karşılayan hastaların

yaklaşık üçte birinde sadece 1 mutasyon gösterilebilmişken %10-20'sinde herhangi bir mutasyon gösterilememiştir [14, 35].

AAA tanı kriterlerini karşılayan fakat genetik testleri AAA için destekleyici olmayan hastalarda 6 ay süresince kolşisin tedavisi verilebilir. Atak sıklığında azalma ve ilacın bırakılmasıyla atakların tekrar artması kolşisine iyi yanıt olduğunu gösterir ve tanıyı destekler [35, 73].

Klinik bulgular yoksa MEFV geninde tek veya hatta iki mutasyon varlığında dahi tedavi endikasyonu oluşmaz. Fakat özellikle MEFV geninde iki mutasyonu olan kişilerde AAA bulgularının gelişiminin yakından izlenmesi açısından takip önerilmektedir [95].

Livneh ve ark. 1997 yılında tipik ve atipik ataklara göre farklı tanı setleri önermiştir. Buna göre en az 3 benzer atak olması, febril atak ve atakların 12 saat ile 3 gün arasında sürmesi tipik atağın özelliğini oluştururken atakların febril olmayışı, atağın daha kısa veya daha uzun sürmesi (her durumda 6 saatten az, 1 haftadan fazla olamaz), abdominal atak sırasında peritonit olmayışı, lokalize abdominal atak ve alt ekstremitelerde artrit gibi özelliklerden bir yada iki özelliğin varlığında atipik ataktan bahsedilir. Bu kriterlerde tipik atağı olan kişilerde tanı için en az 1 major veya 2 minör veya 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve ilk 5 destekleyici kriterin en az dördünün karşılanması gerekmektedir. Livneh kriterlerinin sensitivite ve spesifitesi karşılanan kriter sayısına göre değişmekle birlikte genel olarak %57-99 sensitivite ve %97-99 spesifiteye sahiptir [1].

**Tablo 2.3.** Livneh tanı kriterleri [1]

<i>Major Kriterler</i>	<i>Destekleyici kriterler</i>
Tipik ataklar 1. Generalize Peritonit 2. Unilateral plörit veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. İzole ateş	1. AAA ile ilgili pozitif aile öyküsü 2. AAA'nın sık görüldüğü etnik köken 3. Hastalık başlangıcının 20 yaş altı olması 4-7. Atak özellikleri: 4. Yatak istirahati gerektirecek kadar ciddi 5. Spontan remisyon 6. Semptomsuz interval 7. Geçici inflamatuvar yanıt (Lökosit sayısı, ESR, SAA veya fibrinojenden en az birinin artışı) 8. Epizodik proteinüri veya hematüri 9. Negatif laparotomi veya normal apendiksini alınması 10. Akraba evliliği
<i>Minör Kriterler</i> 1-3. Aşağıdakilerden en az birini içeren inkomplet ataklar 1. Abdomen 2. Göğüs 3. Eklem 4. Egzersize bağlı bacak ağrısı 5. Kolşisine iyi yanıt	

Hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla çeşitli skor sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları Demirkaya E. ve ark.'nın 2016 yılında yayınladığı AAA uluslararası ciddiyet skor sistemi ve Pras ve ark.'nın 1998 yılında yayınladığı Pras AAA ciddiyet skorudur [155, 156].

### 2.1.10. Ayırıcı Tanı

Birçok hastalık AAA ile ilişkili semptom ve bulguları taklit edebilir [148]. Hastanın baskın olan klinik bulgularına göre çeşitli hastalıklar ayırıcı tanıya dahil olmaktadır [73].

#### *Periyodik ateş sendromları*

Periyodik ateş sendromları, AAA'nın da içinde bulunduğu, periyodik ateşler ve benzer klinik bulgularla prezente olabilen herediter otoinflamatuvar hastalık grubudur. Fakat bu gruptaki hastalıkların her birinde AAA'dan farklı bazı klinik bulgular görülebilmektedir. Diğer periyodik ateş sendromları arasında aftöz stomatit, farenjit ve

adenitin eşlik ettiği periyodik ateş (PFAPA), TRAPS, mevalonat kinaz eksikliği (hiperimmunglobulin D sendromu), kriyoprin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) sayılabilir [73]. PFAPA sendromunda AAA'dan farklı olarak aftöz ülserler, farenjit, lenfadenopati sık izlenmektedir. Abdominal ağrı yaygın görülmez ve ataklar tipik olarak AAA ataklarından daha uzun sürmektedir. Bu sendromda kolşisine yanıt görülmezken steroide yanıt görülmektedir [148]. TRAPS sendromu ise otozomal dominant kalıtım özelliği gösterir. Atak süresi sıklıkla 5 günden uzundur. Döküntü, myalji ve periorbital ödem sık görülmektedir ve tedavide steroidler önemli yer tutar [157]. Mevalonat kinaz eksikliğinde ise immunglobulin D seviyesinde artış, servikal lenfadenopati, kusma, diyare, abdominal ağrı, ateş ve bazı olgularda oküler bulgular gözlenmektedir. Atak süresi ise sıklıkla 3-7 gün olarak bildirilmiştir [158]. CAPS kliniği ise ateş, döküntü, konjonktivit, entelektüel bozukluklar, kronik menenjit, sensörinöral sağırılık ve grip benzeri miyalji ile ilişkili, ciddi yorgunluk ve ateşi içerir. Hastaların %25'inde renal yetersizliğe yol açan sistemik amiloidoz ile 5-10 yıl içinde ölüm görülebilmektedir [159].

#### *Sistemik juvenil idiyopatik artrit / Erişkin Still hastalığı*

Sistemik juvenil idiyopatik artrit ve Erişkin Still hastalığı ateş, artrit, serözit bulguları ile AAA ayırıcı tanısına girer. Artrit genellikle hastalık başlangıcından itibaren mevcuttur fakat bazen haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. AAA hastalığındaki ateşten farklı olarak birkaç gün içinde gerilemeyen ve gün içinde özellikle akşamları zirve yapabilen ateş izlenebilmektedir [73, 160].

#### *Vaskülitler*

Özellikle PAN, Ig A vaskülit (HSP) ve Behçet hastalığı gibi batını etkileyebilen vaskülitlerde ciddi karın ağrısı kliniği görülebilmektedir. Fakat AAA'dan ayırdedici olarak eşlik eden glomerulonefrit, kutanöz küçük damar vaskülit gibi bulguların varlığı önemlidir. Ek olarak vaskülitlerdeki hastalık alevlenmelerinin, AAA'nın aksine birkaç gün içinde kendiliğinden gerilemesi tipik olarak beklenmez [73].

#### *Sistemik romatizmal hastalıklar*

Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit (RA) gibi sistemik romatizmal hastalıklar ateş, artrit, serozit gibi AAA ile ortak klinik bulgulara yol açabilmeleri

nedeniyle AAA ayırıcı tanısına girmektedir [73]. Ayırım için sistemik lupus eritematosus hastalığında anti nükleer antikor pozitifliği, hipokomplementeminin sık görülmesi önemlidir. RA'da ise özellikle ellerde simetrik poliartrit kliniğinin ve romatoid faktör, anti siklik sitriline peptid antikorlarının sık görülmesi önemlidir [148].

### *Enfeksiyonlar*

Özellikle subakut ve kronik enfeksiyonlar AAA hastalığını taklit edebilmektedir. Örnek olarak borrelia bakteri türü tekrarlayan ateşe neden olarak AAA'yı taklit edebilmektedir. İnsan parvovirüs B19 enfeksiyonunda da grip benzeri semptomlar, artralji ve artrit kliniği görülebilir ve bu nedenle AAA ayırıcı tanısına girebilmektedir. Enfeksiyonları genellikle kan kültürleri veya serolojik testler ile AAA'dan ayırdetmek mümkündür [73].

### *Maligniteler*

Malignitelerde tümör hücreleri ve nekrotik materyalden sitokin üretim ve salınımı rekürren ateşe neden olabilmektedir [161]. Sıklıkla B semptomları gözlenebilen özellikle lösemi ve lenfomalarda endojen pirojen özelliği de olan IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerinde artış gözlenmiştir [162]. Lenfomalarda AAA'dan farklı olarak görülebilen splenomegali, lenfadenopati ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artış sıklıkla mevcuttur [73].

### *Akut abdominal ağrının diğer nedenleri*

AAA hastalarındaki peritonit kliniği, akut abdomene yol açan diğer hastalıklarla tanısal karışıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle birçok hastaya AAA tanısı konmadan önce akut apandisit, akut kolesistit gibi akut abdomenin diğer nedenlerini tespit amacıyla cerrahi eksplorasyon uygulanmıştır [148]. Tekrarlayıcı karın ağrısı ataklarıyla prezente olabilen herediter anjiyoödem, akut intermittan porfiria gibi genetik hastalıklar da ayırıcı tanıda önemli yer tutar [163, 164]. Peritonite yol açmadan tekrarlayıcı karın ağrısı nedeni olabilen renal kolik, menstrüasyon ağrısı, irritabl barsak sendromu, endometriozis ve peptik ülser de ayırıcı tanıya dahil olmaktadır [164].

### 2.1.11. Tedavi

AAA hastalarındaki tedavi hedefleri; akut atakların tedavisi, atak profilaksisi, ataklar arası dönemde subklinik inflamasyonun supresyonu, amiloidoz gelişiminin engellenmesi, amiloidoz gelişmişse ilerlemesinin durdurulması ve eşlik eden diğer bulguların tedavisinden oluşmaktadır [21].

#### *Kolşisin*

AAA'nın başlangıç tedavisi kolşisindir. Kolşisin esas olarak AAA ataklarının profilaktik tedavisinde etkilidir. Atak sıklığı ve yoğunluğundan bağımsız olarak bütün AAA hastalarına kolşisin önerilmektedir [165]. Sadece atak anında kolşisin kullanılması, ataklar arası intervallerde devam eden subklinik inflamasyonu ve dolayısıyla amiloidozu önleyemeyeceği için önerilmez [166-170]. Kolşisin tedavisi, AAA tanısı konur konmaz başlanmalı ve süresiz olarak devam edilmelidir. Fakat bazı otörlere göre özellikle heterozigot AAA hastalarının az bir kısmında 5 yıldan fazla süredir atak yoksa ve akut faz reaktanlarında yükselme görülmezse kolşisin tedavisini bırakma düşünülebilmektedir [171, 172]. Kolşisinin günlük başlangıç dozu; 5 yaş altındaki hastalarda  $\leq 0.5$  mg (tabletler 0.6 mg içeriyorsa  $\leq 0.6$  mg), 5-10 yaş arasındaki hastalarda 0.5-1 mg (tabletler 0.6 mg içeriyorsa 0.6-1.2 mg), 10 yaş üzerinde ise 1-1.5 mg (tabletler 0.6 mg içeriyorsa 1.2-1.8 mg) olarak belirlenmiştir [173]. Renal amiloidoz veya yüksek hastalık aktivitesi varlığında kolşisin dozu günlük 2 mg'a kadar çıkılabilmektedir [165].

Günlük kolşisin dozunun tek seferde verilmesi hastalarda uyumu arttırabilir fakat bölünmüş dozlarla verilmesine kıyasla etkinlik farkı yoktur [174]. Kolşisinin maksimum dozu çocuklarda 2 mg, erişkinlerde 3 mg olarak belirlenmiştir [173]. Atak başladıktan sonra kolşisin vermenin veya dozu arttırmanın semptomlar üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir [165]. Tedaviyi takiben hastalar tedaviye yanıt, toksisite ve tedaviye uyum açısından 6 ayda bir takip edilmelidir. İzlemede değerlendirilmesi önerilen parametreler tam kan hücre sayımı, karaciğer fonksiyonları, böbrek fonksiyonları, kreatin fosfokinaz, proteinüri tespiti için idrar tetkiki, CRP ve SAA olarak sayılabilir [173]. Kolşisinin AAA'daki temel etki mekanizması nötrofil motilitesini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır [175]. Kolşisin tedavisi alan hastaların %5-10'unda kolşisine yanıtızsızlık izlenmiştir [21]. Günlük 1-2 mg dozunda kolşisin, karaciğer ve böbrek fonksiyonları doğalsa on yıllar

boyunca düzenli kullanımda dahi güvenli bulunmuştur. Ayrıca en sık görülen gastrointestinal sistem yan etkileri, 0.5-1.2 mg gibi düşük dozlarda yıllarca düzenli kullanımda dahi çok sık görülmemektedir. Kemik iliği toksisitesi, hepatotoksiste, miyotoksiste gibi yan etkiler genellikle %1'in altında görülen daha nadir görülen yan etkilerdir [165]. Kolşisinin metabolizması etkileneceği için eş zamanlı sitokrom P450 3A4 ile metabolize olan veya glikoprotein 1 pompası olan ATP bağlayan kaset B alt ailesi 1 üyesi olan proteini etkileyen ilaçların kullanımı kolşisinin etkisini ve toksisitesini değiştirebilmektedir [176]. Ek olarak kronik renal yetersizlik de kolşisin seviyesini artırarak yan etkilerde artışa neden olabilmektedir [165].

#### *Amiloidozun önlenmesi*

Kolşisinin AAA hastalarında renal hasarı önleyebildiği ve amiloidoza bağlı hafif proteinürisi olan hastalarda mevcut renal fonksiyon bozukluğunun kötüleşmesini engelleyebildiği gösterilmiştir [165]. Ayrıca nefrotik sendromlu AAA hastalarında, amiloidozun ilerlemesinin önlenmesi ve proteinüride azalma için sıklıkla günlük 1.5-2 mg kolşisin dozları gerekebilmektedir [177, 178]. Bu dozlarda, proteinürinin günlük 1-2 gramın altına düşürülebilmesi aşamalı olarak gerçekleşmektedir ve sıklıkla 1-2 yıl içinde başarılabilmektedir [177]. Kolşisin halihazırda gelişmiş olan kronik renal yetersizliği düzeltmede geri dönüşümsüz glomeruler hasar nedeniyle etkisiz kalmaktadır [177, 178]. Fakat genellikle günlük 1.5-2 mg dozlarında kolşisin, transplante böbrekte rekürrensi önleyebilmektedir [165].

Kolşisin tedavisi alan AAA hastaları düzenli olarak takip edilmeli ve takipte hastalık aktivitesi, ilaca uyum, ilaç yan etkileri, proteinüri ve subklinik inflamasyon parametreleri değerlendirilmelidir [173].

