



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNE EŞLİK EDEN İNFLAMATUAR  
HASTALIKLAR VE HASTALIK AĞIRLIK SKORUNA  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yunus Emre İnce**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2020**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNE EŞLİK EDEN İNFLAMATUAR  
HASTALIKLAR VE HASTALIK AĞIRLIK SKORUNA  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yunus Emre İnce  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Banu Çelikel Acar**

**ANKARA/2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez hazırlığı sürecinde engin bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, hekimlik sanatıyla meslek hayatımda yeni ufuklar açan, anlayışı ve sabrı ile her zaman kolaylaştıran ve motive eden, öğrencisi olmaktan onur duyduğum hocam, değerli bilim insanı Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR'a,

Uzmanlık eğitimimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez hazırlık aşamasına beraber başladığım kıymetli abim Uz. Dr. Cüneyt KARAGÖL'e,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım değerli hocalarım, uzman abi ve ablalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımı beraber geçirmekten mutluluk duyduğum, değerli meslektaşlarım Dr. Metin YİĞİT, Dr. Harun SİVLİM ve Dr. Hüseyin ÖZLÜ'ye,

Fedakarlıkları ve rehberlikleriyle yolumu aydınlatan, okumayı ve fikir üretmeyi öğreten, evlatları olmakla gurur duyduğum annem Ayşe İNCE ve babam Kasım İNCE'ye, güç ve gurur kaynağım kardeşlerim Osman Batur İNCE ve Orhan Giray İNCE'ye,

Hayatıma girdiği günden bu yana sevgisi ve desteği ile her an yanımda olan, zor zamanlarımda ferahlık ve umut kaynağım sevgili eşim Dr. Nilüfer İNCE'ye

*sonsuz teşekkürler...*

Dr. Yunus Emre İNCE

Kasım 2020/Ankara

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
TABLolar DİZİNİ .....	İV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR .....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	3
2.2. TARİHÇE.....	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ .....	4
2.4. GENETİK.....	4
2.5. PATOGENEZ.....	4
2.6. KLİNİK .....	5
2.6.1. Ateş .....	6
2.6.2. Karın ağrısı.....	6
2.6.3. Eklem Tutulumu .....	7
2.6.4. Göğüs Ağrısı .....	7
2.6.5. Cilt Bulguları.....	8
2.6.6. Kas Tutulumu.....	8
2.6.7. Uzamış Febril Miyalji .....	8
2.6.8. Nörolojik Bulgular .....	9
2.6.9. Amiloidoz.....	9
2.6.10. Vaskülitler .....	9
2.6.11. Splenomegali, Hepatomegali .....	10
2.6.12. Diğer Bulgular.....	10
2.7. LABORATUVAR .....	11
2.8. TANI.....	11
2.9. HASTALIK AĞIRLIK SKORLAMASI .....	13
2.10. AYIRICI TANI .....	13
2.11. TEDAVİ.....	14

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
4. BULGULAR .....	20
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ .....	20
4.2 HASTALARIN MUTASYON ÖZELLİKLERİ .....	21
4.3 HASTALIK AĞIRLIK SKORU VE ŞİDDETİ .....	22
4.4 KOLŞİSİN YANITI VE DİRENCİ .....	23
4.4.1 Biyolojik Ajan Kullanımı ve Atak Dışı Dönemdeki Akut Faz Reaktanları İlişkisi .....	23
4.5 EŞLİK EDEN İNFLAMATUAR HASTALIKLAR VE DEĞİŞKENLERİN ANALİZİ .....	24
4.5.1 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Tanı Yaşı İlişkisi .....	26
4.5.2 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Mutasyon Gruplarının İlişkisi .....	26
4.5.3 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Hastalık Ağırlık Skoru İlişkisi .....	27
4.5.4 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Ataksız Dönem Akut Faz Reaktanları İlişkisi .....	28
4.5.5 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Kolşisin ve Biyolojik Ajan Kullanımı İlişkisi .....	29
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇLAR .....	42
7. KAYNAKLAR .....	44
8. EKLER .....	54
EK.1 ETİK KURUL ONAY FORMU .....	54
ÖZGEÇMİŞ .....	57

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tel-Hashomer tanı kriterleri .....	12
Tablo 2. Yalçınkaya Kriterleri (2009).....	12
Tablo 3. Pras Hastalık Ağırlık Skorlaması (Pediatrik yaş grubu için modifiye edilmiş şekliyle).....	19
Tablo 4. Hastaların Demografik Özellikleri.....	20
Tablo 5. Mutasyon varlığı.....	21
Tablo 6. Hastalık ağırlık şiddeti dağılımı.....	22
Tablo 7. Hastaların tanı yaşı ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi .....	22
Tablo 8. Biyolojik ajan kullanımı ve dağılımı .....	23
Tablo 9. Biyolojik ajan kullanımı ile atak dışı dönemdeki ESH ilişkisi.....	24
Tablo 10. Biyolojik ajan kullanımı ile atak dışı dönemdeki CRP ilişkisi.....	24
Tablo 11. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı .....	25
Tablo 12. Eşlik eden inflamatuvar hastalıkların dağılımı .....	25
Tablo 13. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile tanı yaşı ilişkisi .....	26
Tablo 14. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile mutasyon gruplarının ilişkisi .....	27
Tablo 15. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile hastalık ağırlık skoru ilişkisi.....	27
Tablo 16. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi .....	28
Tablo 17. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile ESH düzeyleri arasındaki ilişki ...	29
Tablo 18. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki ...	29
Tablo 19. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile kolşisin dozu ilişkisi .....	30
Tablo 20. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile biyolojik ajan kullanımı ilişkisi ...	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ailevi Akdeniz ateşi patogenezinde NLRP3 aktivasyonu ile IL-1beta üretimi	5
Şekil 2. Kolşisin, Anti IL-1 tedaviler ve TNF- $\alpha$ antagonistlerinin etki mekanizmaları	17
Şekil 3. Anti IL-6 (Tocilizumab) etki mekanizması .....	17
Şekil 4. Mutasyon gruplarının dağılımı .....	21
Şekil 5. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi .....	28



## KISALTMALAR

**AAA:** Ailevi Akdeniz ateşi

**AFR:** Akut faz reaktanı

**ARA:** Akut romatizmal ateş

**Ark:** Arkadařları

**ASC:** Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD

**CH:** Crohn hastalığı

**CRP:** C- reaktif protein

**ELE:** Erizipel benzeri eritem (Erysipelas like erythema)

**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**İBH:** İnflamatuvar barsak hastalıkları

**IL:** İnterlökin

**IL-1Ra:** IL-1 reseptör antagonisti

**JİA:** Jüvenil idiopatik artrit

**MEFV:** Mutation of familial Mediterranean fever

**NALP-3:** NACHT, LRR and PYD Domains-Containing Protein-3

**NLRP3:** NLR Family Pyrin Domain Containing 3

**NSAİİ:** Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

**ON:** Optik nörit

**PAN:** Poliarteritis nodosa

**PFAPA:** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromu

**PRINTO:** Pediyatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu

**SAA:** Serum amiloid A

**SLE:** Sistemik lupus eritamosus

**SUAM:** Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi

**TNF:** Tümör nekrozis faktör

**UFM:** Uzamış febril myalji

**ÜK:** Ülseratif kolit

## ÖZET

### AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNE EŞLİK EDEN İNFLAMATUAR HASTALIKLAR VE HASTALIK AĞIRLIK SKORUNA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş ve Amaç:** Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), çocukluk döneminde en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Otozomal resesif kalıtım paternine sahiptir. Bazı inflamatuvar hastalıkların AAA'ya eşlik edebildiği bilinmektedir. Çalışmamızda AAA tanılı hastalarda eşlik eden inflamatuvar hastalıkların sıklığı araştırıldı. Hastaların mutasyonlarının, hastalık ağırlıklarının, kolşisin direnci olmasının eşlik eden inflamatuvar hastalık bulunması ile ilişkisi değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak 2015-31 Aralık 2018 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Romatoloji Kliniğinde, Yalçinkaya tanı kriterlerine göre ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan ve en az 6 ay takip edilen 349 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %45,8'inde hafif, %43,2'sinde orta ve %10,8'inde ağır hastalık mevcuttu. Hastalık şiddeti ağırlaştıkça ortalama tanı yaşının azaldığı görüldü. ( $p=0,01$ ). Hastaların %5,7'si kolşisine ek olarak biyolojik ajan kullanıyordu. Bu hastaların atak dışı dönemdeki ESH değerlerinin kullanmayan hastalara göre yüksek olduğu görüldü ( $p=0,01$ ). Çalışmaya dahil edilen hastaların %14,8'inde eşlik eden inflamatuvar bir hastalık tespit edildi (%5,7 IgA vaskülit, %3,7 sakroileit, %2,0 uzamış febril miyalji, %1,7 akut romatizmal ateş, %0,9 juvenil idiyopatik artrit, %0,6 poliarteritis nodosa, %0,9 inflamatuvar barsak hastalıkları, %0,3 Behçet hastalığı, %0,3 tekrarlayan optik nörit). AAA'ya eşlik eden birden fazla inflamatuvar hastalığın olduğu durumlar mevcuttu. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile mutasyon grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,51$ ). Hastalık ağırlık skoru eşlik eden inflamatuvar hastalığı olanlarda olmayanlara göre yüksek olduğu bulundu ( $p=0,04$ ). Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan hastalarda hastalık ağırlık skorunun daha yüksek olduğu ağır hastalık görülme oranının (%17,3) arttığı

görüldü ( $p=0,02$ ). Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan hastaların atak dışı dönemdeki eritrosit sedimentasyon hızlarının olmayan hastalara oranla yüksek olduğu görüldü ( $p=0,01$ ). Eşlik eden inflamatuvar hastalık olması ile hastaların ortalama kolşisin dozları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,31$ ) ancak biyolojik ajan kullanımının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0,04$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada eşlik eden inflamatuvar hastalıkların AAA hastalığı ağırlık skorunu yükselttiği, ağırlık şiddetini artırdığı ve bu hastalarda ataksız dönemdeki eritrosit sedimentasyon hızı değerlerinin yüksek seyrettiği, biyolojik ajan kullanımının arttığı gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, inflamatuvar hastalık, hastalık ağırlık skoru, biyolojik ajan

## ABSTRACT

### FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND ACCOMPANYING INFLAMMATORY DISEASES: EFFECTS ON THE DISEASE SEVERITY SCORE

**Introduction:** Familial Mediterranean fever (FMF) is the most common autoinflammatory disease during childhood. It is usually inherited in an autosomal recessive pattern. It is known that some inflammatory diseases can accompany FMF. In our study, the frequency of accompanying inflammatory diseases in patients with FMF was investigated. The relationship between the presence of accompanying inflammatory disease and the patients' mutations, disease severity, colchicine resistance were evaluated.

**Material and Method:** The medical records of 349 patients with FMF according to Yalçinkaya diagnostic criteria followed up for at least 6 months between 1 January 2015 and 31 December 2018, at the Pediatric Rheumatology Clinic of Health Sciences University Ankara Children's Hematology and Oncology Training and Research Hospital were retrospectively analyzed.

**Results:** Of the patients included in the study, 45.8% had mild, 43.2% moderate and 10.8% severe disease. The diagnosis age was lower as the disease severity became more severe ( $p = 0.01$ ). 5.7% of the patients were using biological agents in addition to colchicine. The erythrocyte sedimentation rates (ESR) values of these patients in the non-attack period were higher than those who did not use it ( $p = 0.01$ ). An accompanying inflammatory disease was detected in 14.8% of the patients (5.7% IgA vasculitis, 3.7% sacroiliitis, 2.0% prolonged febrile myalgia, 1.7% acute rheumatic fever, 0.9% juvenile idiopathic arthritis, 0.6% polyarteritis nodosa, 0.9% inflammatory bowel diseases, 0.3% Behçet's disease, 0.3% recurrent optic neuritis). Some patients had more than one inflammatory disease accompanying FMF. There was no significant relationship between the presence of accompanying inflammatory diseases and the mutation groups ( $p = 0.51$ ). The disease severity score was found to be higher in patients with an accompanying inflammatory disease than those without

( $p = 0.04$ ). It was observed that the frequency of severe disease (17.3%) was higher in patients with an accompanying inflammatory disease ( $p = 0.02$ ). It was observed that the ESR values of the patients with accompanying inflammatory diseases in the non-attack period were higher than the patients without ( $p = 0.01$ ). There was no significant relationship between the presence of an accompanying inflammatory disease and colchicine doses of the patients ( $p = 0.31$ ) but the use of biological agents was found to be significantly higher in the former group ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** Our results suggest that the patients having an accompanying inflammatory disease had higher FMF severity scores, the ESR values of these patients during the attack-free period are also higher compared to controls and the use of biological agents is more frequent in this group.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever, inflammatory disease, disease severity, biological agent

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), çocukluk döneminde en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Otozomal resesif kalıtım paternine sahiptir. Klinik bulguları arasında tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri döküntü (ELE) vardır (1).

Doğu Akdeniz coğrafyasında daha sık görülmekle birlikte farklı coğrafyalarda da bildirilmiştir. Özellikle Türk, Yahudi, Arap ve Ermeni toplumlarda görülür (2).

İnflamasyonun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinen pyrin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar ile hastalık ortaya çıkar (2). Pyrin proteininin apopitozdaki ve inflamatuvar süreçlerdeki rolü keşfedildikçe hastalık daha iyi anlaşılmaktadır. MEFV geninde AAA'ya neden olabilen 100'den fazla mutasyon bildirilmiştir ancak kliniğe yansımaları en belirgin olan mutasyonların M694V, M694I ve M680I olduğu bilinmektedir. Ülkemizde en sık görülen mutasyonlar ise M694V, M680I, V726A'dır (3,4).

Ailevi Akdeniz ateşinde tanı klinik bulgular ile konur. Aile öyküsü, mutasyon analizi tanı sürecinde yol gösterici ve destekleyicidir (5). Çocukluk yaş grubunda tanıda sensitivitesi ve spesifitesi diğer kriterlere kıyasla daha yüksek olan Yalçınkaya kriterleri kullanılmaktadır (6).

Ailevi Akdeniz ateşinin tedavisinde kolşisin ilk tercihtir. Tedavide hedef, atak sayısını ve sıklığını azaltmak, ataklar arası dönemde subklinik inflamasyonu engellemek ve amiloid birikiminin önüne geçmektir (7). Hastaların %5-10'u kolşisin tedavisine dirençlidir (8). İlk seçenek tedaviye dirençli hastalarda biyolojik ajanlar kullanılabilir (7).

Bazı inflamatuvar hastalıkların AAA'ya eşlik edebildiği bilinmektedir. Özellikle IgA vaskülit, sakroileit, juvenil idiyomatik artrit (JIA), poliarteritis nodosa (PAN), inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), uzamış febril myalji (UFM), akut

romatizmal ateş (ARA), Behçet hastalığı gibi hastalıklar AAA ile birlikte görülebilmektedir (9).

Ailevi Akdeniz ateşi hastaları klinik değerlendirmede Pras hastalık ağırlık skoruna göre hafif, orta ve ağır hastalık olarak gruplandırılabilir. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi doktora hem takip hem tedavi düzenlenmesinde yardımcı olur. Hastalık ağırlık skorunda hastalık başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit, ELE, amiloid olması ve kolşisin dozu sorgulanmaktadır (10).

Çalışmamızda, AAA tanılı hastalarda eşlik eden inflamatuvar hastalıkların sıklığı araştırıldı. Hastaların mutasyonlarının, hastalık ağırlıklarının, kolşisin direnci olmasının eşlik eden inflamatuvar hastalık bulunması ile ilişkisi değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), Doğu Akdeniz havzasındaki toplumlarda (Türk, Yahudi, Arap, Ermeni) sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır (11). Ülkemizde en sık görülen periyodik ateş sendromudur (3).

Hastalık, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş ve poliserözit (peritonit, plevrit, perikardit, sinovit) ataklarıyla karakterizedir. Ataklara akut faz reaktanlarında (AFR) artış eşlik eder (12).

Hastaların yaklaşık %90'ı ilk AAA atağını 20 yaşından önce, %60'ı ise ilk AAA atağını 10 yaşından önce geçirmektedir (13).

### 2.2. Tarihçe

Ailevi Akdeniz ateşi ilk kez, 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından aralıklı ateş ve karın ağrısı ile başvuran Yahudi bir kız çocuğu vaka raporu olarak yayınlanmışsa da AAA'nın ilk doğru tanımı 1945 yılında Siegal tarafından yapılmıştır (14,15). Reimann, "Aralıklı artralji, siklik nötropeni, benign paroksizmal peritonit ve periyodik ateşi kapsayan muhtemel bir sendrom" tanımını 1948 yılında yapmıştır (16). "Ailevi Akdeniz ateşi" tanımını ilk kez Heller ve Sohar, 1958 yılında kullanmıştır (17).

Hastalığın kalıtım paterni 1961'de yine Heller ve Sohar tarafından bulunmuştur (18). 1972 yılında kolşisin ile hastalığın kontrol altına alınabildiği görülmüştür (19). Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu gen olan MEFV, 1997 yılında tanımlanmıştır (20).

### **2.3. Epidemiyoloji**

Ailevi Akdeniz ateşi, Türk, Yahudi, Ermeni ve bazı Arap toplumlarında (Suriye, Ürdün, Lübnan) sık görülmektedir. Hastalık prevalansı Türklerde 1:1000, Yahudilerde -etnik kökene bağlı olmakla birlikte- yaklaşık 1:1000, Ermenilerde 1:500 ve Araplarda 1:2600'dir. Türkler ve Askenazi olmayan Yahudilerde taşıyıcılık oranı (1:5) nispeten daha yüksektir (3,4,21,22).

Yüksek prevalansı nedeniyle Doğu Akdeniz havzasında tanımlanan AAA, MEFV gen mutasyonunun tanımlanmasıyla farklı coğrafyalardan da bildirilmeye başlanmıştır. Eski ticaret yollarının ve son iki yüzyıldaki göçlerin bu konuda etkili olduğu düşünülmektedir (21).

### **2.4. Genetik**

Ailevi Akdeniz ateşine neden olan mutasyon, 10 eksondan oluşan ve 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV geninde meydana gelir. Bu gen 781 aminoasitten oluşan pyrin proteininin kodlanmasından sorumludur. Klinik önemi bilinen mutasyonların büyük çoğunluğu ekson 10 üzerinde yer almaktadır (4,11,23).

Semptomatik vakaların yaklaşık %75'inden 5 mutasyon sorumludur: M694V, M694I, M680I, V726A ve E148Q (23). M694V, ülkemizde en sık görülen mutasyondur (12). Klinik semptomlar ve hastalık şiddetiyle ilişkisi bulunmuştur. Özellikle homozigot mutasyonların ağır semptomlar ile birlikteliği bilinmektedir (3,4,24).

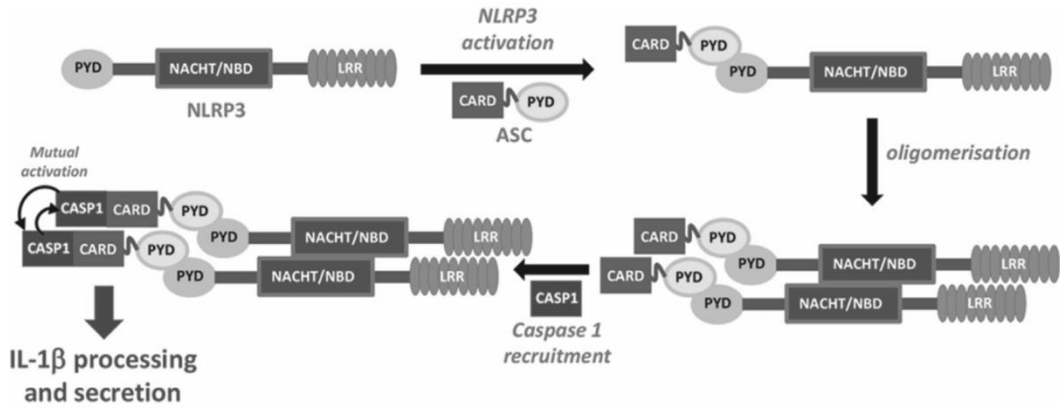
### **2.5. Patogenez**

Ailevi Akdeniz ateşinin patogenezinin aydınlatılmasında MEFV geninin keşfi önemli bir yer tutmaktadır. Pyrin proteininin IL-1 $\beta$  ilişkili inflamasyon ve apoptoz yolaklarında önemli bir işlevi olduğu bilinmektedir (24).