#### *Kolşisin direnci veya intoleransı*

En az 6 ay tam doz kolşisin tedavisine rağmen ayda en az bir atak geçiren hastalar ve maksimum doza rağmen ataklar arası intervallerde akut faz proteinleri yüksek seyreden hastalar kolşisine dirençli kabul edilmektedir [165, 173]. Kolşisin direnci veya intoleransı varlığında ikinci sırada seçilecek ilaç IL-1 inhibitörleridir. IL-1 inhibitörlerinin amilodoz gelişimini önlediği tam olarak kanıtlanmadığı için bu durumdaki hastalarda amilodoz gelişiminin önlenmesi için kolşisin tedavisine sıklıkla

devam edilmektedir [148]. Özellikle kolşisine dirençli ve artiküler tutulumlu hastalarda TNF inhibitörleri de tedavide kullanılabilir [21, 173].

### *IL-1 inhibitörleri*

Kolşisine dirençli veya yanıtızsız hastalarda etkinliği ve güvenliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Halihazırda IL-1 inhibisyonu için kullanılan ilaçlar arasındaki seçim genellikle uygulama yolu, maliyet, sağlık sigortalarını içeren faktörlere dayanmaktadır. Kanakinumab, etkili oluşu, 4-8 haftada bir subkutan kullanım rahatlığı gibi nedenlerle genellikle öncelikli tercih edilmektedir [165]. IL-1 inhibitörlerinden anakinra rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. Diğer IL-1 inhibitörlerine göre daha kısa etkilidir. Kanakinumab, direkt olarak IL-1 $\beta$ 'e karşı insan IgG1 monoklonal antikorudur [179]. Rilonasept ise insan IgG1 antikoruna bağlı insan tip 1 IL-1 reseptörünün hücre dışı alanını içeren dimerik füzyon proteini yapısında IL-1 blokeridir [165, 179]. Kanıt düzeyi zayıf olsa da IL-1 inhibitörlerine yetersiz yanıtta kullanılabilen diğer ilaçlar arasında etanersept, adalimumab, infliksimab, talidomid, tosilizumab ve daha nadiren interferon alfa sayılabilmektedir [165].

### *Atak tedavisi*

AAA atağı başladıktan sonra kolşisin dozunu arttırmanın ek faydası olmadığı gösterilmiştir. Atak anında yatak istirahati, parasetamol, NSAID kullanılabilir [21]. Erken ve ark.'nın [180] yaptıkları çalışmada atak başlangıcında 40 mg metilprednizolon uygulanmasının etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca atak sırasında IL-1 inhibitörleri de etkili bulunmuştur [181].

### *Kronik artrit*

AAA ile ilişkili kronik artritte kolşisine yetersiz yanıt varlığında biyolojik dışı ve biyolojik hastalık modifiye edici ajanlar kullanılabilir [182, 183]. Spondiloartropati görülen AAA hastalarında genellikle sulfasalazin veya metotreksat başlanmaktadır. Bu tedaviden yeterli yanıt görülmezse genellikle TNF inhibitörleri başlanmaktadır [165].

### *Uzamiş febril miyalji*

Uzamiş febril miyaljide kortikosteroidler semptomların gerilemesinde etkili bulunmuştur. NSAID ve IL-1 inhibitörleri de diğer tedavi seçenekleridir. Kolşisin profilaksisinin UFM gelişimini önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir [184]. UFM tedavisinde steroid tedavi şeması olarak genellikle 1 mg/kg prednizon 1-2 hafta süresince verilip 4-8 haftada aşamalı olarak doz azaltımı uygulanmaktadır [165].

### *Egzersize bağlı miyalji*

Genellikle baldır kasları etkilenir. Tedavisinde istirahat, parasetamol ve NSAID etkili bulunmuştur. NSAID ilaçlardan herhangi biri kullanılabilir ve tek dozda dahi genellikle semptomlarda düzelme görülür. Egzersiz öncesi profilaktik NSAID kullanımı önerilmemektedir [165].

## **2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)**

### **2.2.1 NLR**

NLR, kan sayımında mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranlanmasıyla basitçe hesaplanmaktadır [185]. NLR, çeşitli çalışmalarda inflamatuvar markerlarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca birçok inflamatuvar hastalıkta yeni bir inflamatuvar göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [186]. NLR, yoğun bakımdaki kritik hastalardaki stres ve sistemik inflamasyonla ilişkili bulunmuştur [187]. Walsh S.R. ve ark.'nın [185] kolorektal kanser hastalarında yaptıkları çalışmada NLR'nin daha ileri evre hastalarda daha yüksek bulunduğu gösterilmiş ve bu hasta popülasyonunda prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Kolorektal kanser dışında üst gastrointestinal sistem kanserleri, bazı solid organ maligniteleri gibi birçok hasta popülasyonunda NLR; ileri evre hastalık, azalmış survi ve artmış sistemik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur [188]. NLR'nin akut inme hastalarında hastaneye başvuru anında kısa dönem mortalite göstergesi olabileceği gösterilmiştir [189]. Akut

koroner sendrom hastalarında mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir [190]. Behçet hastalarında yüksek NLR değerlerinin endotel disfonksiyonuyla ilişkili olabileceği ve hastalık aktivitesini yansıtabileceği gösterilmiştir. Ateroskleroz ile ilişkisi incelendiğinde, yüksek NLR seviyeleri bağımsız olarak ateroskleroz belirteçleri ile korele bulunmuştur [191]. Akut apandisit tanısı ve ciddiyetini belirlemede NLR'nin bağımsız bir gösterge olabileceği bildirilmiştir [192].

### **2.2.2. PLR**

PLR, kan sayımında trombosit sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla basitçe hesaplanabilmektedir. Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olması nedeniyle çeşitli çalışmalarda inflamatuvar olaylarda PLR anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksel M. ve ark. ateroskleroz ile PLR yüksekliği arasında korelasyon olduğunu bildirmiştir [193]. PLR'nin akut kalp yetmezliğinde klinik sonuç açısından bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [194]. Özefageal skuamöz hücreli karsinomda preoperatif PLR değerlerinin survi açısından bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [195]. Over kanserinde preoperatif yüksek PLR değerlerinin azalmış survi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [196]. Meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada da yüksek PLR değerlerinin azalmış survi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [197]. Non-ST elevemiyokardiyal enfarktüs hastalarında yapılan bir çalışmada PLR'nin, non-ST elevemiyokardiyal enfarktüs sonrası uzun dönemde mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir [198]. Türkmen K. ve ark.'nın son dönem renal yetersizliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada bu hastalardaki inflamasyonu tahmin etmede PLR, NLR'den daha üstün bulunmuştur [199].

### **2.2.3. MPV**

Ortalama trombosit hacmini belirten MPV değeri, trombosit aktivasyon markeri olarak en çok çalışılan parametrelerden biridir [200]. Çeşitli hastalıklarda inflamasyon belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre diyabet hastalarında MPV anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [201]. S.G. Chu ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada akut miyokard

enfarktüsü olan hastalarda MPV anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada artmış MPV değerleri, akut miyokard enfarktüsü sonrası mortalite riskinde artışla ilişkili bulunmuştur [202]. Sansanayudh N. ve ark.'nın yaptığı çalışmada artmış MPV değerleri koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur [203]. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında yapılan bir çalışmada aktif inflamatuvar bağırsak hastalığında MPV anlamlı olarak düşük bulunmuştur [204]. Milovanovic ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada aktif RA hastalarında MPV'nin hastalık aktivitesini yansıtabileceği gösterilmiştir [205]. Türkcü ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada aktif oküler Behçet hastalarında MPV değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır [206]. Kisacik ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada aktif RA ve AS hastalarında MPV değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu ve tedavi sonrasında yükseldiği gözlenmiştir [207].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Fizik Tedavi – Romatoloji Polikliniğine 2015 Ocak ile 2020 Haziran tarihleri arasında başvuran hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Ayrıca 2020 Haziran ile 2021 Şubat tarihleri arasında başvuran hastalar prospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya Tel-Hashomer Kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konulmuş olan, düzenli kolşisin alan ve yaşları 18-65 arasında değişen 192'si son ataktan 2 haftadan uzun süre geçmiş ataklar arası interval döneminde, 59'u atak başlangıcından sonraki 72 saat içinde olan atak dönemindeki AAA hastaları dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımı olan ve 2015 Ocak ile 2021 Şubat tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi hastanesine başvuran 279 sağlıklı gönüllü, hastane otomasyon sistemi üzerinden çalışmaya dahil edilmiştir. Akut ve/veya kronik enfeksiyonu olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve astım gibi kronik akciğer hastalığı olan, kronik karaciğer hastalığı olan, kardiyak hastalıkları olan, kolşisin dışı ilaç kullanan ve diyabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda nötrofil, lenfosit, trombosit, WBC, NLR, PLR, MPV, ESR, CRP değerleri incelendi. Hasta grubunda ek olarak MEFV mutasyon tipi incelendi ve MEFV mutasyon alt tiplerinin NLR, PLR ve MPV ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma protokolü 18.06.2020 tarihinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

#### 3.2. İstatistiksel Analiz

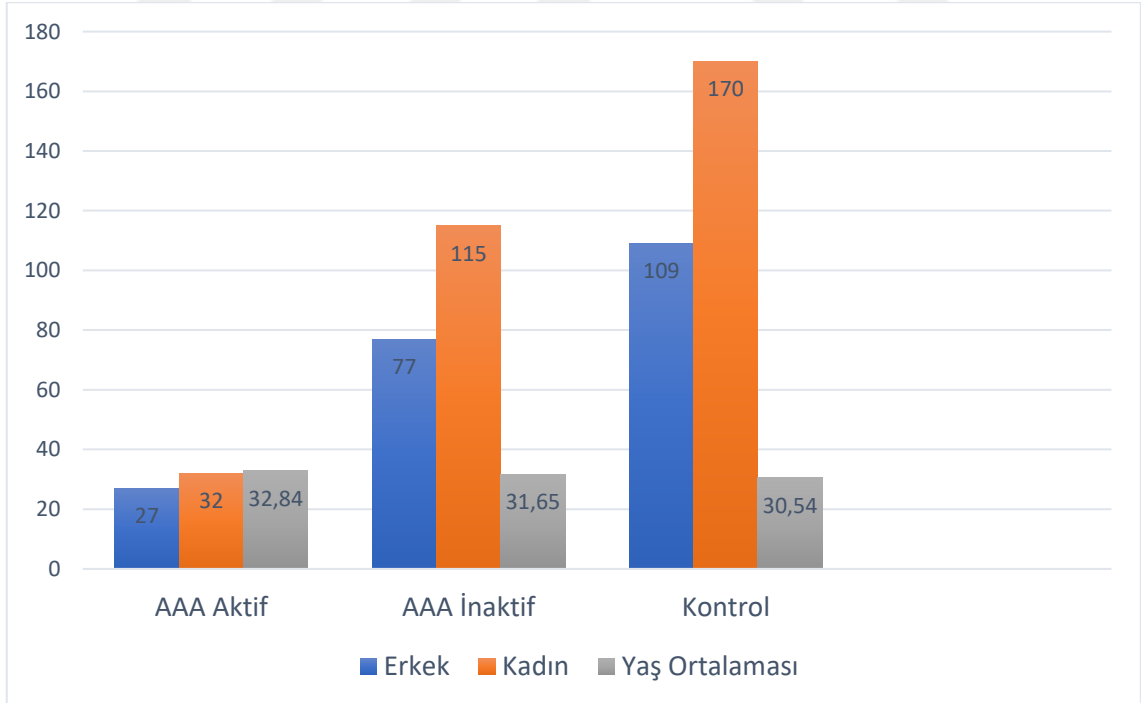
Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. NLR, PLR ve MPV değerleri için ROC analizi yapıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve analizler için SPSS 27.0 istatistik paket programı kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 251 AAA hastasından, atak anında olan 59 hasta AAA Aktif grubuna dahil edilirken ataklar arası intervalde olan 192 hasta AAA İnaktif grubuna dahil edildi. 271 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak dahil edildi.

AAA Aktif grubunun yaş ortalaması  $32,84 \pm 8,39$ ; AAA İnaktif grubunun yaş ortalaması  $31,65 \pm 8,88$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $30,54 \pm 8,14$  genel yaş ortalaması  $31,20 \pm 8,46$  yıl olarak bulundu. Gruplar yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.160$ , Şekil 4.1, Tablo 4.2).

Cinsiyet dağılımları açısından değerlendirildiğinde AAA Aktif grubu 32 (%54,23) kadın, 27 (%45,76) erkek; AAA İnaktif grubu 115 (%59,89) kadın, 77 (%40,10) erkek; kontrol grubu ise 170 (%60,93) kadın, 109 (%39,06) erkekten oluşmaktadır. Gruplar cinsiyet dağılımları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,635$ , Şekil 4.1, Tablo 4.2)



Şekil 4.1 Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı

**Tablo 4.1** Tüm grupların dahil edildiği demografik, hematolojik ve genetik verilerin tablosu

		Min-Maks	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Yaş		18,0 - 64,0	29,0	31,2 ± 8,5
Cinsiyet	Kadın			317 59,8%
	Erkek			213 40,2%
MPV		6,2 - 14,1	9,5	9,5 ± 1,2
CRP		2,0 - 345,0	3,3	23,8 ± 48,6
ESR		1,0 - 110,0	10,0	14,7 ± 14,4
WBC		3,0 - 21,8	7,6	7,9 ± 2,3
NLR		0,6 - 15,7	1,7	2,2 ± 1,6
PLR		42,2 - 649,4	113,8	122,4 ± 50,3
MEFV mutasyonu	(-)			377 71,1%
	(+)			153 28,9%
M694V Hom	(+)			25 16,3%
	(-)			128 83,7%
M694V Het	(+)			60 39,2%
	(-)			93 60,8%
M694V toplam	(+)			85 55,6%
	(-)			68 44,4%
E148Q Hom	(+)			2 1,3%
	(-)			151 98,7%
E148Q Het	(+)			19 12,4%
	(-)			134 87,6%
R202Q Hom	(+)			27 17,6%
	(-)			126 82,4%
R202Q Het	(+)			64 41,8%
	(-)			89 58,2%
M680I Hom	(+)			3 2,0%
	(-)			150 98,0%
M680I Het	(+)			16 10,5%
	(-)			137 89,5%
V726A Hom	(+)			2 1,3%
	(-)			151 98,7%
V726A Het	(+)			33 21,6%
	(-)			120 78,4%

AAA aktif grupta NLR, PLR ve WBC değerleri AAA inaktif ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ve AAA inaktif grupları arasında ilgili değerler anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.2)

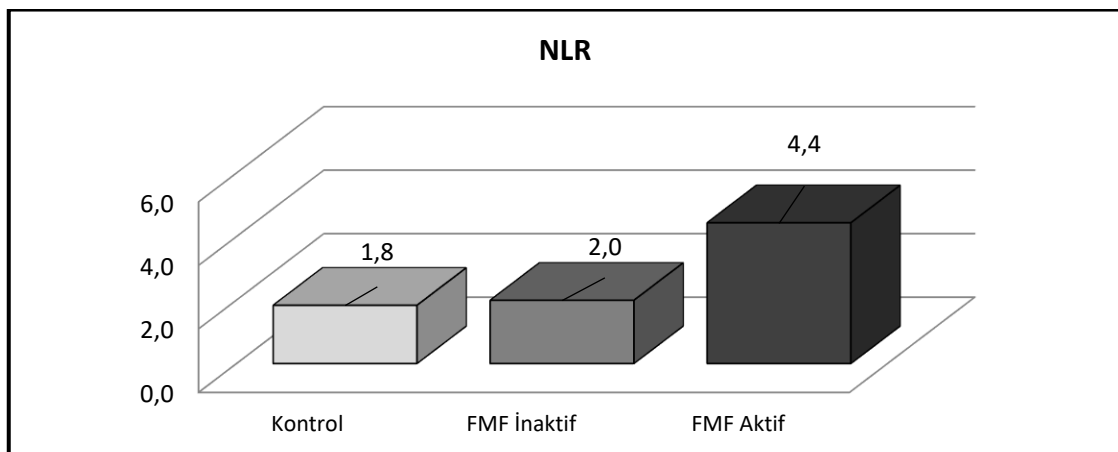
AAA inaktif grup ve AAA aktif grupta MPV değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. AAA inaktif grup ve AAA aktif grupları arasında MPV

değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Beklendiği gibi AAA aktif grupta CRP ve ESR değerleri AAA inaktif grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 4.2).