Pyrinin fonksiyonel 4 bölümü vardır. Bunlar, Amino (N) ucu PYRIN (PyD), B box zinc finger (BB-ZF), “Coiled coil” (CC) ve karboksil (C) ucu B30.2’dir (25). MEFV mutasyonları ile AAA’ya sebep olan bölümü B30.2’dir (26).

Pyrin proteini üzerinden aydınlatılmaya çalışılan patofizyolojide karşımıza iki önemli yapı çıkar. Bunlar ASC proteini ve NLRP3 (NLR Family Pyrin Domain Containing 3) inflamazomudur (Şekil 1). NLRP3, IL-1 $\beta$ ’nin aktive olmasını ve inflamasyonu sağlayan önemli bir inflamazomdur (27). ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD), pyrin ile konjüge olduktan sonra NLRP3 inflamazomu üzerinde negatif düzenleyici olarak etki gösterir (28). Bu etki inflamasyonun kontrol altında tutulmasını sağlar. Hastalık ilişkili mutasyonların bu negatif etkiyi azalttığı, NLRP3 inflamazomunun etkisini artırdığı ve buna bağlı olarak kaspaz-1 aktivasyonu, IL-1 $\beta$  seviyeleri ve hatalı makrofaj apoptozisinin arttığı görülmüştür (29–31).

Şekil 1. Ailevi Akdeniz ateşi patogenezinde NLRP3 aktivasyonu ile IL-1beta üretimi (31)



## 2.6. Klinik

Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayan ateş ve seröz zarlarda inflamasyon ile karakterize, ataklar ile seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır (12). Hastaların

yaklaşık %90'ı ilk AAA atağını 20 yaşından önce, %60'ı ise ilk AAA atağını 10 yaşından önce geçirmektedir (13).

Hastalıkta ataklar aniden ortaya çıkar, 6-96 saat devam eder ve spontan olarak geriler. Atakların nasıl başladığı net olarak bilinmemektedir. Stres ve enfeksiyon gibi faktörlerle tetiklendiği düşünülmektedir Hastalar iki atak arasında semptomsuzdur (2,5,32).

Eşlik edebilen karın ağrısına periton zarı inflamasyonu, göğüs ağrısına plevrit ve perikardit, eklem ağrısına sinovit ve artrit , skrotal ağrıya tunica vaginaliste inflamasyon ile gelişen orşit neden olmaktadır. Ayrıca UFM gibi kas tutulumları ve ELE gibi cilt tutulumları da eşlik edebilir (2).

Ailevi Akdeniz ateşi kliniği prezentasyona göre 2 fenotip göstermektedir. Fenotip 1, tekrarlayan ateş ve serözite ile karakterize, klasik AAA atağı ile başvuran hasta grubunu tanımlarken fenotip 2 ise AAA kliniği göstermeksizin amiloidoza bağlı nefropati ile başvuran hasta grubunu göstermektedir (33).

### **2.6.1. Ateş**

Ateş, ailevi Akdeniz ateşi ataklarının çoğunda görülür. 38-40 °C'ye kadar yükselebilir. 72-96 saate kadar uzasa da genelde 24 saat içinde spontan gerileme gösterir. Sıklıkla eşlik eden başka semptomlarla birlikte (8). Özellikle süt çocuklarında bazı durumlarda tek belirti olabilir (34).

### **2.6.2. Karın ağrısı**

Periton zarının steril inflamasyonuna bağlı gelişen karın ağrısı yaklaşık %95 oranında görülür. Batında lokalize ya da yaygın ağrıya neden olabilir (12). Genelde ateşten kısa bir süre önce başlar ve 24-48 saat sürer (8). Karın ağrısı şiddeti hastadan hastaya ve hatta ataktan atağa farklılık gösterebilir. Hastalar ateş ve şiddetli karın ağrısına eşlik eden lökositoz ve artmış AFR nedeniyle akut batın olarak

değerlendirilebilmekte ve bu durumda bazı hastalara laparotomi/appendektomi yapılabilmektedir (35).

Peritondaki inflamasyona bağlı olarak intestinal pasajın yavaşlaması ile çoğu hastada konstipasyon görülür ancak %10-20 hastada ishal görülmektedir (35,36).

### **2.6.3. Eklem Tutulumu**

Ailevi Akdeniz ateşinde ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen klinik bulgu eklem tutulumudur. Yaklaşık %75 olguda izlenir. Sefardik Yahudilerinde diğer toplumlara göre daha sık gözlenir. Travma ve uzun süreli egzersizler ile tetiklenebileceği gibi spontan da başlayabilir. %5 oranında uzamış artrit izlendiği ve nadiren seronegatif spondiloartropati gelişebildiği bildirilmiştir (12,37). Artrit tablosu 1 hafta içerisinde tamamen geriler. Sıklıkla alt ekstremitelerdeki büyük eklemlerde görülür ancak nadiren üst ekstremitelerde de görülebilir (2,8,37).

Artritte sinovyal sıvı sterildir. Sıvıdaki artmış lökosit sayısı dikkati çekmektedir. Çok yüksek lökosit sayılarında hastalar septik artrit tanısı alabilir. Artrit tablosu çoğunlukla sekelsiz olarak iyileşir. Tekrarlayan ataklarda da eklemlerde erozyon beklenmez (38). Yalnızca kalça artriti olan bazı hastalarda (%30) destrüksiyon geliştiği bildirilmiştir (37).

M694V, M694I veya M680I mutasyonu olan hastalarda eklem tutulumu daha ağır seyretmektedir (21).

### **2.6.4. Göğüs Ağrısı**

Plevral tutulum yaklaşık %40 hastada görülmektedir. Göğüs ağrısı tek taraflıdır, bazen sağ bazen de sol plevra tutulabilmektedir. Ağrı nefes almakla kötüleşir ve nadiren omuza yayılabilir. 72-96 saatte geriler. Akciğer grafisinde, kostofrenik sinüslerde geçici effüzyonlar izlenebilir. Perikardit, plevral tutulumla

eşlik edebileceği gibi tek başına da göğüs ağrısına neden olabilir ancak oldukça nadirdir (8,38).

### **2.6.5. Cilt Bulguları**

Ailevi Akdeniz ateşinin tipik cilt bulgusu ELE'dir. %7-40 oranında görülür ve hastalık için patognomoniktir (12,39). Bacakların tibial yüzünde ve ayak sırtında görülen eritemli, parlak lezyondur. Ağrı, şişlik ve ısı artışı da görülür. 48-72 saat içinde kaybolur (38).

Hastalarda ayrıca ürtiker ve cilt altı nodüller görülebilmektedir (39).

### **2.6.6. Kas Tutulumu**

Ailevi Akdeniz ateşi seyri sırasında görülen diğer bir semptom miyaljidir. Özellikle uyluk bölgesinde ortaya çıkar ve çoğu zaman ateş ile birliktelik göstermez. Şikayetler şiddetli değildir ve istirahatle geriler. Bazı hastalar non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) ihtiyaç duyabilir (2).

### **2.6.7. Uzamış Febril Miyalji**

Uzamış febril miyalji özellikle alt ekstremitelerde, bilateral görülen şiddetli ağrı ve hassasiyettir. Hastaların yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkilemektedir. AAA'da görülen diğer tutulumların aksine 4-6 hafta sürebilir. Çoğu UFM atağına ateş eşlik eder (40). Atak sırasında kas enzim seviyeleri normaldir. Kas biyopsisi ve elektromiyografide anormallik saptanmaz (41,42). UFM, M694V homozigot olan hastalarda daha sık görülmektedir (43).

Tedavide NSAİİ ve steroidden dramatik fayda görülmektedir (40).

### **2.6.8. Nörolojik Bulgular**

Ailevi Akdeniz ateşinin ataklarında bazen baş ağrısı görülebilir. Nadir vakalarda meninks irritasyonu saptanmıştır. Bu hastalarda beyin omurilik sıvısında protein ve lökosit artışının görüldüğü aseptik menenjit tablosu gelişebilir. Elektroensefalografide anormal bulguların eşlik ettiği febril konvülsiyon, optik nörit (ON) ve psödötümör serebri de bildirilmiştir (44,45)

### **2.6.9. Amiloidoz**

Ailevi Akdeniz ateşinde en önemli komplikasyon amiloidozdur ve önlenebilir. Ayrıca hastalık prognozundaki en önemli belirleyicidir (46). Amiloidozun hastalardaki ilk klinik belirtisi proteinürüdür (12).

Hastalığa sekonder gelişen amiloidozda protein, AA fibriler yapıdadır ve sentez yeri karaciğerdir. Özellikle dalak, karaciğer ve böbrekte birikim gösterir. Eklemde, sinir sisteminde, testis, tiroid bezi ve adrenal bezlerde de birikebilir. Böbrekte amiloid birikimi ağır proteinüri, nefrotik sendrom ve nihayetinde son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir (46).

Amiloidoz prevalansı etnik gruplarda farklılık göstermektedir. Kolşisin tedavisi öncesi Türk hastalarda amiloidoz sıklığı %60 iken Kuzey Afrika Yahudilerinde %75'tir (34). Kolşisin tedavisi ile amiloidozun engellendiği gösterilmiş ve görülme sıklığı azalmıştır ancak halen bazı hastalarda tanının gecikmesi ve ilaç uyumunun kötü olması amiloidoza neden olmaktadır (47).