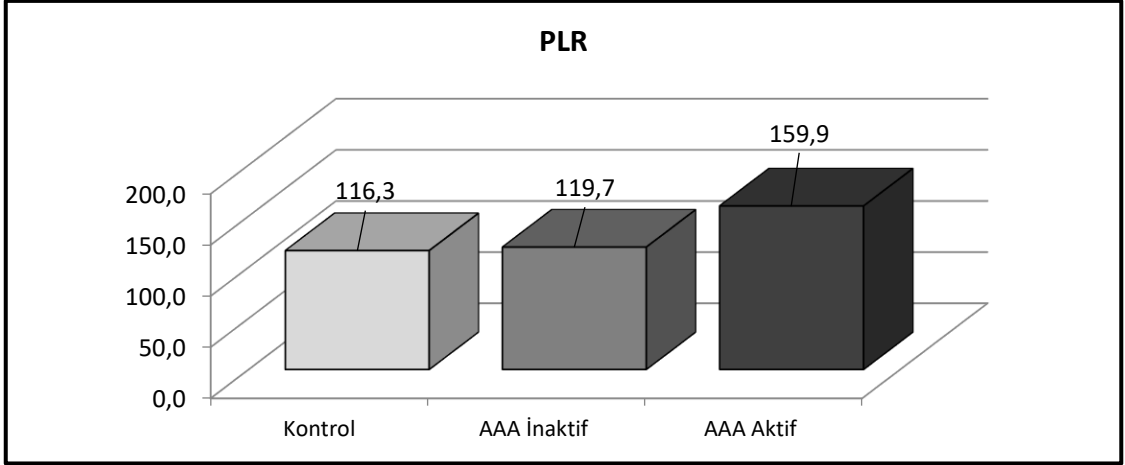
**Tablo 4.2** Grupların demografik ve hematolojik verilerinin karşılaştırılması

		Kontrol	AAA İnaktif	AAA Aktif	p
Yaş	Ort.±ss	30,5 ± 8,1	31,7 ± 8,9	32,8 ± 8,4	0,160 <sup>K</sup>
	Medyan	29,0	30,0	33,0	
Cinsiyet	Kadın n-%	170 60,9%	115 59,9%	32 54,2%	0,635 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Erkek n-%	109 39,1%	77 40,1%	27 45,8%	
MPV	Ort.±ss	10,0 ± 1,0	9,0 ± 1,2	8,8 ± 1,1	0,000 <sup>A</sup>
	Medyan	10,0	8,8	8,5	
CRP	Ort.±ss		5,5 ± 7,2	83,2 ± 72,9	0,000 <sup>m</sup>
	Medyan		3,1	57,0	
ESR	Ort.±ss		10,8 ± 7,8	35,1 ± 21,8	0,000 <sup>m</sup>
	Medyan		9,0	32,0	
WBC	Ort.±ss	7,6 ± 1,8	7,8 ± 2,0	10,0 ± 3,9	0,000 <sup>K</sup>
	Medyan	7,4	7,5	9,6	
NLR	Ort.±ss	1,8 ± 0,8	2,0 ± 1,1	4,4 ± 3,3	0,000 <sup>K</sup>
	Medyan	1,6	1,7	3,9	
PLR	Ort.±ss	116,3 ± 41,4	119,7 ± 40,6	159,9 ± 88,0	0,000 <sup>K</sup>
	Medyan	112,3	112,8	132,4	

<sup>A</sup> ANOVA(Tukey) / <sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

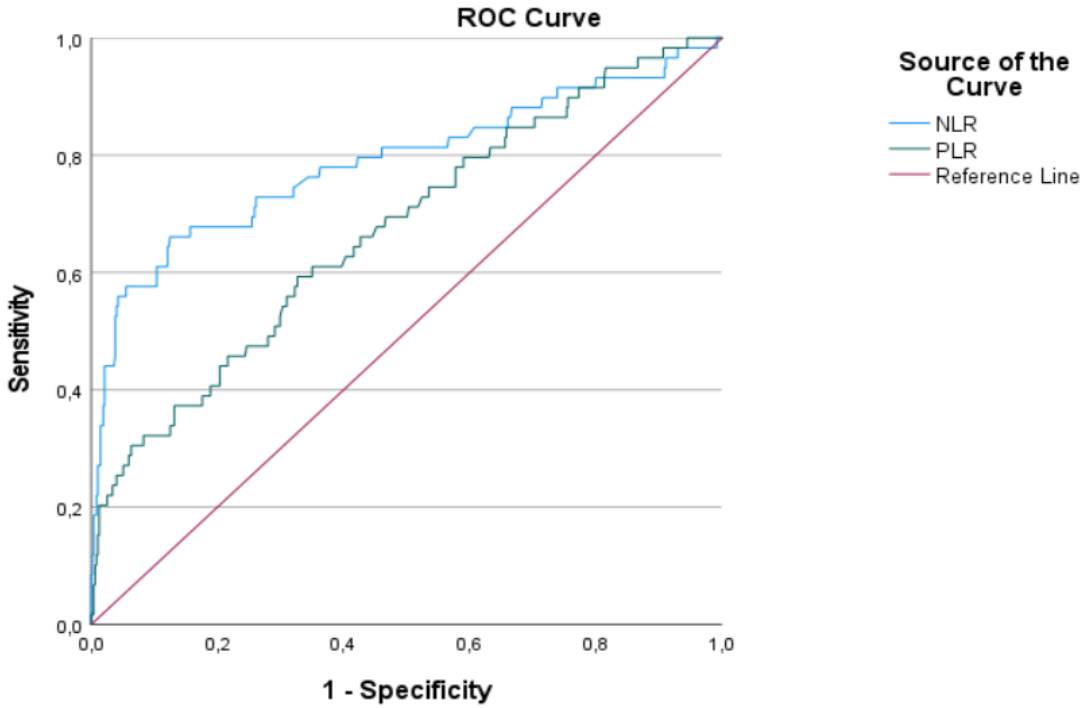


**Şekil 4.2** Ortalama NLR'nin gruplar arasında karşılaştırılması

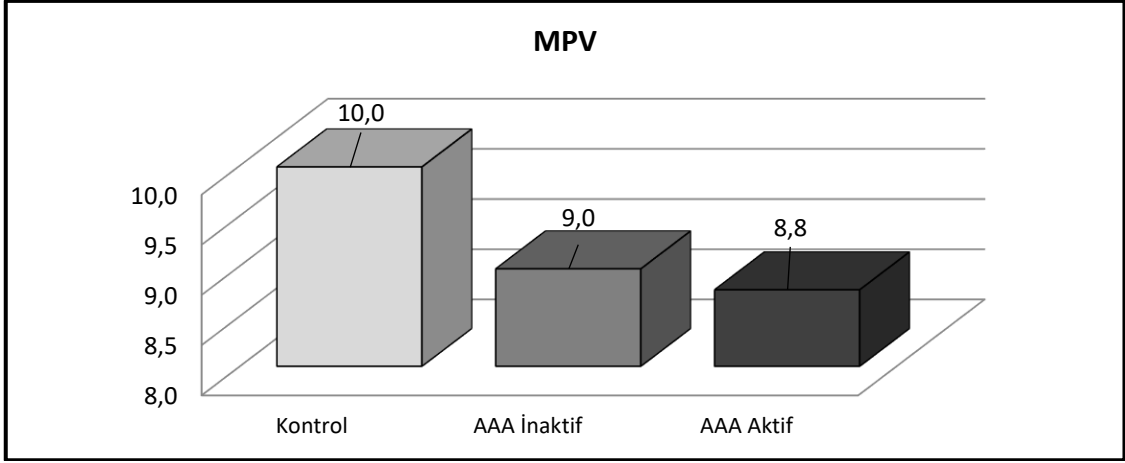


Şekil 4.3 Ortalama PLR'nin gruplar arasında karşılaştırılması

Atak dönemindeki AAA hastalarında NLR değerinin ROC eğrisi analizinde AUC değeri 0,789 (%95 CI, 0.712-0.865); optimal kesme noktası 2,71; (p=0,000), sensitivite %66; spesifite %87; pozitif prediktif değer %39,4 ve negatif prediktif değer %95,4 olarak analiz edildi. Aynı grup hastada PLR değerinin ROC eğrisi analizinde AUC değeri 0,673 (%95 CI, 0.597-0.749); optimal kesme noktası 126,51; (p=0,000), sensitivite %59,3; spesifite %67,3; pozitif prediktif değer %18,5 ve negatif prediktif değer %93 olarak analiz edildi (Şekil 4.4).

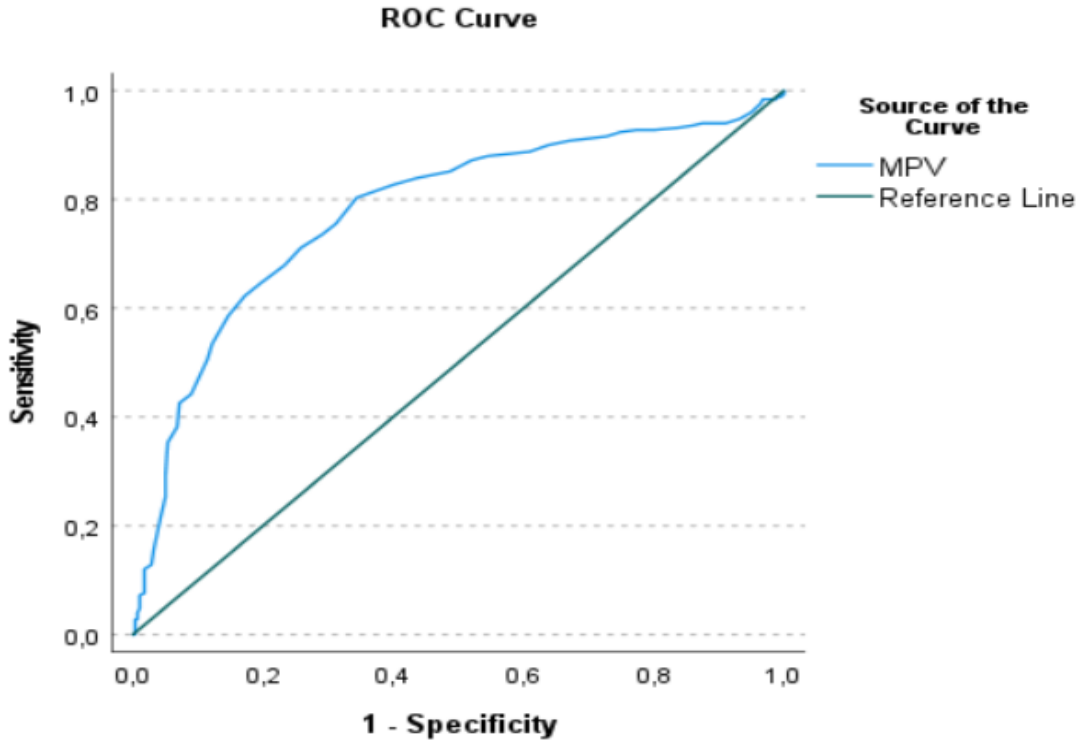


Şekil 4.4 AAA hastalarının atak dönemindeki NLR ve PLR değerlerinin ROC eğrileri

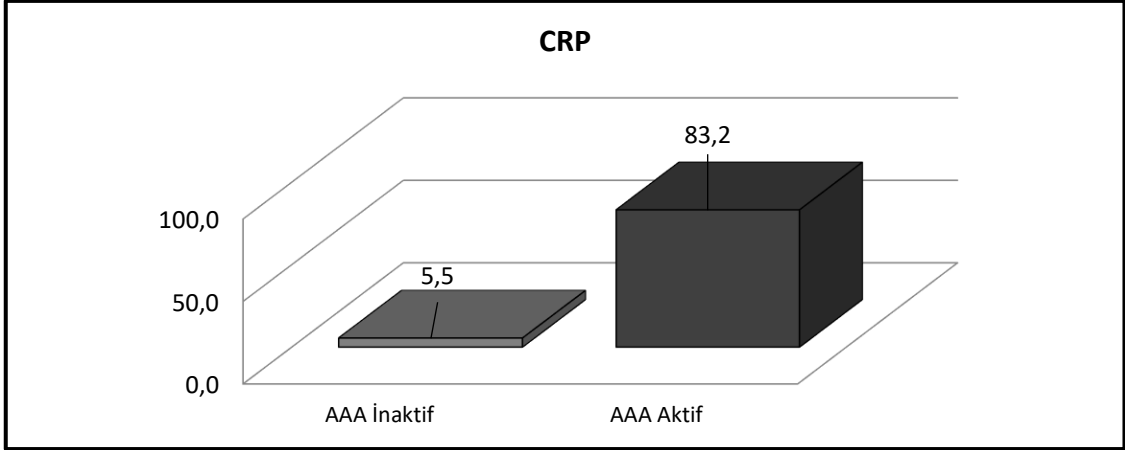


Şekil 4.5 Ortalama MPV'nin gruplar arasında karşılaştırılması

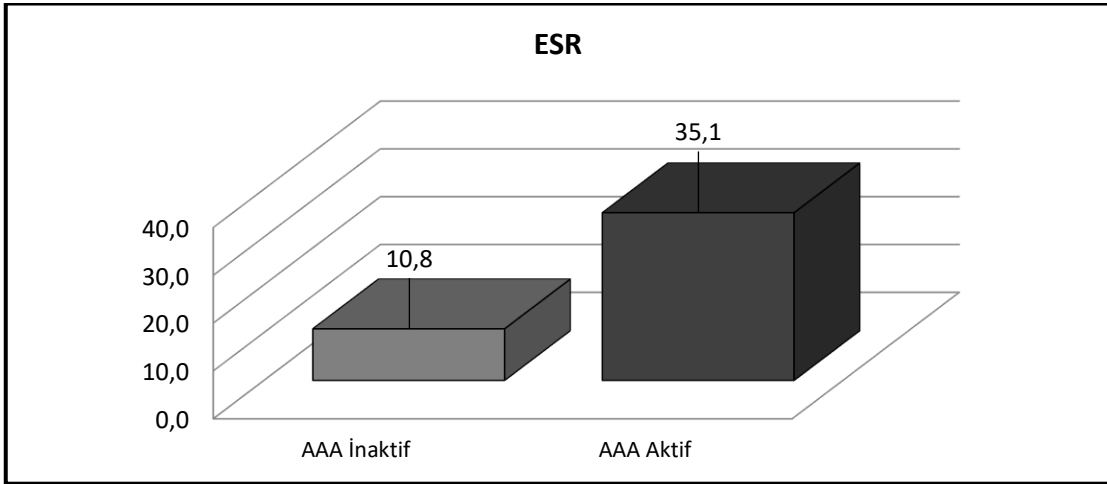
Atak döneminde ve atak dışı dönemdeki AAA hastalarındaki MPV değerlerindeki düşüklüğe göre yapılan ROC eğrisi analizinde ise AUC değeri 0,778 (%95 CI, 0.737-0.819); optimal kesme noktası 9,65 ; ( $p=0,000$ ); sensitivite %65,6; spesifite %80,3; pozitif prediktif değer %67,8 ve negatif prediktif değer %78,9 olarak analiz edildi (Şekil 4.6)