### **2.6.10. Vaskülitler**

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda vaskülit görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. En sık görülen vaskülitler, ülkemizde en sık görülen vaskülit olan IgA vaskülit ve PAN'dır (13). PAN sıklığı normal popülasyonda, erişkinlerde, milyonda

0.9 iken pediatrik popülasyonda net bir veri yoktur (48). AAA tanılı hastalarda IgA vaskülitli görülme sıklığı %5, PAN görülme sıklığı ise yaklaşık %1'dir (49).

Ayrıca AAA tanılı hastalarda Behçet hastalığının nispeten daha sık görüldüğüne dair yayınlar vardır (50).

Vaskülitler, AAA ile beraber görülebilecekleri gibi, hastalık atağı ile benzer klinik bulgu ve laboratuvar değerleri nedeniyle AAA ayırıcı tanısında yer alırlar (49).

### **2.6.11. Splenomegali, Hepatomegali**

Splenomegali, AAA tanısıyla izlenen hastalarda %10-60 arası sıklıkta görülür. İnflamasyona sekonder geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca nadiren amiloid birikimi sonucu da splenomegali gelişebilir (41).

Hepatomegali, splenomegaliye göre çok daha nadir görülmektedir (51).

### **2.6.12. Diğer Bulgular**

İnflamatuvar barsak hastalıkları: Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda İBH normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (3). Crohn hastalığı (CH)'nin görülme sıklığı Ülseratif kolit (ÜK)'ten fazladır. İBH'ye eşlik eden AAA'ların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise yalnızca CH görülme sıklığında artış olduğu söylenmiştir (52). AAA-CH birlikteliğinde atak sıklığının ve amiloidoz gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (53).

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan hastalarda da AAA görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir. İBH'ye eşlik eden AAA tanısında M964V homozigot mutasyonu tüm mutasyonların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (52).

Skrotal tutulum: Skrotal tutulum tunica vaginalisin inflamasyonuna bağlı gelişir ve skrotal ağrı ile kendini gösterir. AAA'da nadir görülmekte ve genellikle 12

saat içinde gerilemektedir. Erken yaşta AAA'nın ilk belirtisi olabilir. Tekrarlayan orşit durumunda AAA ayırıcı tanıda düşünölmelidir (41).

## 2.7. Laboratuvar

Ailevi Akdeniz ateşinde laboratuvar bulguları tanıda destekleyicidir. Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. AFR'nin ataklar sırasında arttığı ve çoğu hastada iki atak arasında negatifleştiği ya da anlamlı oranda düştüğü bilinmektedir. C- reaktif protein (CRP) tüm AAA ataklarında artar. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) atakların %90'ında yüksek bulunmuştur. Bu belirteçlerin yanı sıra fibrinojen, serum amiloid A (SAA), beta-2 mikroglobulin değerleri de sıklıkla artmaktadır. Bazı hastalarda atak kliniği gerilemesine rağmen bazı AFR değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmemesinin subklinik inflamasyona bağlı olduğu düşünölmüştür. Ayrıca AAA taşıyıcılarında CRP yanıtının sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunduğu çalışmalar da subklinik inflamasyonu desteklemektedir (54,55).

Ataklar sırasında geçici albüminüri ve hematüri görölebilir. Persistan proteinüri varlığı ise amiloidozu düşünörmelidir (56).

## 2.8. Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı klinik bulgular ile konur. Aile öyküsü, gen analizi tanıda yol gösterici ve destekleyicidir. AAA tanısı düşünölen durumlarda atak ve ataklar arası dönemde AFR değerlerine bakılır. Atak dönemi yüksek, ataklar arasında normal ya da anlamlı düşüş gösteren değerler hastalık lehine kabul edilir.

Muhtemel tanıyı kesinleştirmek için hastalara kolşisin tedavisi 3-6 ay süreyle başlanır. Tedavi sonrası atak sıklığında azalma, atak şiddetinde azalma veya atakların kaybolması AAA tanısı koydurur (5).

Ailevi Akdeniz ateşinde tanıyı doğrulamak, tanısal yaklaşımda kolaylık sağlamak için bazı tanı kriterleri belirlenmiştir. Önceki yıllarda Tel-Hashomer kriterleri (Tablo 1) ve Livneh ve ark. tarafından oluşturulan kriterler kullanılsa da bu

kriterlerin pediatrik yaş grubunda spesifitesi düşüktür (11,57). Bu yaş grubu için tanı kriterleri ilk defa 2009 yılında Yalçinkaya ve ark. tarafından oluşturulmuştur. Yalçinkaya kriterlerinin sensitivitesi %76, spesifitesi %95'tir (Tablo 2) (6).

**Tablo 1.** Tel-Hashomer tanı kriterleri

<b>MAJOR KRİTERLER</b>	<b>MİNOR KRİTERLER</b>
Serozit ile birlikte tekrarlayan ateş	Tekrarlayan ateş
Predispozan hastalığın olmadığı AA tip amiloidoz	Erizipel benzeri eritem
Kolşisin tedavisine yanıt	Ailede AAA varlığı
<b>KESİN TANI: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter</b> <b>OLASI TANI: 1 major + 1 minör kriter</b>	

**Tablo 2.** Yalçinkaya Kriterleri (2009)

<b>ATEŞ:</b> Aksiller sıcaklık >38°C, 6–72 saat devam eden, ≥3 atak
<b>KARIN AĞRISI:</b> 6–72 saat devam eden, ≥3 atak
<b>GÖĞÜS AĞRISI:</b> 6–72 saat devam eden, ≥3 atak
<b>ARTRİT:</b> 6–72 saat devam eden, ≥3 atak, oligoartrit
<b>AİLEDE AAA öyküsü olması</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ≥2 kriterin sağlanması ile tanı konur.</li></ul>

## 2.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda hastalığın şiddetini belirleyen ve prognoz öngörüsü sağlayan bazı hastalık ağırlık skorlama sistemleri vardır. Günümüzde özellikle pediatrik yaş grubu için kullanılan skor, Pras'ın hastalık ağırlık skorudur (58). Daha sonra pediatrik yaş grubu için modifiye edilmiştir ancak halen aynı isimle anılmakta ve kullanılmaktadır (10).

Pras hastalık ağırlık skorunda hastalık başlangıç yaşı, ayda geçirilen atak sayısı, artrit, ELE, amiloidoz olması ve günlük kolşisin dozu sorgulanmakta ve puanlanmaktadır. Puanlama sonunda elde edilen skor 3-5 arasında ise hastalık şiddeti hafif, 6-8 arasında ise orta, 9 ve üzeri ise ağır kabul edilmektedir (10,58).

## 2.10. Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi klinik ve laboratuvar bulguları itibariyle bir takım hastalıklarla benzer özellikler göstermektedir.

Atak anında başvuran hastalarda ateş, karın ağrısı, fizik muayenede defans/rebound bulunması ve lökositöz akut batın veya akut appendisit düşündürmektedir. Laparotomi, laparoskopik cerrahi ve appendektomi yapılabilmektedir. Ayrıca karın ağrısı nedeniyle irritabl barsak sendromu ve gastrointestinal sistemin enfeksiyöz hastalıkları da ayırıcı tanıda yer almaktadır (59).

Erizipel benzeri eritem ile başvuran hastalarda sellülit tanısı koyulabilmektedir.

Artrit ile başvuran hastalarda ARA, PAN, sistemik lupus eritamosus (SLE), JİA ve IgA vaskülit ayırıcı tanıda yer alan romatolojik diğer hastalıklardır. Ayrıca ateş ile birlikte görülen artrit, septik artrit tanısını da düşündürmektedir (2,60).

Öte yandan tekrarlayan ateş nedeniyle diğer periyodik ateş sendromları da ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bunlar Hiper IgD sendromu, TNF-reseptörü ilişkili

periyodik sendrom ve periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati sendromudur (PFAPA) (2,59).

## 2.11. Tedavi

Ailevi Akdeniz ateşinde tedavideki asıl amaç, atak sıklığını ve sayısını azaltmak, ataklar arası subklinik inflamasyonu en aza indirmek, amiloidoz gelişimini engellemektir (7).

Tedavide kolşisin tüm dünyada yaygın olarak kullanılan etkin ilaçtır. İlk kez 1972 yılında tedavi için önerilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (33,61). Uygun dozda günlük kolşisin kullanımı ile atakların ve amiloidoz gelişiminin engellendiği gösterilmiştir (62). Kolşisin, proinflamatuvar süreçlerde inflamasyon üzerine inhibitör etki göstermektedir. Bu nedenle akut atak anında etkili değildir. Günlük düzenli kullanım gerektirmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşinde kolşisin şu yollar ile etki gösterir:

- Akut faz reaktanlarını ve NALP-3 (NACHT, LRR and PYD Domains-Containing Protein-3) inflamazomunu inhibe ederek pyrin tarafından kontrol edilemeyen nötrofillerde ve monositlerde inflamazomun indüksiyonunu, interlökin-1 $\beta$ 'nin aktivasyonunu inhibe ederek bloke eder.
- Kolşisin-tübülin kompleksleri oluşturarak hücre içi  $\beta$ -tübülinin polimerizasyonunu bloke eder. Bu sayede lökositlerin migrasyon ve degranülasyonları inhibe olmaktadır (63). Kolşisinin mikrotübüler sistem üzerindeki bu etkisi, akut atak öncesi dönemde atağı engelleyen fonksiyonunu açıklar niteliktedir.
- Makrofajlardan TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eder (63).

Klinik tanı alan hastalara kolşisin tedavisinin hızla başlanması gerekmektedir (7). Kolşisin başlangıç dozu  $\leq 5$  yaş çocuklar için  $\leq 0,5$  mg/gün, 5-10 yaş arasındaki çocuklar için 0,5-1 mg/gün,  $>10$  yaş çocuklar için ise 1-1,5 mg/gün olarak

önerilmektedir. Amiloidoz gibi komplikasyonlarda ve tedaviye istenen yanıtın alınamadığı durumlarda daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir (22,64,65). Uygun doz belirlendikten sonra günde tek doz ya da bölünmüş 2 doz olarak verilebilir (7).

Tedavi rejiminin belirlenmesindeki önemli nokta gastrointestinal yan etkilerdir (66). Kolşisine bağlı karın ağrısı ve kramplar, hiperperistalsizm, kusma ve ishal görülebilir. Günlük tek doz kullanımı tedavi uyumunu artırmakla birlikte yan etki görüldüğü durumlarda bölünmüş iki dozda tedavi de verilebilmektedir. Öte yandan ishalin laktoz intoleransı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (67). Allerjik reaksiyon gelişen vakalarda ise duyarsızlaştırma sonrası tedaviye başlanması önerilmektedir (68).

Kolşisin çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir. Ancak hastalar gastrointestinal yan etkiler ve döküntü, kaşıntı, alopesi, transaminaz yüksekliği, azospermi, nötropeni, nöropati gibi nadir görülen geçici yan etkiler açısından takip edilmelidir. Tedaviye başlandıktan sonra hastalar tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından 3-6 ay aralıklarla değerlendirilmelidir (7). Takiplerde böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, CRP, ESH ve proteinüri açısından tam idrar tetkiki ile hastalar değerlendirilmelidir. Transaminaz değerlerinin referans aralığın üst sınırının iki katını geçmesi durumunda kolşisin dozu azaltılmalı ve hasta nedene yönelik tetkik edilmelidir. Böbrek fonksiyon testlerinin bozulması durumunda toksisite riski artacağı için kolşisin dozu azaltılmalıdır (7). Amiloidozun da böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olabileceği bilinmektedir (69).

Amiloidozun hastalardaki ilk klinik belirtisi proteinüridir (12). Proteiüri evresindeki amiloidozda serum kreatinin seviyesi <1,5 mg/dl iken başlanan kolşisin tedavisi amiloidozun gerilemesini sağlamaktadır (70). İleri derece amiloid birikiminde ise kolşisinin böbrek yetmezliği öncesi yaşam süresini uzattığı bilinmektedir (71).

Akut atak sırasında kolşisin tedavisi faydasızdır. NSAII önerilmektedir. Yalnızca UFM durumunda glukokortikoidlerin tedavide yeri vardır (7).

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastaların %5-10'unun kolşisin tedavisine dirençli olduğu bilinmektedir (8). Tedavi uyumu tam olmakla birlikte, tolere edilebilen maksimum dozda kolşisin kullanımına rağmen atak sayısının ayda birden fazla olması kolşisine dirençli AAA'dır. Bu durum biyolojik ajan kullanımı endikasyonudur (7).

Biyolojik ajanlar hedef moleküllerine göre IL-1, subunitleri ve reseptörlerini hedefleyenler, TNF- $\alpha$  'yı hedefleyenler ve IL-6 reseptörüne yönelik ajanlar olarak incelenebilir.

#### Anti-IL-1 tedaviler (Şekil 2)

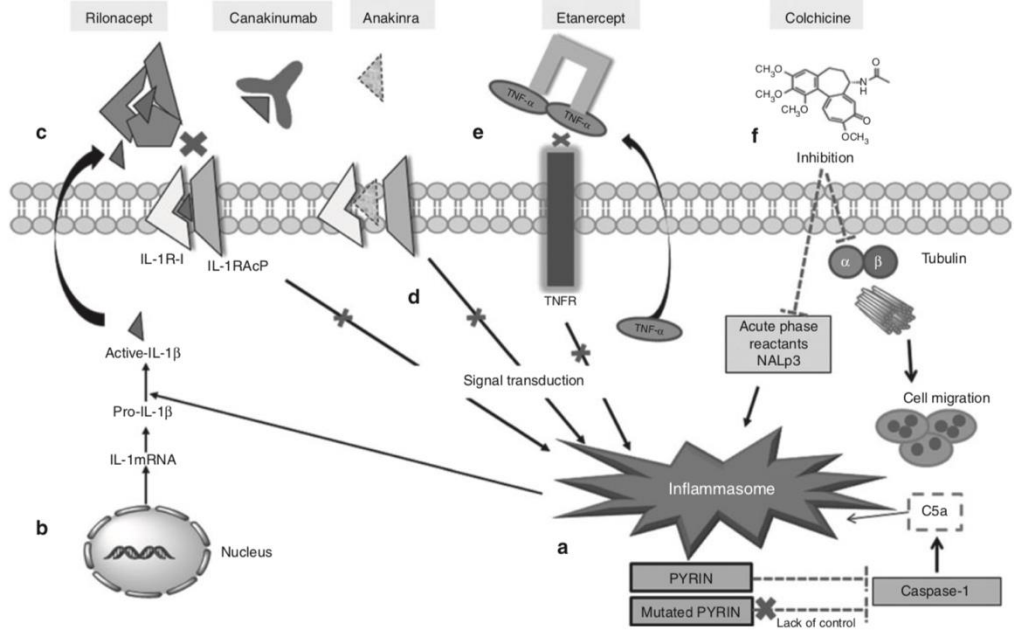
Rilonacept: IL-1 reseptörünün hücre yüzeyinde parçasına bağlanarak etki gösteren bir füzyon proteindir. IL-1 $\beta$ 'ya yüksek afinite ile bağlanarak IL-1 sinyal yolağını bloke eder ve inflamasyonu azaltır (72).

Anakinra: Kısa etkili, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını engeller. Günlük subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (73).

Canakinumab: Rekombinant insan anti-IL-1 $\beta$  monoklonal antikorudur. IL-1 $\beta$ 'ya bağlanarak IL-1 reseptör üzerindeki etkisini bloke eder. Yarı ömrü daha uzundur ve 1-2 aylık periyotlarda subkutan uygulanır (74).

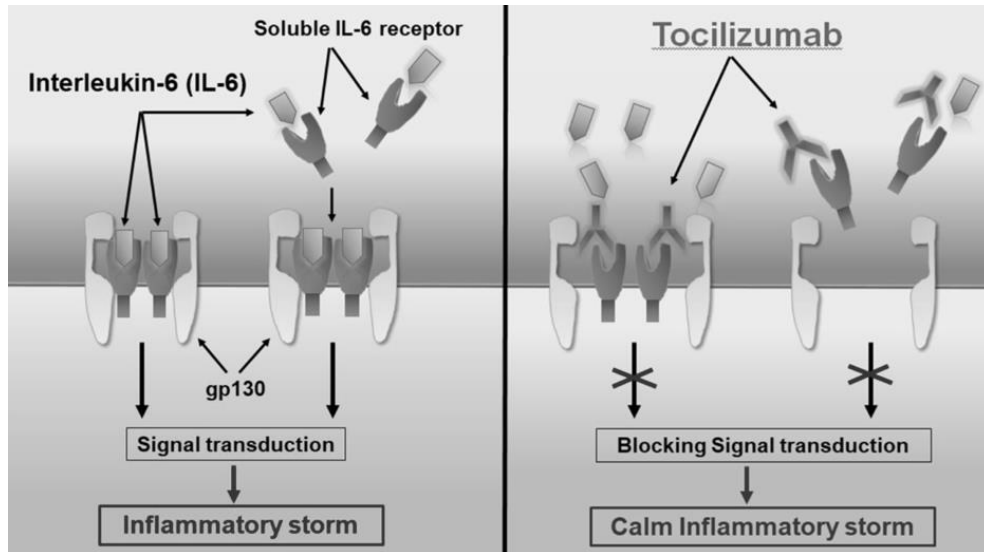
TNF- $\alpha$  antagonistleri: IL-1 ve IL-1R'nin patogenezdaki rolünün anlaşılmasından sonra eskisi kadar tercih edilmemekle beraber halen kronik artrit ve sakroileitte kullanılmaktadır. İnfliksimumab, Adalimumab ve Etanercept TNF-alfa'yı antagonize ederek etki gösteren ilaçlardır (Şekil 2) (73).

Şekil 2. Kolşisin, Anti IL-1 tedaviler ve TNF- $\alpha$  antagonistlerinin etki mekanizmaları (73)



Tocilizumab: IL-6 reseptör antagonisti bir monoklonal antikordur (Şekil 3). IL-6'nın hem hücre yüzeyindeki hem de serumda çözünebilir durumdaki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek inflamatuvar süreci baskılar (63,75).

Şekil 3. Anti IL-6 (Tocilizumab) etki mekanizması (75)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Romatoloji Kliniğinde 1 Ocak 2015-31 Aralık 2018 tarihleri arasında, Yalçınkaya tanı kriterlerine göre ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan ve en az 6 ay süreyle takip edilen 349 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait tıbbi kayıtlar geriye dönük incelenmiş ve çalışma kapsamındaki verileri eksik olan, en az 6 ay süreyle takip edilmemiş olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 25.03.2019 tarihli ve 2019-069 karar numaralı etik kurul onayı ile başlanmıştır (Ek-1).

Çalışmada hastalara ait kimlik bilgisi, tanı yaşı ve takip süresi, aile öyküsü, mutasyonu, eşlik eden inflamatuvar hastalığı, AAA ile başlangıç zamanı önceliği, kolşisin dozu (mg/kg/gün), atak dışı dönemdeki CRP ve ESH değerleri, kolşisin öncesi ve sonrasında yıllık atak sayısı, tedavide biyolojik ajan kullanımları, eşlik eden inflamatuvar hastalığa yönelik tedavileri ile Pras hastalık ağırlık skoru kapsamında; hastalık başlangıç yaşı, ayda geçirilen atak sayısı, artrit, ELE, amiloidoz ve kolşisin dozuna (mg/m<sup>2</sup>/gün) ait bilgiler retrospektif olarak incelendi (Tablo 3)

Eşlik eden inflamatuvar hastalıklar başlığı altında IgA vaskülit, sakroileit, JİA, PAN, İBH (ÜK,CH), UFM, ARA, Behçet hastalığı ve tekrarlayan ON varlığı sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların mutasyon analizi mevcuttu. Genetik mutasyonlar M694V/-, M694V/M694V, M694V/M694V dışı, M694V dışı/- ve M694V dışı/M694V dışı şeklinde gruplandırıldı. Mutasyon analizi negatif sonuçlanan hastalar da kaydedildi.