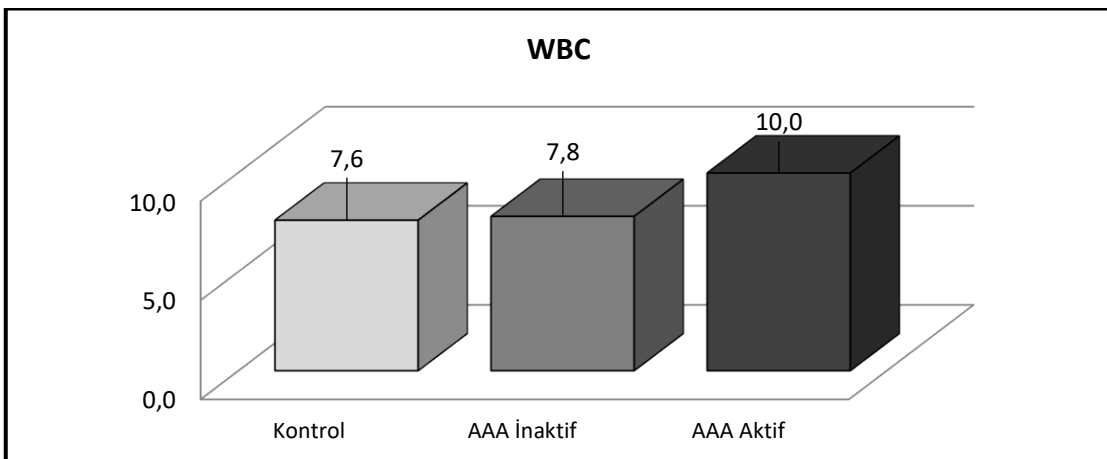
Şekil 4.6 Atak döneminde ve atak dışı dönemdeki AAA hastalarındaki MPV değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 4.7 Ortalama CRP'nin gruplar arasında karşılaştırılması



Şekil 4.8 Ortalama ESR'nin gruplar arasında karşılaştırılması



Şekil 4.9 Ortalama WBC'nin gruplar arasında karşılaştırılması

NLR değeri ile PLR, CRP, WBC arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif zayıf bir korelasyon gözlenmişken NLR değeri ile ESR arasında pozitif çok zayıf bir korelasyon saptanmıştır. NLR değeri ile MPV arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 4.3).

PLR değeri ile CRP ve ESR değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. PLR değeri ile MPV ve WBC değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif çok zayıf bir korelasyon gözlenmiştir (Tablo 4.3).

MPV değeri ile CRP ve ESR değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif çok zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. MPV değeri ile WBC arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** AAA hastalarında NLR,PLR,MPV,ESR ve CRP değerlerinin birbiriyle korelasyonu

		PLR	MPV	CRP	ESR	WBC
NLR	r	0.497	0.013	0.394	0.232	0.438
	p	<b>0.000</b>	0.759	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>
PLR	r		-0.116	0.271	0.373	-0.210
	p		<b>0.007</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
MPV	r			-0.183	-0.172	-0.070
	p			<b>0.004</b>	<b>0.016</b>	0.107
CRP	r				0.561	0.267
	p				<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
ESR	r					0.059
	p					0.412

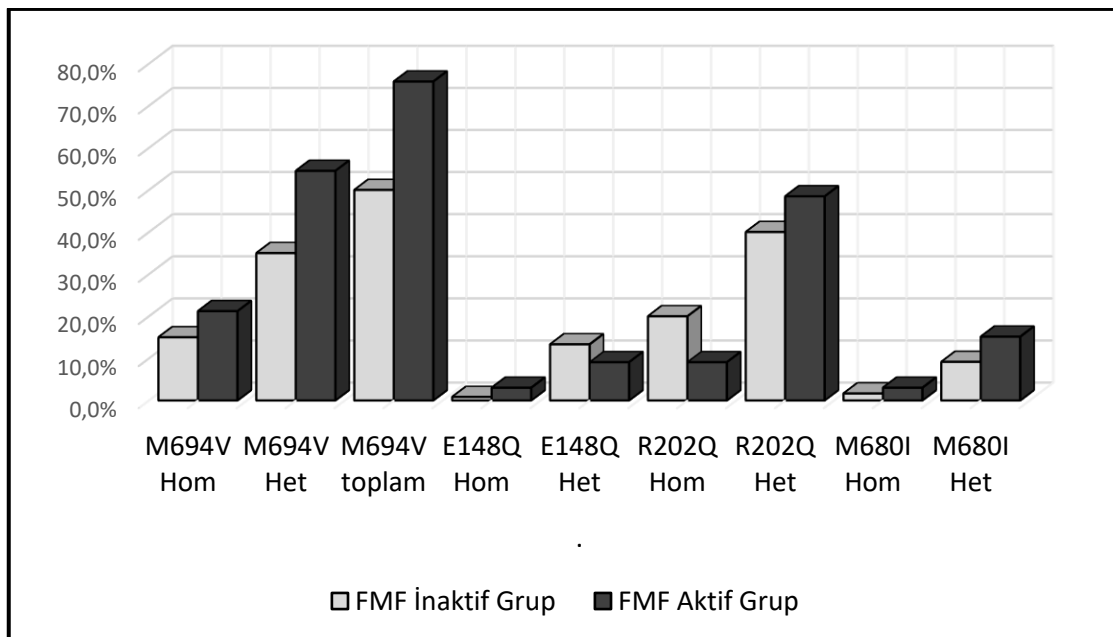
Spearman Korelasyon

AAA inaktif grup ve AAA aktif grupları arasında M694V Hom Mutasyonu, E148Q Hom Mutasyonu, E148Q Het Mutasyonu, R202Q Hom Mutasyonu, R202Q Het Mutasyonu, M680I Hom mutasyonu, M680I Het mutasyonu anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. AAA aktif grupta M694V heterozigot ve M694V (heterozigot veya homozigot) mutasyonu anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4** AAA inaktif ve AAA aktif gruplarının MEFV mutasyonlarına göre karşılaştırılması

		FMF İnaktif Grup		FMF Aktif Grup		p
		n	%	n	%	
M694V Hom Mutasyonu	(+)	18	15,0%	7	21,2%	0,393 <sup>x²</sup>
	(-)	102	85,0%	26	78,8%	
M694V Het Mutasyonu	(+)	42	35,0%	18	54,5%	<b>0,042</b> <sup>x²</sup>
	(-)	78	65,0%	15	45,5%	
M694V Toplam	(+)	60	50,0%	25	75,8%	<b>0,008</b> <sup>x²</sup>
	(-)	60	50,0%	8	24,2%	
E148Q Hom Mutasyonu	(+)	1	0,8%	1	3,0%	0,386 <sup>x²</sup>
	(-)	119	99,2%	32	97,0%	
E148Q Het Mutasyonu	(+)	16	13,3%	3	9,1%	0,513 <sup>x²</sup>
	(-)	104	86,7%	30	90,9%	
R202Q Hom Mutasyonu	(+)	24	20,0%	3	9,1%	0,145 <sup>x²</sup>
	(-)	96	80,0%	30	90,9%	
R202Q Het Mutasyonu	(+)	48	40,0%	16	48,5%	0,382 <sup>x²</sup>
	(-)	72	60,0%	17	51,5%	
M680I Hom	(+)	2	1,7%	1	3,0%	0,520 <sup>x²</sup>
	(-)	118	98,3%	32	97,0%	
M680I Het	(+)	11	9,2%	5	15,2%	0,320 <sup>x²</sup>
	(-)	109	90,8%	28	84,8%	
V726A Hom	(+)	2	1,7%	0	0,0%	0,455 <sup>x²</sup>
	(-)	118	98,3%	33	100,0%	
V726A Het	(+)	22	18,3%	11	33,3%	0,063 <sup>x²</sup>
	(-)	98	81,7%	22	66,7%	

<sup>x²</sup> Ki-kare test (Fischer test)



**Şekil 4.10** AAA İnaktif ve AAA Aktif gruplarının MEFV mutasyonlarına göre karşılaştırılması

E148Q homozigot, M680I homozigot ve V726A homozigot mutasyonunu taşıyan hasta sayısının az olması nedeniyle bahsedilen parametrelerde istatistiksel analiz yapılmamıştır.

M694V homozigot mutasyonu olan ve olmayan grupta MPV, WBC, NLR ve PLR değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. M694V homozigot mutasyonu olan grupta CRP ve ESR anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5** M694V homozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	M694V Hom Mutasyonu(+)		M694V Hom Mutasyonu(-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	8.7 ± 1.4	8.5	8.9 ± 1.2	8.7	0.324 <sup>m</sup>
CRP	32.4 ± 48.5	15.3	21.7 ± 52.1	3.2	<b>0.001</b> <sup>m</sup>
ESR	23.3 ± 25.7	13.5	13.0 ± 10.4	9.5	<b>0.026</b> <sup>m</sup>
WBC	8.1 ± 2.7	7.7	8.0 ± 2.5	7.7	0.900 <sup>m</sup>
NLR	2.7 ± 1.9	2.0	2.3 ± 1.9	1.8	0.427 <sup>m</sup>
PLR	143.4 ± 50.1	134.3	124.7 ± 46.4	113.2	0.055 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

M694V heterozigot mutasyonu olan ve olmayan grupta MPV, CRP, WBC, NLR ve PLR değerleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. M694V heterozigot mutasyonu olan grupta ESR değeri anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6** M694V heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	M694V Het Mutasyonu(+)		M694V Het Mutasyonu(-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	8.7 ± 1.1	8.5	9.0 ± 1.3	8.7	0.201 <sup>m</sup>
CRP	26.7 ± 46.9	3.4	21.3 ± 54.5	3.2	0.169 <sup>m</sup>
ESR	16.1 ± 11.2	12.5	13.8 ± 16.1	9.0	<b>0.021</b> <sup>m</sup>
WBC	8.1 ± 2.4	7.5	8.0 ± 2.5	7.8	0.847 <sup>m</sup>
NLR	2.3 ± 1.7	1.8	2.4 ± 2.0	1.8	0.982 <sup>m</sup>
PLR	127.0 ± 45.5	120.7	128.3 ± 48.8	117.5	0.999 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

M694V (heterozigot veya homozigot) mutasyonu olan ve olmayan grupta WBC, NLR ve PLR değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. M694V (heterozigot veya homozigot) mutasyonu olan grupta MPV değeri anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşükken CRP ve ESR anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7** M694V (homozigot veya heterozigot) mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	M694V (+)		M694V (-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	8.7 ± 1.2	8.5	9.1 ± 1.3	8.8	<b>0.047</b> <sup>m</sup>
CRP	28.4 ± 47.1	5.1	17.2 ± 56.4	3.1	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
ESR	18.3 ± 17.1	12.5	10.5 ± 9.0	8.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
WBC	8.1 ± 2.5	7.6	8.0 ± 2.5	7.9	0.777 <sup>m</sup>
NLR	2.4 ± 1.7	1.9	2.3 ± 2.0	1.7	0.540 <sup>m</sup>
PLR	131.8 ± 47.2	126.5	122.7 ± 47.5	109.8	0.152 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

E148Q heterozigot mutasyonu olan ve olmayan grupta MPV, CRP, ESR, WBC ve PLR değerleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. E148Q homozigot mutasyonu olan grupta NLR değeri anlamlı ( $p=0.047$ ) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8** E148Q heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	E148Q Het Mutasyonu(+)		E148Q Het Mutasyonu(-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	9.3 ± 1.8	8.9	8.8 ± 1.1	8.7	0.601 <sup>m</sup>
CRP	10.2 ± 16.3	3.2	25.3 ± 54.5	3.2	0.723 <sup>m</sup>
ESR	11.2 ± 7.2	9.0	15.2 ± 15.2	10.5	0.466 <sup>m</sup>
WBC	7.8 ± 2.1	7.2	8.1 ± 2.5	7.8	0.595 <sup>m</sup>
NLR	2.8 ± 1.7	2.0	2.3 ± 1.9	1.7	<b>0.047</b> <sup>m</sup>
PLR	145.7 ± 58.0	157.1	125.2 ± 45.4	117.4	0.119 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

R202Q homozigot mutasyonu olan ve olmayan grupta MPV, CRP, ESR, WBC, NLR ve PLR değerleri açısından anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9** R202Q homozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	R202Q Hom Mutasyonu(+)		R202Q Hom Mutasyonu(-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	8.5 ± 0.8	8.5	8.9 ± 1.3	8.7	0.331 <sup>m</sup>
CRP	18.2 ± 35.6	4.0	24.5 ± 54.4	3.2	0.774 <sup>m</sup>
ESR	16.2 ± 21.1	11.0	14.3 ± 12.3	10.0	0.758 <sup>m</sup>
WBC	7.8 ± 2.3	7.1	8.1 ± 2.5	7.8	0.398 <sup>m</sup>
NLR	2.1 ± 1.5	1.4	2.4 ± 2.0	1.9	0.242 <sup>m</sup>
PLR	124.6 ± 37.5	120.0	128.5 ± 49.4	118.1	0.989 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