Hastaların AAA tedavisi kapsamında biyolojik ajan kullanımı ve biyolojik ajanlar sorgulandı.

Pras hastalık ağırlık skorlamasında skoru 3-5 olanlar hafif, 6-8 olanlar orta, 9 ve üzeri olanlar ağır şiddette hastalık olarak kaydedildi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Pras Hastalık Ağırlık Skorlaması (Pediatrik yaş grubu için modifiye edilmiş şekliyle)

Parametre		Puanlama
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aydaki Atak Sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel Benzeri Eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 22.00 paket programı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, Armork, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak parametrik verilerde ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, non parametrik verilerde yüzde ve frekans kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Parametrik verilerin ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, üç veya daha fazla grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanıldı. Analizlerde kritik karar değeri 0,05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2015-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Romatoloji Kliniğinde ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile en az 6 ay süreyle takip edilen 349 hasta dahil edilmiştir.

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların 182'si (%52,1) kız, 167'si (%47,9) erkekti. 151 (%43,3) hastanın ailesinde AAA tanılı birey vardı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4'te verilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastaların Demografik Özellikleri

		n	%
<b>Cinsiyet</b>			
	Erkek	167	47,9
	Kız	182	52,1
<b>Ailede AAA</b>			
	Yok	198	56,7
	Var	151	43,3
	<b>n</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Min-Maks</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	349	13,38 ± 3,86	3-25
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	349	7,43 ± 3,77	0-17
<b>Takip Süresi (yıl)</b>	349	5,93 ± 3,60	1-20

## 4.2 Hastaların Mutasyon Özellikleri

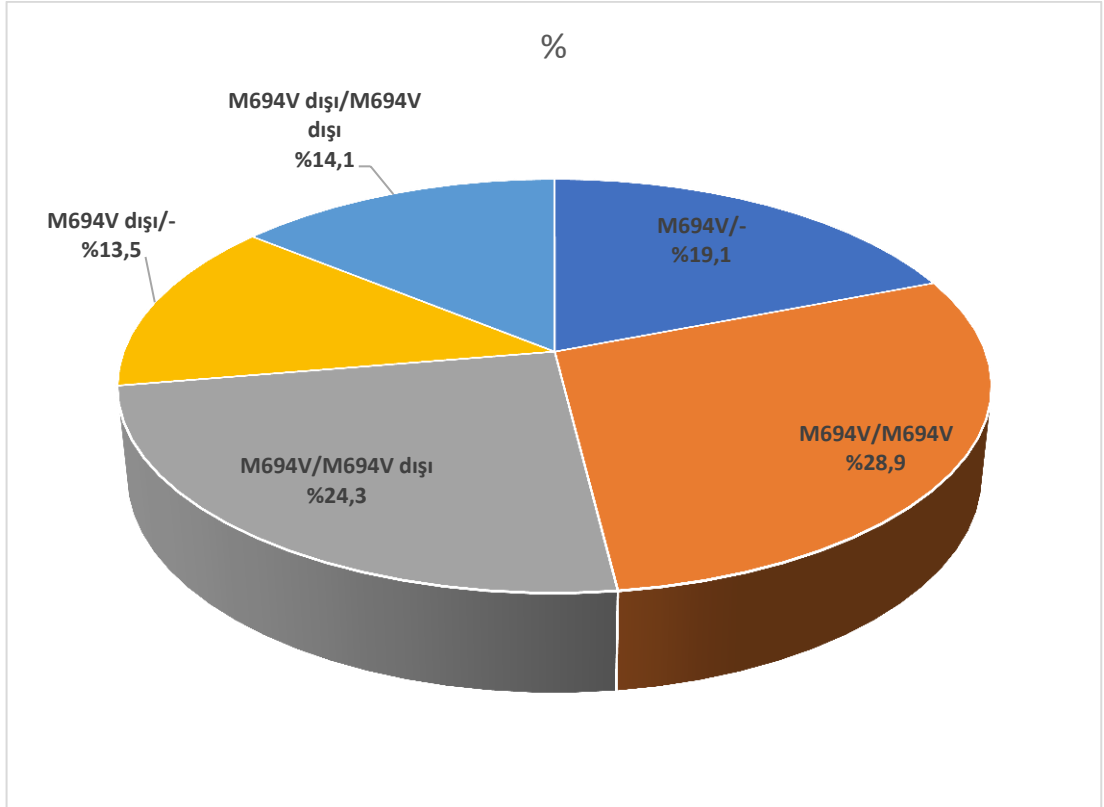
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların mutasyon analizi mevcuttu. 304 hastada (%87,1) homozigot, bileşik heterozigot ya da heterozigot klinik olarak anlamlı genetik mutasyon tespit edildi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Mutasyon varlığı

		n	%
Mutasyon	Yok	45	12,9
	Var	304	87,1

Hastaların mutasyon gruplarının dağılımı incelendiğinde 88 hastada (%28,9) M694V homozigot, 74 hastada (%24,3) M694V/M694V dışı, 58'inde (%19,1) M694V/-, 43'ünde (%14,1) M694 V dışı/M694V dışı, 41'inde (%13,5) M694V dışı/- olduğu görüldü (Şekil 4).

**Şekil 4.** Mutasyon gruplarının dağılımı



### 4.3 Hastalık Ağırlık Skoru ve Şiddeti

Çalışmaya dahil edilen hastalar, hastalık ağırlık skorlarına göre gruplandırıldığında en sık (%45,8) hafif şiddette hastalık olduğu görüldü (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hastalık ağırlık şiddeti dağılımı

Hastalık Ağırlık Şiddeti	n	%
Hafif	160	45,8
Orta	151	43,2
Ağır	38	10,8

Hastaların tanı yaşı ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi incelendi. Hafif şiddette hastalığı olan hastaların yaşlarının (Ort.=8,63), orta (Ort.=6,62) ve yüksek (Ort.=5,58) olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (**p=0,04**, **p<0,05**) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastaların tanı yaşı ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi

Hastalık Ağırlık Şiddeti	n	Ortalama	s.s.	p	fark
Hafif	160	8,63	3,84	<b>0,01*</b>	1>2,3 (0,01)
Orta	151	6,62	3,53		
Ağır	38	5,58	2,69		
<b>Toplam</b>	<b>349</b>	<b>7,43</b>	<b>3,77</b>		

\*Varyans analizi testi yapılmıştır.

#### 4.4 Kolşisin Yanıtı ve Direnci

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile tüm hastalar kolşisin kullanmaktaydı. 329 hasta kolşisine yanıt verirken 20 (%5,7) hastanın kolşisin dirençli olduğu ve kolşisinle birlikte biyolojik ajan kullandığı görüldü. Tablo 8’de kolşisin direnci nedeniyle kullanılan biyolojik ajanlar bulunmaktadır.

**Tablo 8.** Biyolojik ajan kullanımı ve dağılımı

<b>Biyolojik Ajan</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	329	94,3
<b>Var</b>	20	5,7
<b>Biyolojik Ajanlar</b>		
<b>Anakinra</b>	4	20,0
<b>Canakinumab</b>	14	70,0
<b>Canakinumab→Tocilizumab</b>	1	5,0
<b>Tocilizumab→Etanercept</b>	1	5,0

##### 4.4.1 Biyolojik Ajan Kullanımı ve Atak Dışı Dönemdeki Akut Faz

##### Reaktanları İlişkisi

Hastaların biyolojik ajan kullanma durumu ile atak dışı dönemdeki ESH değerleri arasındaki ilişki incelendi. Biyolojik ajan kullanan bireylerin ESH düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (**p=0,01, p<0,05**) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Biyolojik ajan kullanımı ile atak dışı dönemdeki ESH ilişkisi

Biyolojik Ajan Kullanımı	ESH**		P
	Normal	Yüksek	
Yok	n	308	21
	%	%93,6	%6,4
Var	n	15	5
	%	%75,0	%25,0

\*Ki-kare testi yapılmıştır.

\*\* ESH referans aralığı: 0-20 mm/saat

Hastaların biyolojik ajan kullanımı ile atak dışı dönemdeki CRP değerleri arasındaki ilişki incelendi, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,25$   $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Biyolojik ajan kullanımı ile atak dışı dönemdeki CRP ilişkisi

Biyolojik Ajan Kullanımı	CRP **		P
	Normal	Yüksek	
Yok	n	58	271
	%	%17,6	%82,4
Var	n	5	15
	%	%25,0	%75,0

\*Ki-kare testi yapılmıştır.

\*\* CRP referans aralığı: 0-0,5 mg/dL

#### 4.5 Eşlik Eden İnflamatuar Hastalıklar ve Değişkenlerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen 349 hastanın 52'sinde (%14,8) eşlik eden inflamatuvar bir hastalık vardı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı

		n	%
<b>Eşlik Eden</b>	Yok	297	85,2
<b>İnflamatuvar Hastalık</b>	Var	52	14,8

**Tablo 12.** Eşlik eden inflamatuvar hastalıkların dağılımı

<b>Eşlik Eden İnflamatuvar Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>Tüm Hastalar İçinde %</b>	<b>Eşlik Eden Hastalıklar İçinde %</b>
<b>IgA vaskülit</b>	20	%5,7	%38,4
<b>Sakroileit</b>	13	%3,7	%25,0
<b>Akut romatizmal ateş</b>	6	%1,7	%11,5
<b>Uzamış febril miyalji</b>	7	%2,0	%13,4
<b>Juvenil idiopatik artrit</b>	3	%0,9	%5,7
<b>Poliarteritis nodosa</b>	2	%0,6	%3,8
<b>Ülseratif kolit</b>	2	%0,6	%3,8
<b>Crohn hastalığı</b>	1	%0,3	%1,9
<b>Behçet hastalığı</b>	1	%0,3	%1,9
<b>Tekrarlayan optik nörit</b>	1	%0,3	%1,9

Hastalıkların görülme oranları, hastalıklar arasında ve örnekleme olmak üzere sırasıyla verilmiştir. Bu hastalardan 20'sinde (%38,4, %5,7) IgA vaskülit vardı. Bu hastaların 2'sine (%3,8) UFM ve birine (%1,9) sakroileit eşlik ediyordu. Hastaların 13'ünde (%25, %3,7) sakroileit vardı, sakroileit olan hastalardan birinde IgA vaskülit ve birinde ÜK ile birliktelik olduğu görüldü. Yedi hastada (%13,4, %2,0) UFM vardı ve buna bir hastada IgA vaskülit eşlik ediyordu. Hastaların 3'ünde (%5,7, %0,9) İBH bulunmaktaydı; bu hastalardan birinde (%1,9) CH, 2'sinde (%3,8) ÜK vardı. Ülseratif kolit tanılı 2 hastadan birinde (%1,9) sakroileit olduğu görüldü (Tablo 12).