R202Q heterozigot mutasyonu olan ve olmayan grupta MPV, CRP, ESR, WBC, NLR ve PLR değerleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10** R202Q heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	R202Q Het Mutasyonu(+)		R202Q Het Mutasyonu(-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	9.0 ± 1.3	8.7	8.8 ± 1.2	8.7	0.156 <sup>m</sup>
CRP	22.7 ± 44.9	3.2	23.9 ± 56.1	3.2	0.914 <sup>m</sup>
ESR	14.2 ± 10.5	10.5	15.0 ± 16.9	10.0	0.417 <sup>m</sup>
WBC	8.1 ± 2.6	7.6	8.0 ± 2.4	7.8	0.984 <sup>m</sup>
NLR	2.3 ± 1.4	2.0	2.5 ± 2.2	1.7	0.314 <sup>m</sup>
PLR	128.8 ± 42.5	123.7	127.1 ± 50.9	111.6	0.437 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

M680I heterozigot mutasyonu olan ve olmayan grupta MPV, CRP, ESR, WBC, NLR ve PLR değerleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11** M680I heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	M680I Het Mutasyonu(+)		M680I Het Mutasyonu(-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	8.9 ± 1.2	8.7	8.9 ± 1.2	8.7	0.884 <sup>m</sup>
CRP	59.3 ± 107.6	4.0	19.2 ± 39.1	3.2	0.689 <sup>m</sup>
ESR	17.4 ± 15.6	9.0	14.4 ± 14.4	10.0	0.799 <sup>m</sup>
WBC	8.3 ± 1.8	8.3	8.0 ± 2.6	7.7	0.330 <sup>m</sup>
NLR	3.0 ± 3.5	1.6	2.3 ± 1.6	1.8	0.867 <sup>m</sup>
PLR	125.9 ± 60.1	108.3	128.0 ± 45.9	118.3	0.435 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

V726A heterozigot mutasyonu olan ve olmayan grupta MPV, CRP, WBC, NLR ve PLR değerleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. V726A heterozigot mutasyonu olan grupta ESR değerleri anlamlı ( $p=0.04$ ) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12** V726A heterozigot mutasyonu pozitif ve negatif hastaların hematolojik indekslerinin karşılaştırılması

	V726A Het Mutasyonu(+)		V726A Het Mutasyonu(-)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
MPV	9,0 ± 0,2	8,7	8,9 ± 0,1	8,8	0,545 <sup>m</sup>
CRP	45,2 ± 16,8	3,2	15,4 ± 2,7	3,2	0,643 <sup>m</sup>
ESR	18,3 ± 2,7	15,0	13,9 ± 1,1	10,0	<b>0,040</b> <sup>m</sup>
WBC	8,5 ± 0,5	7,9	7,8 ± 0,2	7,4	0,350 <sup>m</sup>
NLR	3,0 ± 0,6	2,1	2,2 ± 0,1	1,8	0,405 <sup>m</sup>
PLR	137,6 ± 12,5	111,6	126,5 ± 4,5	117,9	0,848 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

AAA; rekürren ateş, artrit, serozit, erizipel benzeri eritem ve uzun dönem renal komplikasyonlarla karakterizedir [12]. Otozomal resesif kalıtım özelliği gösterir [11]. AAA hastalarının çoğunda pyrin proteinini kodlayan 16. Kromozomdaki MEFV geninde görülen mutasyonlar patogeneizde önemli rol oynar [4]. Bu mutasyonlar M694V, M694I, M680I, V726A ve E148Q'dir [33]. AAA'nın uzun dönemde en çok korkulan komplikasyonu kronik inflamasyon sonucu amiloidoz gelişimi ve amiloidoza bağlı özellikle renal tutulumdur [8, 9]. 1972 yılında AAA profilaksisinde kolşisinin kullanıma girmesiyle atak sıklığı ve amiloidoz insidansında çok belirgin düşüş gözlenmiştir [15]. Birçok çalışmada AAA ataklarında veya ataklar arası intervalde artmış interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), serumda çözünür interlökin-2 reseptörü (sIL-2r) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) seviyeleri gösterilmiştir [5, 6]. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz proteinleri atak dönemlerinde artar ve genellikle atak dışı dönemlerde tekrar normale döner [7].

Literatürde son yıllarda inflamasyon belirteci olarak kullanılabilen yeni markerlar araştırılmıştır. Bu markerlardan son dekatta özellikle NLR, PLR ve MPV'nin inflamasyondaki rolü birçok kronik inflamatuvar hastalıkta araştırılmıştır. Literatürde AAA hastalığında bu parametreleri inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmamızda bahsi geçen parametrelerin AAA hastalığındaki rolünü hem hastalığın atak döneminde hem de ataklar arası interval döneminde araştırmayı hedefledik. Çalışmamızda ayrıca ilgili parametrelerin belirli MEFV mutasyon tipiyle ilişkisinin varlığı araştırıldı.

Çalışmamızda AAA hastaları; atak başlangıcından 72 saat içinde başvuran 59 AAA hastası ve son ataktan en az 2 hafta geçmiş ataklar arası intervalde olan 192 AAA hastası olarak 2 grupta ele alındı ve 271 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda hemogramdan nötrofil, lenfosit, trombosit, NLR, PLR, MPV, ESR ve CRP değerleri incelendi. Ek olarak AAA grubunda MEFV mutasyon tipleri değerlendirildi. Demografik verileri incelediğimizde gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Özellikle akut durumlarda artan kortikosteroidlerin yol açtığı stres yanıtında lenfopeni

sıkça gözlenmektedir [208]. Ayrıca inflamatuvar durumlarda artan lenfosit apoptozunun da lenfopeni gelişiminde katkısı olduğu düşünülmektedir [209]. NLR'nin bazı kanser türleri dahil olmak üzere birçok kronik inflamatuvar hastalıkta inflamasyon belirteci ve prognostik önemi olabileceğini gösteren yayınlar son yıllarda artmıştır. Ethier ve ark. [210] meme kanserli hastalarda yüksek NLR değerlerinin azalmış survi ile ilişkili olduğunu göstermişler ve kolayca kullanılabilir prognostik marker olduğunu bildirmişlerdir. Chen ve ark. [211] over kanseri olan hastalarda artmış NLR değerlerinin azalmış survi ile ilişkili olduğunu göstermişler. Miyamoto ve ark.'nın [212] yaptıkları çalışmada gastrik kanserli hastalarda preoperatif artmış NLR değerleri, kısa ve uzun dönemde olumsuz sonuçlar ile ilişkili bulunmuş. Hasegawa ve ark. [211] oral skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda yüksek NLR değerlerini kötü prognoz ile ilişki bulmuşlardır. Zhou ve ark. [213] 8252 hastayı içeren meta-analiz çalışmasında pankreas kanserli hastalarda artmış NLR değerlerinin azalmış survi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yin ve ark.'nın [214] yaptığı meta-analiz çalışmasında yüksek NLR değerlerinin akciğer kanserli hastalarda azalmış survi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Templeton ve ark. [215] yüksek NLR değerlerinin birçok solid tümör hastalarında azalmış survi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde inflamasyonun çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle birçok kardiyak hastalıkta inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir, ucuz ve hemogramdan kolaylıkla değerlendirilebilen NLR'nin rolü araştırılmıştır. Sung Il Im ve ark. [216] artmış NLR seviyeleri olan hastalarda atriyal fibrilasyon rekürrens riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayça ve ark. [217] ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında primer perkutan koroner girişim öncesi artmış NLR seviyeleri stent trombozu ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş. Akut dekompanse kalp yetmezliği olan 1212 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise artmış NLR seviyeleri, uzun dönem mortalite riskinde artışla ilişkili bulunmuştur [218]. Baysal ve ark. [219] yüksek NLR seviyelerinin romatizmal mitral stenozun ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Balta ve ark.'nın [191] ateroskleroz ve NLR arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmasında artmış NLR seviyelerinin ateroskleroz riskinde artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Başaran ve ark.'nın [220] 160 pediyatrik AAA hastasında NLR ve MPV'yi değerlendirdikleri retrospektif çalışmada NLR değerlerini atak dönemindeki AAA

hastalarında, ataksız dönemdeki ve kontrol gruplarına göre yüksek bulmuşlardır. Ayrıca atak dönemi ve atak dışı dönemdeki AAA hastalarında MPV'yi kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar. Uslu ve ark.'nın [221] 94 AAA hastasıyla yaptıkları retrospektif çalışmada NLR değerleri atak dışı dönemdeki AAA hastalarında sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuş. Ayrıca NLR ile MEFV gen mutasyonları arasında ilişki bulmamışlar. Çelikkalek ve ark.'nın [222] 79 AAA hastasıyla yaptığı çalışmada, atak döneminde AAA hastaları, atak dışı dönemde AAA hastaları ve 36 sağlıklıdan oluşan 3 grup üzerinden NLR değerleri incelenmiş ve NLR değerlerini atak dönemindeki AAA hastalarında, atak dışı dönemdeki AAA hastaları ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulmuşlardır. Aktif AAA hastaları için NLR'nin optimal kesme noktasını 2.63 olarak bildirmişlerdir ve bu değer için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %62, %85, %67 ve %82 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise NLR değeri için optimal kesme noktası 2,71; sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler sırasıyla %66, %87, %39,4 ve %95,4 olarak bulundu. Duksal ve ark.'nın [223] 343 atak dışı dönemdeki pediatrik AAA hastası ve 283 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada AAA hastalarının NLR ve WBC değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş ayrıca MEFV mutasyon tipleriyle NLR arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise atak dışı dönemdeki AAA hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında NLR ve WBC değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Yazarın başka bir çalışmasında [224] ise MPV değerleri MEFV mutasyon tipine göre karşılaştırıldığında homozigot ve heterozigot mutasyonu olanlarda bileşik mutasyonu olanlara göre MPV değerleri daha yüksek bulunmuş. MPV değerleri açısından homozigot mutasyonu olanlar ile heterozigot mutasyonu olanlar arasında fark bulmamışlar. Özer ve ark. [225] atak dışı dönemdeki 153 pediatrik AAA hastası ile 90 sağlıklı gönüllüyü NLR,PLR ve MPV değerleri açısından karşılaştırmış. Bizim çalışmamızdan farklı olarak atak dışı dönemdeki AAA hastalarında NLR, PLR ve MPV değerlerini yüksek bulmuşlar ve bu parametrelerin subklinik inflamasyon göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Ahsen ve ark. [226] atak dışı dönemde 62 AAA hastası ve 41 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada AAA hastalarında NLR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve subklinik inflamasyon ile ilişkilendirmişlerdir. NLR değerlerini CRP değerleriyle korele bulmuşlardır. Ayrıca hastaların MEV mutasyon tipleri ile korelasyonunda M694V mutasyonu olan hastalarda

NLR değerini daha yüksek bulmuşlardır. Uluca ve ark. [227] pediyatrik AAA hastalarında yaptıkları çalışmada atak döneminde 75 hasta, atak dışı dönemde 157 hasta ve 77 sağlıklı kontrol dahil edilmiş. Bizim çalışmamıza benzer şekilde atak dışı dönem ve kontrol grubunda NLR benzer bulunmuşken atak dönemindeki AAA hastalarında NLR belirgin olarak yüksek bulunmuş.

PLR değeri de NLR değerine benzer şekilde hemogramdan basit bir şekilde trombosit sayısının lenfosit sayısına oranıyla hesaplanmaktadır. Birçok inflamatuvar hastalık, neoplastik hastalık ve protrombotik durumda PLR değerinde artış görülebilmektedir [228]. Tuncer ve ark.'nın [229] 301 hasta üzerinden yaptığı retrospektif çalışmada akut apandisitli 137 hasta, AAA tanılı 65 hasta ve mezenter lenfadenit olan 99 hasta PLR, NLR ve MPV değerleri açısından karşılaştırılmış. NLR ve PLR değerleri akut apandisit grubunda belirgin yüksek bulunmuş. MPV değerleri açısından yapılan karşılaştırmada ise akut apandisit grubunda mezenter lenfadenit grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur fakat akut apandisit ve AAA grupları açısından anlamlı fark bulunmamış. Taşoğlu ve ark.'nın [230] 237 primer kalça osteoartriti olan hastayla yaptıkları retrospektif çalışmada Kellgren Lawrence Evre 1-2 olan hastalar ile Evre 3-4 olan hastalar PLR, MPV ve ESR değerleri açısından karşılaştırılmış. İleri evre kalça osteoartriti olan grupta PLR, MPV ve ESR değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuş. Qin ve ark.'nın [231] 154 SLE ve 151 sağlıklı kontrol ile yaptıkları retrospektif çalışmada SLE hastalarında PLR, MPV ve NLR değeri artmış bulunmuş. Bizim çalışmamıza benzer şekilde NLR değerleri CRP ve ESR değerleri ile korele bulunmuş. Ayrıca nefriti olan SLE hastalarında PLR ve NLR değerleri nefriti olmayan SLE hastalarına göre daha yüksek bulunmuş. Wu ve ark. [232] da SLE hastalarında NLR ve PLR değerlerini araştırmışlar. 116 SLE ve 136 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş. NLR ve PLR değerleri hasta grupta yüksek bulunmuş. İlgün ve ark.'nın [233] fibromiyalji hastalarında PLR ve NLR değerlerini araştırdıkları çalışmada 70 fibromiyalji hastası ve 52 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş. Hasta grupta PLR yüksek bulunmuş (p=0,030). NLR değerleri açısından gruplar arasında fark bulunmamış. Mertoğlu ve ark. [234] diyabetik ve prediyabetik hastalarda PLR ve NLR değerlerini sağlıklı grup ile karşılaştırmış. Prediyabetik ve diyabetik hastalarda NLR yüksek bulunmuşken PLR değerleri prediyabet ve diyabetin erken evrelerinde düşük, ileri evrede yüksek bulunmuş. Yorulmaz ve ark.'nın [235] 143 pediyatrik AAA hastasını içeren