IgA vaskülit, çalışmamızda AAA'ya eşlik eden hastalıklar arasında en sık görüleniydi (n=20, %38,4). Bu hastalardan 11'inin önce IgA vaskülit tanısı sonrasında AAA tanısı aldığı görüldü. 5 hastada AAA tanısı daha önce konulmuştu. 4 hastada iki tanının eşzamanlı konulduğu görüldü.

Akut romatizmal ateş tanılı hastaların hepsinde klinik kardit vardı. JİA hastalarının birinin poliartriküler, ikisinin oligoartriküler JİA olduğu görüldü.

#### 4.5.1 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Tanı Yaşı İlişkisi

Hastaların eşlik eden inflamatuvar hastalığının olması ile hastalık tanı yaşı ilişkisi incelendi, değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,39 p>0,05) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile tanı yaşı ilişkisi

	Eşlik Eden Hastalık	n	X	s.s.	p
Tanı Yaşı	Var	52	7,84	3,15	0,39*
	Yok	297	7,35	3,87	

\*Bağımsız Örneklem t testi yapılmıştır.

#### 4.5.2 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Mutasyon Gruplarının İlişkisi

Hastaların eşlik eden inflamatuvar hastalığının olması ile mutasyon grupları arasındaki ilişki incelendi, değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. (p=0,51, p>0,05) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile mutasyon gruplarının ilişkisi

Eşlik Hastalık	Eden	Mutasyon Grupları						p
		YOK	M694V/-	M694V/ M694V	M694V/ M694V dışı	M694V dışı/-	M694V dışı/M694V dışı	
Yok	n	41	50	74	59	34	39	0,51*
	%	%13,8	%16,8	%24,9	%19,9	%11,4	%13,1	
Var	n	4	8	14	15	7	4	
	%	%7,7	%15,4	%26,9	%28,8	%13,5	%7,7	

\*Ki-kare testi yapılmıştır.

#### 4.5.3 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Hastalık Ağırılık Skoru İlişkisi

Hastalık ağırılık skorları incelendiğinde, eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığında ağırılık skorlarının ( $6,37 \pm 1,90$ ) eşlik eden inflamatuvar hastalığı olmayan hastalara göre ( $5,79 \pm 1,71$ ) anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0,04$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile hastalık ağırılık skoru ilişkisi

Eşlik Eden Hastalık			n	Ortalama	s.s.	p
Hastalık Skoru	Ağırılık	Var	52	6,37	1,90	0,04*
		Yok	297	5,79	1,71	

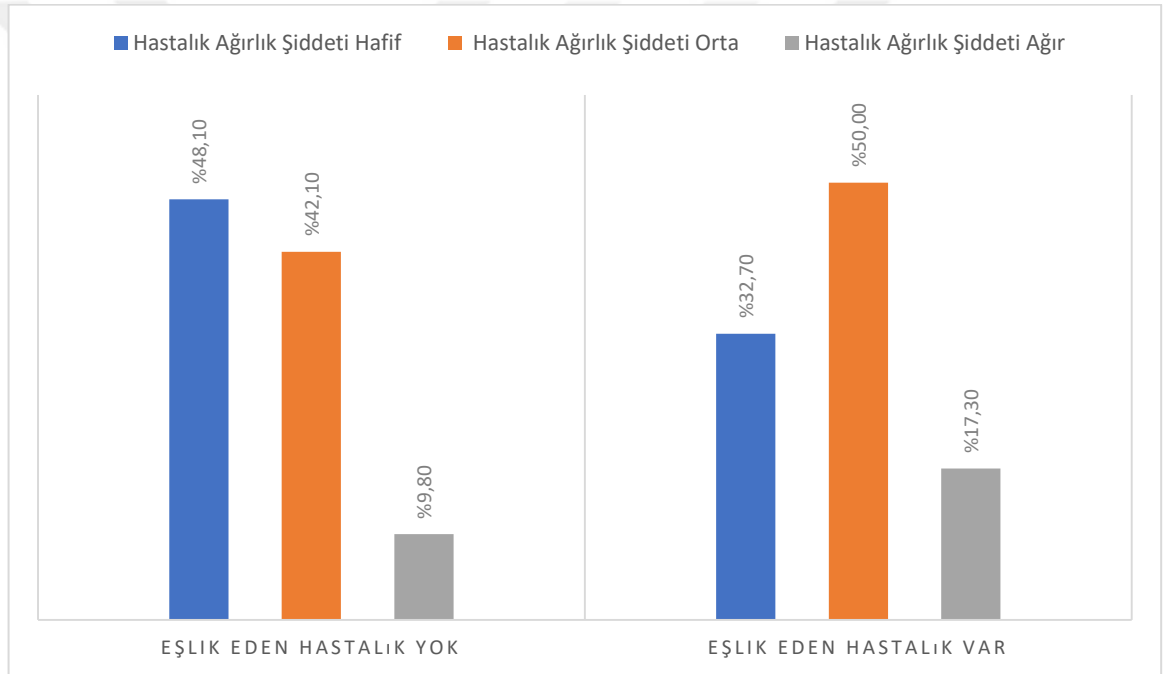
\*Bağımsız Örneklem t testi yapılmıştır.

Hastaların eşlik eden inflamatuvar hastalığı ile hastalık ağırılık şiddetleri arasındaki ilişki incelendi. Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan hastalarda daha yüksek oranda ağır hastalık görüldüğü (%17,3), olmayan hastalarda ise daha yüksek oranda hafif hastalık görüldüğü (%48,1) saptandı ( $p=0,02$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 16). (Şekil 5).

**Tablo 16.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi

Eşlik Eden İnflamatuvar Hastalık		Hastalık Ağırlık Şiddeti			p
		Hafif	Orta	Ağır	
Yok	n	143	125	29	0,02*
	%	%48,1	%42,1	%9,8	
Var	n	17	26	9	
	%	%32,7	%50,0	%17,3	

\*Ki-kare testi yapılmıştır



**Şekil 5.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi

#### 4.5.4 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Ataksız Dönem Akut Faz

##### Reaktanları İlişkisi

Hastaların eşlik eden inflamatuvar hastalığının olması ile ataksız dönemdeki ESH değerleri arasındaki ilişki incelendi. Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan

hastaların ESH düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0,01$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile ESH düzeyleri arasındaki ilişki

Eşlik Eden Hastalık		ESH**		p
		Normal	Yüksek	
Yok	n	280	17	0,01*
	%	%94,3	%5,7	
Var	n	43	9	
	%	%82,7	%17,3	

\*Ki-kare testi yapılmıştır.

\*\* ESH referans aralığı: 0-20 mm/saat

Hastaların eşlik eden inflamatuvar hastalığının olması ile ataksız dönemdeki CRP değerleri arasındaki ilişki incelendi, anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 18).

**Tablo 18.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki

Eşlik Eden Hastalık		CRP**		p
		Normal	Yüksek	
Yok	n	54	243	0,53*
	%	%18,2	%81,8	
Var	n	9	43	
	%	%17,3	%82,7	

\*Ki-kare testi yapılmıştır.

\*\* CRP referans aralığı: 0-0,5 mg/dL

#### 4.5.5 Eşlik Eden Hastalığın Olması ile Kolşisin ve Biyolojik Ajan

##### Kullanımı İlişkisi

Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığına göre kolşisin dozu ilişkisi incelendi, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile kolşisin dozu ilişkisi

	<b>Eşlik Eden Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>s.s.</b>	<b>p</b>
<b>Kolşisin Dozu**</b>	Var	52	0,026	0,023	0,31*
	Yok	297	0,029	0,011	

\*Bağımsız Örneklem t testi yapılmıştır.

\*\* mg/kg

Eşlik eden inflamatuvar hastalığın olması ile biyolojik ajan kullanımını ilişkisi incelendi. Eşlik eden hastalığı olan hastalarda biyolojik ajan kullanma oranının istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu görüldü ( $p=0,04$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile biyolojik ajan kullanımını ilişkisi

<b>Eşlik Eden Hastalık</b>		<b>Biyolojik Ajan</b>		<b>p</b>
		Yok	Var	
<b>Yok</b>	n	283	14	<b>0,04*</b>
	%	%95,2	%4,8	
<b>Var</b>	n	46	6	
	%	%88,5	%11,5	

\*Ki-kare testi yapılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi tekrarlayan ateş, seröz zarlarda steril inflamasyon ve eşlik eden AFR değerlerinde artış ile kendini gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtılır ve ülkemizde en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır.

Tekrarlayan ateş en sık görülen bulgu olmakla birlikte peritonit, artrit, plevrit, sinovit ateşe eşlik edebilir. ELE gibi cilt bulguları ve artralji, myalji gibi kas-iskelet sistemi bulguları da görülebilir. MEFV geninde meydana gelen mutasyonların sonucunda pyrin proteininin mutant formları ortaya çıkar. Pyrin, inflamatuvar sistemin IL-1 ilişkili düzenlenmesinde önemli bir rol alır. Mutant pyrin proteini düzenleme görevini yapamaz ve inflamatuvar yanıt proinflamasyon yönünde bozulur. Bu inflamatuvar süreç klinikte ateş ve seröz zarlarda inflamasyon olarak görülür. AAA tanısı klinik bulgular ile konur. Laboratuvar ve mutasyon analizi tanıda yardımcı ve destekleyicidir. Amiloidoz, AAA'nın en önemli komplikasyonudur. Uzun süre kontrolsüz devam eden inflamatuvar sürecin amiloidoza neden olduğu bilinmektedir. Kolşisin, inflamatuvar süreci baskılar ve AAA tedavisinde ilk tercihtir. Son yıllarda kolşisin tedavisi ile inflamasyonu kontrol altına alınamayan, kolşisini tolere edemeyen veya kolşisine rağmen subklinik inflamasyonu devam eden hastalarda biyolojik ajanlar kullanılabilmektedir.