çalışmasında NLR değeri bizim çalışma sonucumuza benzer şekilde sadece atak dönemindeki AAA hastalarında artmış, atak dışı dönem AAA hastaları ve sağlıklı grupta benzer bulunmuş. MPV değerleri, atak dönemi ve atak dışı dönemdeki AAA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise MPV değerleri atak dönemi ve atak dışı dönem AAA hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu. Şahin ve ark.'nın [236] atak döneminde 60 AAA hastası, atak dışı dönemde 120 AAA hastası ve 75 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı retrospektif çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde MPV değerleri atak döneminde ve atak dışı dönemde olan AAA hastalarında belirgin olarak düşük bulunmuş, atak dönemi ve atak dışı dönemde olan AAA hastaları arasında anlamlı fark bulunmamış. Bakan ve ark.'nın [237] yaptıkları çalışmada AA amiloidoz hastaları, AAA'ya sekonder AA amiloidoz ve kontrol hastaları arasında MPV değerleri açısından anlamlı fark bulunmamış. Üstün ve ark.'nın [238] 35 pediyatrik AAA ve 38 sağlıklı gruptan oluşan retrospektif çalışmasında gruplar arasında MPV değerleri açısından anlamlı fark bulunmamış. M694V mutasyonu olan AAA hastalarında da MPV değerleri açısından fark bulunmamış. Makay ve ark.'nın [239] yaptığı retrospektif çalışmada atak dönemindeki pediyatrik AAA hastalarında MPV değerlerini düşük bulmuşlar fakat atak dışı dönemdeki pediyatrik AAA hastaları ve kontrol grubu arasında fark bulmamışlar. Ünal ve ark.'nın [240] MPV düzeylerinin MEFV mutasyon analizi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmasında MPV değerleri; CRP değerleri  $\geq 5$  mg/L olup gen analizi pozitif olan akut atak dönemindeki hastalarda, CRP değerleri  $< 5$  mg/L olup gen analizi pozitif olan hastalar ve CRP değerleri  $< 5$  mg/L olup gen analizi negatif kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuş. Yıldırım Çetin ve ark.'nın [241] 89 atak dışı dönemde AAA hastası ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada MPV değerleri AAA hastalarında sağlıklı gruba göre belirgin olarak düşük bulunmuş. Ayrıca bizim çalışma bulgularımıza benzer şekilde MPV değerleri ile CRP değerleri arasında negatif korelasyon bulmuşlar. Çelik ve ark.'nın [242] akut rotavirüs gastroenterit tanılı çocuklarla yaptıkları çalışmada bu hastalarda MPV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve MPV değerlerinin rotavirüs gastroenteriti olan hastalarda negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği bildirilmiş. Babacan Ananönü ve ark.'nın [243] 25 AAA ve 28 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada gruplar arasında MPV değerleri açısından anlamlı fark bulmamışlar. Anıl ve ark.'nın [244] 87 pediyatrik AAA hastası ile yaptıkları çalışmada

hastalar M694V mutasyon varlığına göre gruplandırılmış. Bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde M694V homozigot mutasyonu olanlarda atak döneminde ESR, CRP ve WBC değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

AAA hasta grubunda amiloidoz olan hasta sayısının çok az olması nedeniyle üzerinden çalışılan parametrelerin amiloidoz ile ilişkisinin değerlendirilememesi ve bu parametrelerin IL-1 $\beta$  ve diğer inflamatuvar sitokinlerle ilişkisinin araştırılamamış olması çalışmamızın limitasyonları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda atak dönemindeki hastalarda NLR ve PLR değerlerindeki yükseklik ve bu değerlerin CRP ve ESR gibi akut faz reaktanları ile korele bulunması literatürdeki çalışmaların önemli bir kısmı ile benzer bulunmuştur. Az sayıda çalışmada NLR ve PLR değerinin atak dışı dönemde de yüksek bulunmasını, yazarlar subklinik inflamasyon göstergesi olarak yorumlamışlardır fakat bu bulguyu çalışmamızda gözlemlemedik. Ayrıca MPV değerleri ile ilgili literatürde çelişkili sonuçları içeren çalışmalar olsa da genel olarak inflamasyonda negatif akut faz reaktanı olarak görülmektedir. Bu anlamda bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmaların çoğu ile benzer şekilde hasta grupta MPV değerleri sağlıklı kontrol gruba göre düşük bulunmuş ve akut faz reaktanları ile negatif korele bulunmuştur. NLR, PLR ve MPV değerleri ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı son yıllarda gittikçe artmaktadır ve bu değerlerin basit bir hemogram tetkikinden kolayca hesaplanabilmesi, non-invaziv olmaları günlük klinik pratikte kullanımlarını oldukça kolaylaştırmaktadır. Özellikle akut dönemde kullanılabilen bu belirteçlerin akut faz reaktanlarıyla birlikte yorumlanmasıyla birlikte inflamasyonun yeni göstergeleri olarak gelecekte daha sık kullanılacağını düşünüyoruz. E148Q heterozigot mutasyonu olanlarda NLR'nin yüksek bulunmasının ve V726A heterozigot mutasyonu olanlarda ESR'nin yüksek bulunmasının istatistiksel anlamlılık sınırına yakın düzeyde (sırasıyla p=0,047; p=0,040) olması ve bu mutasyonlara sahip hasta sayısının görece daha az olması nedeniyle bu konuda daha büyük hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. M694V mutasyonuna sahip olan hastalarda pozitif akut faz reaktanları olan ESR ve CRP değerlerinin daha yüksek olması, negatif akut faz reaktanı olarak düşünülen MPV değerlerinin daha düşük olması bu hasta popülasyonunda inflamasyonun daha fazla olduğunu düşündürmekte ve dolayısıyla bu hastaların daha yakın takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Et Al. Criteria For The Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet.* 1998;351(9103):659-64.
3. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International.* 2006;26(6):489-96.
4. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):E61-E76.
5. Schattner A, Lachmi M, Livneh A, Pras M, Hahn T. Tumor Necrosis Factor In Familial Mediterranean Fever. *Am J Med.* 1991;90(4):434-8.
6. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, Et Al. Activation Of The Cytokine Network In Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol.* 1999;26(4):890-7.
7. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute Phase Response And Evolution Of Familial Mediterranean Fever. *Lancet.* 1999;353(9162):1415.
8. Livneh A. [Amyloidosis Of Familial Mediterranean Fever (FMF)--Insights To FMF Phenotype II]. *Harefuah.* 2006;145(10):743-5, 82.
9. Romano M, Piskin D, Berard RA, Jackson BC, Acikel C, Carrero JJ, Et Al. Cardiovascular Disease Risk Assessment In Patients With Familial Mediterranean Fever Related Renal Amyloidosis. *Scientific Reports.* 2020;10(1):18374.
10. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, Et Al. Simple Markers For Subclinical Inflammation In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit.* 2015;21:298-303.
11. Georjin-Lavialle S, Hentgen V, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, Et Al. [Familial Mediterranean Fever]. *Rev Med Interne.* 2018;39(4):240-55.
12. Alghamdi M. Familial Mediterranean Fever, Review Of The Literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1707-13.
13. Bodur H, Yurdakul F, Çay F, Uçar Ü, Keskin Y, Sargın B, Et Al. Familial Mediterranean Fever: Assessment Of Clinical Manifestations, Pregnancy, Genetic Mutational Analyses, And Disease Severity In A National Cohort. *Rheumatology International.* 2020;40.
14. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Et Al. Familial Mediterranean Fever At The Millennium. *Clinical Spectrum, Ancient Mutations, And A Survey Of 100 American Referrals To The National Institutes Of Health. Medicine (Baltimore).* 1998;77(4):268-97.

15. Adwan MH. A Brief History Of Familial Mediterranean Fever. *Saudi Medical Journal*. 2015;36(9):1126-7.
16. Reimann HA. Periodic Disease. *Medicine*. 1951;30(3):219-46.
17. Siegal S. Benign Paroxysmal Peritonitis. *Annals Of Internal Medicine*. 1945;23(1):1-21.
18. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean Fever. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102(1):50-71.
19. Wekell P, Karlsson A, Fasth A, Berg S. [Familial Mediterranean Fever - An Important Disease In A Globalised World]. *Lakartidningen*. 2016;113.
20. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, Et Al. The SPRY Domain Of Pyrin, Mutated In Familial Mediterranean Fever Patients, Interacts With Inflammasome Components And Inhibits Proil-1beta Processing. *Cell Death Differ*. 2007;14(8):1457-66.
21. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean Fever: An Updated Review. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(1):21-33.
22. Group TFS. Familial Mediterranean Fever (FMF) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
23. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever In Armenian Population. *Georgian Med News*. 2008(156):105-11.
24. Livneh A. Reported At Familial Mediterranean Fever (FMF) And Beyond: The 4th International Congress On Systemic Autoinflammatory Diseases N-, 2005, Bethesda, Maryland.
25. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial Mediterranean Fever: A Fascinating Model Of Inherited Autoinflammatory Disorder. *European Journal Of Clinical Investigation*. 2013;43(12):1314-27.
26. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, Szabados B, Mulaosmanović V, Radović J, Et Al. The Carrier Rate And Spectrum Of MEFV Gene Mutations In Central And Southeastern European Populations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S19-23.
27. Gershoni-Baruch R, Brik R, Sinawi M, Lidar M, Livneh A, Editors. The Contribution Of Genotypes At The MEFV And SAA1 Loci To Amyloidosis And Disease Severity In Patients With Familial Mediterranean Fever. *American Journal Of Human Genetics*; 2002: Univ Chicago Press 1427 E 60th St, Chicago, Il 60637-2954 Usa.
28. Aksentievitz I Kdatifc, The Mhamme, Genealogy Of FMF. In: Sohar E GJ, Pras M, Eds. *Proceedings Of, The 1st International Conference On FMF (Jerusalem TA, Freund*.
29. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever In The World. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61(10):1447-53.
30. A Candidate Gene For Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.

31. Ancient Missense Mutations In A New Member Of The Roret Gene Family Are Likely To Cause Familial Mediterranean Fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
32. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean Fever Without MEFV Mutations: A Case-Control Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34.
33. Touitou I. The Spectrum Of Familial Mediterranean Fever (FMF) Mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473-83.
34. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, Et Al. Clinical Disease Among Patients Heterozygous For Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1862-6.
35. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, Et Al. Familial Mediterranean Fever With A Single MEFV Mutation: Where Is The Second Hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851-61.
36. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean Fever: Epidemiology, Genetics, And Pathogenesis. In: Monica Ramirez Curtis SG, Editor. *Uptodate*2020.
37. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, Et Al. Autosomal Dominant Familial Mediterranean Fever In Northern European Caucasians Associated With Deletion Of P.M694 Residue-A Case Series And Genetic Exploration. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(2):209-13.
38. Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI, Rius J, Maso M, Vives J, Et Al. A Severe Autosomal-Dominant Periodic Inflammatory Disorder With Renal AA Amyloidosis And Colchicine Resistance Associated To The MEFV H478Y Variant In A Spanish Kindred: An Unusual Familial Mediterranean Fever Phenotype Or Another MEFV-Associated Periodic Inflammatory Disorder? *Am J Med Genet A*. 2004;124a(1):67-73.
39. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, Van Deuren M, Et Al. MEFV Mutations Affecting Pyrin Amino Acid 577 Cause Autosomal Dominant Autoinflammatory Disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):455-61.
40. Rowczenio DM, Youngstein T, Trojer H, Omoyinmi E, Baginska A, Brogan P, Et Al. British Kindred With Dominant FMF Associated With High Incidence Of AA Amyloidosis Caused By Novel MEFV Variant, And A Review Of The Literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):554-8.
41. Jéru I, Hentgen V, Cochet E, Duquesnoy P, Le Borgne G, Grimprel E, Et Al. The Risk Of Familial Mediterranean Fever In MEFV Heterozygotes: A Statistical Approach. *Plos One*. 2013;8(7):E68431.
42. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean Fever (FMF) Phenotype In Patients Homozygous To The MEFV M694V Mutation. *Eur J Med Genet*. 2019;62(6):103532.
43. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentjevich I, Koziol DE, Et Al. Genotype-Phenotype Assessment Of Common Genotypes Among Patients With Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1703-7.

44. Lucotte G. Study Of The Mutation M694V Of Familial Mediterranean Fever In Jews. *Genetic Testing*. 2001;5:53-6.
45. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q Mutation In The MEFV Gene: Is It A Disease-Causing Mutation Or A Sequence Variant? *Human Mutation*. 2000;15(4):385-6.
46. Singh S, Chaudhary J, Meyerhoff J. A Rare Complex Mutation In FMF Gene; Genetics And Treatment Decisions In Familial Mediterranean Fever Patients. *International Journal Of Clinical Rheumatology*. 2018;13(3).
47. Eyal O, Shinar Y, Pras M, Pras E. Familial Mediterranean Fever: Penetrance Of The P.[Met694Val];[Glu148Gln] And P.[Met694Val];[=] Genotypes. *Hum Mutat*. 2020;41(11):1866-70.
48. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Et Al. Familial Mediterranean Fever In Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):337-43.
49. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-Genotype Correlation In 91 Patients With Familial Mediterranean Fever Reveals A High Frequency Of Cutaneomucous Features. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(11):1275-9.
50. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, Et Al. The MICA Region Determines The First Modifier Locus In Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):163-9.
51. Bartel DP. Micrnas: Genomics, Biogenesis, Mechanism, And Function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
52. Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Et Al. Microrna-204-3p Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Cytokines In Familial Mediterranean Fever Via The Phosphoinositide 3-Kinase  $\Gamma$  Pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(4):718-26.
53. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, 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. *J Rheumatol*. 2004;31(6):1139-42.
54. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, Et Al. Identification Of MEFV-Independent Modifying Genetic Factors For Familial Mediterranean Fever. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1136-43.
55. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, Et Al. Hematopoietic-Specific Expression Of MEFV, The Gene Mutated In Familial Mediterranean Fever, And Subcellular Localization Of Its Corresponding Protein, Pyrin. *Blood*. 2000;95(4):1451-5.
56. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN Connection: Novel Players In Innate Immunity And Inflammation. *J Exp Med*. 2004;200(5):551-8.

57. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean Fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):523-9.
58. Drenth J, Meer J. The Inflammasome — A Linebacker Of Innate Defense. *The New England Journal Of Medicine*. 2006;355:730-2.
59. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, Et Al. Innate Immune Sensing Of Bacterial Modifications Of Rho Gtpases By The Pyrin Inflammasome. *Nature*. 2014;513(7517):237-41.
60. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin Inflammasome Activation And Rhoa Signaling In The Autoinflammatory Diseases FMF And HIDS. *Nature Immunology*. 2016;17(8):914-21.
61. Zheng Z, Li G. Mechanisms And Therapeutic Regulation Of Pyroptosis In Inflammatory Diseases And Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
62. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean Fever: Current Perspectives. *J Inflamm Res*. 2016;9:13-20.
63. Gohar F, Orak B, Kallinich T, Jeske M, Lieber M, Von Bernuth H, Et Al. Correlation Of Secretory Activity Of Neutrophils With Genotype In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):3010-22.
64. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances In The Understanding Of Familial Mediterranean Fever And Possibilities For Targeted Therapy. *British Journal Of Haematology*. 2009;146(5):467-78.
65. Chae J.J., Kastner D.L. (2015) Pathogenesis. In: Gattorno M. (Eds) *Familial Mediterranean Fever. Rare Diseases Of The Immune System, Vol 3*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-14615-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-14615-7_2)
66. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments In Pathogenesis And New Recommendations For Management. *Frontiers In Immunology*. 2017;8(253).
67. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, Et Al. Neutrophil Extracellular Traps Regulate IL-1 $\beta$ -Mediated Inflammation In Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):269-77.
68. Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, Kelly D, Ghazaryan KA, Aminov RI. Predominant Role Of Host Genetics In Controlling The Composition Of Gut Microbiota. 2008;3(8):E3064.
69. Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Abu Rabaiha Z, Tayeh M, Najib D. The Spectrum Of Familial Mediterranean Fever Gene Mutations In Arabs: Report Of A Large Series. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2005;34(6):813-8.
70. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A Survey Of 470 Cases And Review Of The Literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-53.
71. Inoue K, Torii K, Yoda A, Kadota K, Nakamichi S, Obata Y, Et Al. Familial Mediterranean Fever With Onset At 66 Years Of Age. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51:2649-53.

72. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The Prodrome: A Prominent Yet Overlooked Pre-Attack Manifestation Of Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1089-92.
73. Ben-Chetrit E. Clinical Manifestations And Diagnosis Of Familial Mediterranean Fever. In: Monica Ramirez Curtis MG, Editor. Uptodate2020.
74. Eviatar T, Zaks N, Kukuy OL, Livneh A, Lidar M. PW01-010 – The Effect Of Pregnancy On Disease Course In FMF. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2013;11(Suppl 1):A63-A.
75. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Et Al. The Changing Face Of Familial Mediterranean Fever. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 1996;26(3):612-27.
76. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever In The World. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447-53.
77. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, Et Al. Familial Mediterranean Fever In Children Presenting With Attacks Of Fever Alone. *J Rheumatol*. 2010;37(4):865-9.
78. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-Phenotype Correlation In Japanese Patients With Familial Mediterranean Fever: Differences In Genotype And Clinical Features Between Japanese And Mediterranean Populations. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):439.
79. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean Fever: Different Faces Around The World. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):18-22.
80. Kasifoglu T, Ccedil, In, Cansu D, Ouml, Nd, Et Al. Frequency Of Abdominal Surgery In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Internal Medicine*. 2009;48(7):523-6.
81. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean Fever: Abdominal Imaging Findings In 139 Patients And Review Of The Literature. *Abdom Imaging*. 2000;25(3):297-300.
82. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal And Digestive System Associations Of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2594-604.
83. Lega JC, Khouatra C, Cottin V, Cordier JF. Isolated Recurrent Pleuritis Revealing Familial Mediterranean Fever In Adulthood. *Respiration*. 2010;79(6):508-10.
84. Siegal S. Familial Paroxysmal Polyserositis. Analysis Of Fifty Cases. *Am J Med*. 1964;36:893-918.
85. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Et Al. Familial Mediterranean Fever (FMF) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
86. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The Arthritis Of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;22(3):139-50.

87. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis As The Sole Episodic Manifestation Of Familial Mediterranean Fever. *The Journal Of Rheumatology*. 2005;32(5):859-62.
88. İnce E, Çakar N, Tekin M, Kendirli T, Özkaya N, Akar N, Et Al. Arthritis In Children With Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International*. 2002;21(6):213-7.
89. Uthman I. The Arthritis Of Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2278; Author Reply
90. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The Musculoskeletal Manifestations Of Familial Mediterranean Fever In Children Genetically Diagnosed With The Disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(6):1416-9.
91. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni J. Protracted Arthritis In Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology*. 1977;16(2):102-6.
92. Younes M, Kahn M-F, Meyer O. Hip Involvement In Patients With Familial Mediterranean Fever. A Review Of Ten Cases. *Joint Bone Spine*. 2002;69(6):560-5.
93. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DU, Korkmaz C. The Frequency Of Sacroiliitis In Familial Mediterranean Fever And The Role Of HLA-B27 And MEFV Mutations In The Development Of Sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):41-6.
94. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The Clinical Patterns Of Myalgia In Children With Familial Mediterranean Fever. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2000;30(2):138-43.
95. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic And Treatment Concerns In Familial Mediterranean Fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000;14(3):477-98.
96. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkok R, Gul A. Colchicine-Induced Myopathy In A Teenager With Familial Mediterranean Fever. *Annals Of Pharmacotherapy*. 2003;37(12):1821-4.
97. Kuncl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine Myopathy And Neuropathy. *N Engl J Med*. 1987;316(25):1562-8.
98. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yilmaz N. Familial Mediterranean Fever Protracted Febrile Myalgia In Children: Report Of Two Cases. *Rheumatol Int*. 2005;25(5):398-400.
99. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, Et Al. Protracted Febrile Myalgia In Children And Young Adults With Familial Mediterranean Fever: Analysis Of 15 Patients And Suggested Criteria For Working Diagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4 Suppl 45):S114-7.
100. Majeed HA, Rawashdeh M. The Clinical Patterns Of Arthritis In Children With Familial Mediterranean Fever. *QJM: An International Journal Of Medicine*. 1997;90(1):37-43.
101. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Bilen H. Familial Mediterranean Fever. *South Med J*. 2002;95(12):1400-3.

102. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted Febrile Myalgia In Patients With Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1708-9.
103. Kotevoglou N, Sahin F, Ozkiris SO, Bankaoglu M, Sakiz D, Kuran B. Protracted Febrile Myalgia Of Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4 Suppl 34):S69-70.
104. Yıldırım DG, Bakkaloglu SA, Buyan N. Protracted Febrile Myalgia As A Challenging Manifestation Of Familial Mediterranean Fever: Case-Based Review. *Rheumatology International.* 2019;39(1):147-52.
105. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks Of Pericarditis As A Manifestation Of Familial Mediterranean Fever (FMF). *QJM: An International Journal Of Medicine.* 1997;90(10):643-7.
106. Erken E, Erken E. Cardiac Disease In Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International.* 2018;38(1):51-8.
107. Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac Manifestations Of Familial Mediterranean Fever. *Avicenna Journal Of Medicine.* 2017;7(4):158-63.
108. Ambartsymian SV. Morphological Aspects Of The Familial Mediterranean Fever. *Georgian Med News.* 2012(204):59-62.
109. Ambartsymian SV. Myocardial Infarction In Patients With Familial Mediterranean Fever And Cardiac Lesions. *Georgian Med News.* 2012(204):62-6.
110. Nussinovitch U, Livneh A, Volovitz B, Nussinovitch M, Ben-Zvi I, Lidar M, Et Al. Normal QT Dispersion In Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Clinical Rheumatology.* 2012;31(7):1093-6.
111. Sargsyan A, Narimanyan M. Pulmonary Hypertension In Familial Mediterranean Fever: Consequence Or Coincidence? *Pediatric Rheumatology.* 2015;13:O41.
112. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, Et Al. Erysipelas-Like Erythema Of Familial Mediterranean Fever: Clinicopathologic Correlation. *Journal Of The American Academy Of Dermatology.* 2000;42(5):791-5.
113. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, Et Al. A Diagnostic Score For Molecular Analysis Of Hereditary Autoinflammatory Syndromes With Periodic Fever In Children. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1823-32.
114. Drenth JP, Van Der Meer JW. Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1748-57.
115. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, Et Al. Erysipelas-Like Erythema As The Presenting Feature Of Familial Mediterranean Fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(7):912-5.
116. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The Cutaneous Manifestations In Children With Familial Mediterranean Fever (Recurrent Hereditary Polyserositis). A Six-Year Study. *Q J Med.* 1990;75(278):607-16.

117. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute Scrotal Pain Complicating Familial Mediterranean Fever In Children. *Br J Surg.* 1994;81(6):894-6.
118. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is Recurrent Aseptic Meningitis A Manifestation Of Familial Mediterranean Fever? A Systematic Review. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3 Suppl 77):127-32.
119. Akman-Demir G, Gul A, Gurol E, Ozdogan H, Bahar S, Oge AE, Et Al. Inflammatory/Demyelinating Central Nervous System Involvement In Familial Mediterranean Fever (FMF): Coincidence Or Association? *Journal Of Neurology.* 2006;253(7):928-34.
120. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM, Et Al. Familial Mediterranean Fever And Central Nervous System Involvement. *Medicine.* 2010;89(2):75-84.
121. Yahalom G, Kivity S, Lidar M, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D, Flechter S, Et Al. Familial Mediterranean Fever (FMF) And Multiple Sclerosis: An Association Study In One Of The World's Largest FMF Cohorts. *Eur J Neurol.* 2011;18(9):1146-50.
122. Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-Thrombocytopenic Purpura In Familial Mediterranean Fever-Comorbidity With Henoch-Schönlein Purpura Or An Additional Rare Manifestation Of Familial Mediterranean Fever? *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(7):1153-8.
123. Aksu K, Keser G. Coexistence Of Vasculitides With Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International.* 2011;31(10):1263-74.
124. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, Et Al. Polyarteritis Nodosa In Patients With Familial Mediterranean Fever (FMF): A Concomitant Disease Or A Feature Of FMF? *Seminars In Arthritis And Rheumatism.* 2001;30(4):281-7.
125. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence And Significance Of Mutations In The Familial Mediterranean Fever Gene In Henoch-Schönlein Purpura. *The Journal Of Pediatrics.* 2003;143(5):658-61.
126. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calişkan S, Tuzuner N, Et Al. Vasculitis In Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol.* 1997;24(2):323-7.
127. Güler T, Garip Y, Dörtbaş F, Karcı AA, Çifçi N. Coexistence Of Familial Mediterranean Fever And Behçet's Disease: A Case Report. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2017;63(2):174-7.
128. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's Disease In Familial Mediterranean Fever: Characterization Of The Association Between The Two Diseases. *Seminars In Arthritis And Rheumatism.* 2000;29(5):286-95.
129. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, Et Al. The Prevalence Of Behçet's Syndrome In A Rural Area In Northern Turkey. *J Rheumatol.* 1988;15(5):820-2.
130. Sarıkaya S. Spondylitis And Arthritis In Familial Mediterranean Fever. *Turkish Journal Of Rheumatology.* 2013:241-7.

131. Merashli M, Noureldine MHA, Tfayli Y, Jawad A, Uthman I. Ankylosing Spondylitis Among Familial Mediterranean Fever Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(2):148-54.
132. Van Der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary Periodic Fever And Reactive Amyloidosis. *Clin Exp Med*. 2005;5(3):87-98.
133. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis In Familial Mediterranean Fever. An Independent Genetically Determined Character. *Arch Intern Med*. 1961;107:539-50.
134. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean Fever: New Phenotypes. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12(1):31-7.
135. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, 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):268-97.
136. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, Et Al. Amyloidosis In Familial Mediterranean Fever Patients: Correlation With MEFV Genotype And SAA1 And MICA Polymorphisms Effects. *BMC Med Genet*. 2004;5:4.
137. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The Role Of Amyloidosis In Familial Mediterranean Fever. A Population Study. *Isr J Med Sci*. 1968;4(5):995-9.
138. Familial Mediterranean Fever (FMF) In Turkey: Results Of A Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
139. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Et Al. Amyloidosis And Its Related Factors In Turkish Patients With Familial Mediterranean Fever: A Multicentre Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):741-5.
140. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, Et Al. Country As The Primary Risk Factor For Renal Amyloidosis In Familial Mediterranean Fever. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(5):1706-12.
141. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever In Armenians. Analysis Of 100 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Nov;53(6):453-62. Doi: 10.1097/00005792-197411000-00005. PMID: 4437392.
142. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever: A Survey Of 470 Cases And Review Of The Literature. *The American Journal Of Medicine*. 1967;43(2):227-53.
143. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal Adhesions And Intestinal Obstructions In Patients With Familial Mediterranean Fever—Are They More Frequent? *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2007;36(5):316-21.
144. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction Of Peritoneal Adhesion Formation By Colchicine: A Comparative Study In The Rat. *Fertility And Sterility*. 1983;40(3):369-72.

145. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute Phase Response In Familial Mediterranean Fever. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2002;61(1):79.
146. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Et Al. Clinical And Subclinical Inflammation In Patients With Familial Mediterranean Fever And In Heterozygous Carriers Of MEFV Mutations. *Rheumatology*. 2006;45(6):746-50.
147. Karatay S, Yildirim K, Uyanik A, Uzkeser H, Kiziltunc A, Ugur M, Et Al. Increased Serum Concentrations Of Homocysteine And Lipoprotein (A) In Familial Mediterranean Fever. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(1):10-4.
148. Bhatt H CMUD. Familial Mediterranean Fever. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560754/>: In: Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2020 Jan-; 2020.
149. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, Et Al. Role Of A-SAA In Monitoring Subclinical Inflammation And In Colchicine Dosage In Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-14.
150. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute Phase Response And Evolution Of Familial Mediter Ranean Fever. *The Lancet*. 1999;353(9162):1415.
151. Korkmaz C, Kaşifoğlu T. Changes In The Liver Function Tests During The Attacks Of Familial Mediterranean Fever. *Rheumatology International*. 2007;27(4):395-8.
152. Babior BM, Matzner Y. The Familial Mediterranean Fever Gene--Cloned At Last. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1548-9.
153. Karacan İ, Uğurlu S, Tolun A, Tahir Turanlı E, Ozdoğan H. Other Autoinflammatory Disease Genes In An FMF-Prevalent Population: A Homozygous MVK Mutation And A Novel Heterozygous TNFRSF1A Mutation In Two Different Turkish Families With Clinical FMF. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108(6):75-81.
154. Pras M. Familial Mediterranean Fever: From The Clinical Syndrome To The Cloning Of The Pysin Gene: Editorial Review. *Scandinavian Journal Of Rheumatology*. 1998;27(2):92-7.
155. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdoğan H, Et Al. Development And Initial Validation Of International Severity Scoring System For Familial Mediterranean Fever (ISSF). *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2016;75.
156. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, Pras M, Et Al. Clinical Differences Between North African And Iraqi Jews With Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):216-9.
157. Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, Singh HK, Wong K, Mcdermott EM, Et Al. The TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Emerging Concepts Of An Autoinflammatory Disorder. *Medicine*. 2002;81(5):349-68.

158. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, Et Al. Mevalonate Kinase Deficiency: A Survey Of 50 Patients. *Pediatrics*. 2011;128(1):E152-E9.
159. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Et Al. Use Of Canakinumab In The Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *New England Journal Of Medicine*. 2009;360(23):2416-25.
160. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An Update On Autoinflammatory Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2014;21(3):261-9.
161. Johnson M. Neoplastic Fever. *Palliative Medicine*. 1996;10(3):217-24.
162. Kurzrock R. Cytokine Deregulation In Cancer. *Biomed Pharmacother*. 2001;55(9-10):543-7.
163. Baresic M, Karanovic B, Coen Herak D, Kozmar A, Anic B. Misleading Symptoms Of Hereditary Angioedema Type II Mimicking Familial Mediterranean Fever. *Acta Reumatol Port*. 2020;45(2):143-6.
164. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: Clinical, Molecular And Management Advancements. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-24.
165. Ben-Chetrit E. Management Of Familial Mediterranean Fever. In: Monica Ramirez Curtis MG, Editor. Uptodate. [https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/management-of-familial-mediterranean-fever?source=see_link)2020.
166. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic Colchicine Therapy In Familial Mediterranean Fever. A Controlled, Double-Blind Study. *Ann Intern Med*. 1974;81(6):792-4.
167. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine Therapy For Familial Mediterranean Fever. A Double-Blind Trial. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934-7.
168. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Et Al. A Controlled Trial Of Colchicine In Preventing Attacks Of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):932-4.
169. Goldfinger SE. Colchicine For Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
170. Wright DG, Wolff SM, Fauci AS, Alling DW. Efficacy Of Intermittent Colchicine Therapy In Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med*. 1977;86(2):162-5.
171. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amslem S, Jéru I. Familial Mediterranean Fever In Heterozygotes: Are We Able To Accurately Diagnose The Disease In Very Young Children? *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1654-62.
172. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-Free Remission In Familial Mediterranean Fever: Featuring A Unique Subset Of The Disease-A Case Control Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:3.

173. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Et Al. EULAR Recommendations For The Management Of Familial Mediterranean Fever. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2016;75(4):644-51.
174. Polat A, Acikel C, Sozeri B, Dursun I, Kasapcopur O, Gulez N, Et Al. Comparison Of The Efficacy Of Once- And Twice-Daily Colchicine Dosage In Pediatric Patients With Familial Mediterranean Fever--A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:85.
175. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update On Mechanisms Of Action And Therapeutic Uses. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2015;45(3):341-50.
176. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2009;38(6):411-9.
177. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine Treatment Of AA Amyloidosis Of Familial Mediterranean Fever. An Analysis Of Factors Affecting Outcome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(12):1804-11.
178. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal Of The Nephrotic Syndrome By Colchicine In Amyloidosis Of Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med*. 1992;116(5):426.
179. Meinzer U, Quartier P, Alexandra J-F, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 Targeting Drugs In Familial Mediterranean Fever: A Case Series And A Review Of The Literature. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2011;41(2):265-71.
180. Erken E, Ozer HTE, Bozkurt B, Gunesacar R, Erken EG, Dinkci S. Early Suppression Of Familial Mediterranean Fever Attacks By Single Medium Dose Methyl-Prednisolone Infusion. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):370-2.
181. Özen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-Interleukin 1 Treatment For Patients With Familial Mediterranean Fever Resistant To Colchicine: Table 1. *The Journal Of Rheumatology*. 2011;38(3):516-8.
182. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative Spondyloarthritis In Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;27(2):67-72.
183. Sakallioğlu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept In The Treatment Of Arthritis In A Patient With Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):435-7.
184. Rom E, Amariyo G, Levinski Y, Bilavsky E, Goldberg O, Amir J, Et Al. Protracted Febrile Myalgia Syndrome Treated With Pulse Of Corticosteroids. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*. 2018;47(6):897-9.
185. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-Lymphocyte Ratio As A Prognostic Factor In Colorectal Cancer. *Journal Of Surgical Oncology*. 2005;91(3):181-4.
186. Kucuk A, Erol MF, Senel S, Eroler E, Yumun HA, Uslu AU, Et Al. The Role Of Neutrophil Lymphocyte Ratio To Leverage The Differential Diagnosis Of

- Familial Mediterranean Fever Attack And Acute Appendicitis. *The Korean Journal Of Internal Medicine*. 2016;31(2):386-91.
187. Zahorec R. Ratio Of Neutrophil To Lymphocyte Counts--Rapid And Simple Parameter Of Systemic Inflammation And Stress In Critically Ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
  188. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, Mcmillan DC, Clarke SJ. The Systemic Inflammation-Based Neutrophil–Lymphocyte Ratio: Experience In Patients With Cancer. *Critical Reviews In Oncology/Hematology*. 2013;88(1):218-30.
  189. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil Lymphocyte Ratio As A Predictor Of Stroke. *Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(7):1169-74.
  190. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil Lymphocyte Ratio As A Measure Of Systemic Inflammation In Prevalent Chronic Diseases In Asian Population. *International Archives Of Medicine*. 2012;5(1):2.
  191. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, Et Al. The Relation Between Atherosclerosis And The Neutrophil–Lymphocyte Ratio. *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(5):405-11.
  192. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Predicts Acute Appendicitis And Distinguishes Between Complicated And Uncomplicated Appendicitis: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Am J Surg*. 2020;219(1):154-63.
  193. Yüksel M, Yıldız A, Oylumlu M, Akyüz A, Aydın M, Kaya H, Et Al. The Association Between Platelet/Lymphocyte Ratio And Coronary Artery Disease Severity. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(8):640-7.
  194. Ye G-L, Chen Q, Chen X, Liu Y-Y, Yin T-T, Meng Q-H, Et Al. The Prognostic Role Of Platelet-To-Lymphocyte Ratio In Patients With Acute Heart Failure: A Cohort Study. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
  195. Feng J-F, Huang Y, Chen Q-X. Preoperative Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) Is Superior To Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) As A Predictive Factor In Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *World Journal Of Surgical Oncology*. 2014;12(1):58.
  196. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative Platelet Lymphocyte Ratio As An Independent Prognostic Marker In Ovarian Cancer. *Clinical And Translational Oncology*. 2011;13(7):499-503.
  197. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, Et Al. Utility Of Pre-Treatment Neutrophil–Lymphocyte Ratio And Platelet–Lymphocyte Ratio As Prognostic Factors In Breast Cancer. *British Journal Of Cancer*. 2015;113(1):150-8.
  198. Azab B, Shah N, Akerman M, Mcginn JT. Value Of Platelet/Lymphocyte Ratio As A Predictor Of All-Cause Mortality After Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal Of Thrombosis And Thrombolysis*. 2012;34(3):326-34.

199. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, Et Al. Platelet-To-Lymphocyte Ratio Better Predicts Inflammation Than Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio In End-Stage Renal Disease Patients. *Hemodial Int*. 2013;17(3):391-6.
200. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet Distribution Width: A Simple, Practical And Specific Marker Of Activation Of Coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28-32.
201. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean Platelet Volume In Type 2 Diabetic Patients. *Journal Of Diabetes And Its Complications*. 2004;18(3):173-6.
202. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Et Al. Mean Platelet Volume As A Predictor Of Cardiovascular Risk: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.
203. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, Mcevoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean Platelet Volume And Coronary Artery Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2014;175(3):433-40.
204. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Et Al. Mean Platelet Volume: A Useful Marker Of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):776-81.
205. Milovanovic M, Nilsson E, Järemo P. Relationships Between Platelets And Inflammatory Markers In Rheumatoid Arthritis. *Clin Chim Acta*. 2004;343(1-2):237-40.
206. Türkcü FM, Cingü AK, Yüksel H, Cınar Y, Akkurt M, Sahin M, Et Al. Mean Platelet Volume In Ocular Behçet's Disease. *Scientificworldjournal*. 2013;2013:215912.
207. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Et Al. Mean Platelet Volume (MPV) As An Inflammatory Marker In Ankylosing Spondylitis And Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
208. Onsrud M, Thorsby E. Influence Of In Vivo Hydrocortisone On Some Human Blood Lymphocyte Subpopulations. I. Effect On Natural Killer Cell Activity. *Scand J Immunol*. 1981;13(6):573-9.
209. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology And Treatment Of Sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138-50.
210. Ethier J-L, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic Role Of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio In Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):2.
211. Hasegawa T, Iga T, Takeda D, Amano R, Saito I, Kakei Y, Et Al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Associated With Poor Prognosis In Oral Cancer: A Retrospective Study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):568.
212. Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S, Yamamoto M. The Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Short-Term And Long-Term Outcomes In Gastric Cancer Patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(5):607-12.

213. Zhou Y, Wei Q, Fan J, Cheng S, Ding W, Hua Z. Prognostic Role Of The Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio In Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis Containing 8252 Patients. *Clin Chim Acta*. 2018;479:181-9.
214. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, Et Al. Prognostic Value Of The Neutrophil To Lymphocyte Ratio In Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):524-30.
215. Templeton AJ, Mcnamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Et Al. Prognostic Role Of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio In Solid Tumors: A Systematic Review And Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):Dju124.
216. Im SI, Shin SY, Na JO, Kim YH, Choi CU, Kim SH, Et Al. Usefulness Of Neutrophil/Lymphocyte Ratio In Predicting Early Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation In Patients With Atrial Fibrillation. *International Journal Of Cardiology*. 2013;168(4):4398-400.
217. Ayça B, Akın F, Celik O, Sahin I, Yildiz SS, Avci II, Et Al. Neutrophil To Lymphocyte Ratio Is Related To Stent Thrombosis And High Mortality In Patients With Acute Myocardial Infarction. *Angiology*. 2015;66(6):545-52.
218. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, Et Al. Utility Of The Neutrophil To Lymphocyte Ratio In Predicting Long-Term Outcomes In Acute Decompensated Heart Failure. *American Journal Of Cardiology*. 2011;107(3):433-8.
219. Baysal E, Burak C, Cay S, Aksu T, Altıntaş B, Yaylak B, Et Al. The Neutrophil To Lymphocyte Ratio Is Associated With Severity Of Rheumatic Mitral Valve Stenosis. *J Blood Med*. 2015;6:151-6.
220. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment Of Neutrophil To Lymphocyte Ratio And Mean Platelet Volume In Pediatric Familial Mediterranean Fever Patients. *J Res Med Sci*. 2017;22:35-.
221. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydın B, Senel S, Sancakdar E, Et Al. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Associated With Subclinical Inflammation And Amyloidosis In Patients With Familial Mediterranean Fever? *Biomed Research International*. 2013;2013:185317-.
222. Celikbilek M, Dogan S, Akyol L, Borekci E, Zararsiz G, Kozan M, Et Al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*. 2015;29(1):80-3.
223. Duksal F, Alaygut D, Güven AS, Ekici M, Oflaz MB, Tuncer R, Et Al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio In Children With Familial Mediterranean Fever: Original Article. *European Journal Of Rheumatology*. 2015;2(1):20-3.
224. Duksal Fv. Ailevi Akdeniz Ateşli Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacmi Ve Trombosit Dağılım Genişliğinin Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri Dergisi*. 2020;18(2):208-19.
225. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, Et Al. Simple Markers For Subclinical Inflammation In Patients With Familial Mediterranean Fever. *Medical Science Monitor : International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research*. 2015;21:298-303.

226. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Et Al. As A New Inflammatory Marker For Familial Mediterranean Fever: Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio. *Inflammation*. 2013;36(6):1357-62.
227. Uluca Ü, Ece A, Şen V, Karabel D, Yel S, Güneş A, Et Al. Usefulness Of Mean Platelet Volume And Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio For Evaluation Of Children With Familial Mediterranean Fever. *Medical Science Monitor : International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research*. 2014;20:1578-82.
228. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-To-Lymphocyte Ratio As An Inflammatory Marker In Rheumatic Diseases. *Annals Of Laboratory Medicine*. 2019;39(4):345.
229. Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, Silay S, Demiralp I, Calkan E, Et Al. Can Mean Platelet Volume, Neutrophil-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte, Platelet-To-Lymphocyte Ratios Be Favourable Predictors For The Differential Diagnosis Of Appendicitis. *Journal Of The Pakistan Medical Association*. 2019;69(5):647-53.
230. Taşoğlu Ö, Şahin A, Karataş G, Koyuncu E, Taşoğlu İ, Tecimel O, Et Al. Blood Mean Platelet Volume And Platelet Lymphocyte Ratio As New Predictors Of Hip Osteoarthritis Severity. *Medicine*. 2017;96(6).
231. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, Et Al. Neutrophil To Lymphocyte Ratio (NLR) And Platelet To Lymphocyte Ratio (PLR) Were Useful Markers In Assessment Of Inflammatory Response And Disease Activity In SLE Patients. *Modern Rheumatology*. 2016;26(3):372-6.
232. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio (NLR) And Platelet-To-Lymphocyte Ratio (PLR) Were Associated With Disease Activity In Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *International Immunopharmacology*. 2016;36:94-9.
233. İlgün E, Akyürek Ö, Kalkan AO, Demir F, Demirayak M, Bilgi M. Neutrophil/Lymphocyte Ratio And Platelet/Lymphocyte Ratio In Fibromyalgia. *Eur J Gen Med*. 2016;13(2):100-4.
234. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio And Platelet-Lymphocyte Ratio As Useful Predictive Markers Of Prediabetes And Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11:S127-S31.
235. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation Of Hematological Parameters In Children With FMF. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):701-7.
236. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does Mean Platelet Volume Influence The Attack Or Attack-Free Period In The Patients With Familial Mediterranean Fever? *Platelets*. 2013;24(4):320-3.
237. Bakan A, Oral A, Alışır Ecder S, Şaşak Kuzgun G, Elçioglu ÖC, Demirci R, Et Al. Assessment Of Mean Platelet Volume In Patients With AA Amyloidosis And AA Amyloidosis Secondary To Familial Mediterranean Fever: A Retrospective

Chart - Review Study. Medical Science Monitor : International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research. 2019;25:3854-9.

238. Üstün N UA, Çelik T, Yula E, Turhanoğlu AD. Mean Platelet Volume In Children With Familial Mediterranean Fever And The Relationship With Attack Status, Colchicine Treatment And Gene Mutation. Eur J Gen Med. 2014;11(3):169-73.
239. Makay B, Türkyılmaz Z, Unsal E. Mean Platelet Volume In Children With Familial Mediterranean Fever. Clin Rheumatol. 2009;28(8):975-8.
240. Ünal K, Erdogan S, Yılmaz F, Sezer S. The Relationship Of Mean Platelet Volume Levels With MEFV And HLA-B27 Gene Analysis. 2016;8:2016.
241. Yildirim Cetin G, Gul O, Kesici-Metin F, Gokalp İ, Sayarlioglu M. Evaluation Of The Mean Platelet Volume And Red Cell Distribution Width In FMF: Are They Related To Subclinical Inflammation Or Not? International Journal Of Chronic Diseases. 2014;2014:127426.
242. Tanju C, Ekrem G, Berksoy Emel A, Nur A. Mean Platelet Volume As A Negative Marker Of Inflammation In Children With Rotavirus Gastroenteritis. Iran J Pediatr. 2014;24(5):617-22.
243. Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean Platelet Volume And B-Thromboglobulin Levels In Familial Mediterranean Fever: Effect Of Colchicine Use? European Journal Of Internal Medicine. 2012;23(7):661-4.
244. Anil M, Anil A, Ertaner D, Bal A, Yavascan O, Aksu N, Et Al. The Effect Of M694V Mutation On Clinical Presentation And Acute Phase Response In Children With Familial Mediterranean Fever: Single Center Experience In Western Turkey. Turkiye Klinikleri Journal Of Medical Sciences. 2011;31:1410-7.