Bu çalışma AAA'ya eşlik eden inflamatuvar hastalıkların Pras hastalık ağırlık skoruna etkisini incelemeyi ve komorbidite-prognoz ilişkisini inflamatuvar hastalıklar açısından aydınlatmayı amaçlamıştır.

Çalışmamız, Yalçinkaya tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış ve düzenli izlenen 349 hasta ile yapıldı. Hastaların %52,1'i kız, %47,9'u erkekti. Erkek/kız oranı 1.1 bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 13,38, tanı yaşı  $7,43 \pm 3,77$  yıl bulundu. Ülkemizde Türk AAA çalışma grubunca 2005 yılında 2838 hasta ile yapılan bir çalışmada tanı yaşı  $16,4 \pm 11,57$  yıl olarak bulunmuştur (3). Yıldız ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise tanı yaşı 6 (0.75–17) yıl olarak bildirilmiştir (9). Zaman içinde hastalık konusundaki farkındalığın ve

mutasyon analizi imkanlarının artması hastaların daha erken tanı almasını sağlamaktadır.

Ailevi Akdeniz ateşi otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Bu nedenle AAA tanısından şüphelenilen her hastada aile öyküsü çok önemlidir ve bazı tanı kriterlerinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda %43,4 hastanın ailesinde AAA tanılı başka bir birey vardı. Yakın zamanda 1687 hasta ile yapılan bir çalışmada aile öyküsü olan hasta oranı %46,1 bulunmuştur (76). Aile öyküsünde bilinen AAA tanılı birey varlığı ile beraber ailede böbrek hastalığı, böbrek yetmezliği ve diyaliz öyküleri de sorgulanmalıdır. Ülkemiz gibi akraba evliliği sık olan ülkelerde, AAA'den şüphelenilen ancak klinik, laboratuvar sonuçları ve genetik inceleme ile tanı konulmakta zorlanılan vakalarda, ailede AAA, böbrek yetmezliği öyküsü özellikle yardımcı olacaktır.

Ailevi Akdeniz ateşi patogeneğinde MEFV genindeki mutasyonların rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki tüm hastaların mutasyon analizi mevcuttu ve %87,1'inde klinik önemi olan mutasyon saptandı. Öztürk C. ve ark. tarafından 452 AAA hastasıyla yapılan bir çalışmada mutasyon görülme oranı %90,5 olarak bildirilmiştir (24). Mutasyonların da klinik sunumu farklı ağırlıkta olduğu için çalışmamızda mutasyonların değerlendirilmesinin yapılabilmesi için gruplandırma yapıldı. Mutasyonlar M694V homozigot, M694V/M694V dışı, M694V/-, M694V dışı/M694V dışı, M694V dışı/- ve mutasyon saptanmayan olarak gruplandırıldı. Hastalarda %28,9 oranı ile en sık M694V homozigot mutasyon saptandı. %12,9 hastada ise mutasyon saptanmadı. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çok merkezli çalışmada da M694V homozigot mutasyonu %28 oranıyla en sık mutasyon olarak bildirilmiştir (3). Ülkemizde en yaygın mutasyonun M694V mutasyonu olması, bu mutasyon olan hastaların klinik bulgularının ve seyrinin daha şiddetli olduğunun bilinmesi nedeni ile önemlidir.

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastalarda hastalığın şiddetini belirlemek için Pras ve ark. tarafından 1998 yılında skorlama sistemi önerilmiştir. Hastalık şiddetinin sistemli ve niceliksel tanımı, hastalık prognozu konusunda önemli ve objektif bilgiler vermektedir. Pras ve ark. 1998'deki çalışmalarında hastalık ağırlık skoru klinik kriterler olarak; hastalık başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit, ELE, amiloidoz ve kolşisin

dozu belirlemiştir. Skorum sistemi sonucunda hastalık şiddetini hafif, orta ve ağır hastalık olarak gruplandırarak tanımlamıştır (58).

2009 yılında Özen ve ark. yayınladığı bir çalışmada skorum sistemi modifiye edilmiştir (10). Çalışmamızda hastaların %45,8'inde hafif, %43,2'sinde orta ve %10,8'inde ağır hastalık mevcuttu. Özen ve ark. çalışmasında ülkemizdeki 55 hastada ağır hasta oranı %34,5 olarak bildirilmiştir (10). AAA konusundaki farkındalığın artması ile erken dönemde başlanan kolşisin amiloidozdan korumaktadır. Son yıllarda kullanımı gittikçe yaygınlaşan biyolojik ajanlar, tedavide kolşisinle beraber yer almakta ve kolşisin ihtiyacını azaltmaktadır. Hastalık ağırlık skoru parametrelerinden amiloidoz ve kolşisin dozunun skorumda daha düşük puan almasının hastalık şiddetinde azalmanın nedeni olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda hastalık tanı yaşı ile ağırlık şiddeti ilişkisi incelendiğinde ortalama tanı yaşı azaldıkça hastalık şiddetinin arttığı görüldü. Yaş arttıkça atakların hafiflediği, küçük yaştaki çocukların vücut ağırlığına göre daha fazla kolşisin ihtiyaçlarının olduğu bilinmektedir. Pras hastalık ağırlık skorumunda hastalık başlangıç yaşı bir kriter olarak yer almaktadır. Çalışmamızda da tanı yaşının hastalık ağırlığına etkisi ortaya konulmuştur. Bu özellikle hayatın çok erken yıllarında tanı alan hastaların ağır hastalık hatta kolşisin direnci yönünden dikkatle izlenmesine işaret etmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşi tedavisinde ilk tercih olan kolşisine çoğu hasta iyi yanıt vermektedir. Ancak hastaların bir kısmı yüksek doz kolşisin tedavisine rağmen remisyona girmez. Bu durum kolşisin dirençli AAA olarak bilinir ve kolşisin dirençli AAA tedavisinde biyolojik ajanlar kullanılır. Çalışmamızda %5,7 hasta kolşisin dirençli AAA idi. Barut K. ve ark. tarafından 708 AAA hastasıyla yapılan bir çalışmada kolşisin dirençli AAA oranı %6,6'dır (1). Ayaz ve ark.'ın çalışmasında ise bu oran %2,6 bulunmuştur (76). Kolşisin dirençli AAA hastalarının %70'i canakinumab, %20'si anakinra, bir hasta canakinumab ve takibinde tocilizumab ve bir hasta tocilizumab ve takibinde etanercept kullanıyordu. Canakinumab, IL-1 $\beta$ 'ya olan yüksek özgüllüğü, uzun yarı ömrü, uzun süreli kullanımda dahi güvenli ve etkili olması nedeniyle diğer biyolojik ajanlardan daha çok tercih edilmektedir (73,77). Anakinra, canakinumabdan sonra en sık kullanılan ajandı. Günlük enjeksiyon

uygulamasını anakinra tedavisinin ilk tercih olmamasında önemli bir etkidir. Anti TNF ilaçlar tedavide eskisi kadar sık kullanılmamaktadır, etanercept seçilmiş, özellikle eklemle ilgili bulguları ön planda olan hastalarda tedavide düşünülebilir.

Biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan hastaların, biyolojik ajan başlanmadan önceki döneme ait, atak dışı dönemdeki ESH ve CRP değerleri incelendi. İki grup arasında CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ancak ESH değerleri biyolojik ajan kullanan hastalarda kullanmayan hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Biyolojik ajan kullanılan hastalarda kolşisin direnci vardır ve bu hastalarda kolşisin direnci var demek için üç ay boyunca atak geçirilmesi veya üç akut faz göstergesinden ikisinde yükseklik olması beklenmektedir. CRP değerlerinde istatistiksel farkın gösterilmemiş olması direnç olmadığı anlamına gelmemektedir. Çünkü biyolojik ajan başlama kararını hem atak sıklığı hem de ataklar arası dönemdeki yüksek seyreden AFR'ler birlikte etkilemektedir. Görüldüğü gibi biyolojik ajanların tedaviye eklenmesindeki bir endikasyon da subklinik inflamasyondur. Ataklar arası dönemde serum amiloid A, subklinik inflamasyonun en değerli göstergesi olmakla birlikte ESH, CRP, fibrinojen gibi göstergeler de hasta takibinde kullanılmaktadır. Bu hastaların hastalığın patogenezinde rol oynayan ana inflamatuvar sitokinler olan IL-1 ve IL-6 baskılanmasına rağmen hala kliniğe yansıyan ya da yansımayan inflamasyonlarının devam etmesi açısından önemlidir. İyi baskılanamayan inflamasyonun hayatın ilerleyen dönemlerinde amiloidozis ile sonuçlanması olasıdır. Bu hastaların tedavilere direncinin nedeninin ortaya konulması hastalığın patogenezinin aydınlatılmamış noktalarına da ışık tutacaktır. Biyolojik ajan kullanımına rağmen devam eden SAA, CRP, ESH yüksekliği konusunda ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Ailevi Akdeniz ateşi otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bazı inflamatuvar hastalıkların AAA ile birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bu birliktelik AAA kaynaklı bir inflamasyon zemininde gelişebileceği gibi farklı inflamatuvar yollardaki hastalıkların birlikteliği şeklinde de görülebilir (9,78,79). AAA ile birlikteliği bilinen bazı inflamatuvar hastalıklar IgA vaskülit, sakroileit, JİA, PAN, Behçet hastalığı, İBH, ARA, UFM, ON'tir (52,78,80-82).

Çalışmamızda %14,8 hastada eşlik eden inflamatuvar bir hastalık mevcuttu. Ülkemizde 686 hasta ile yapılan bir çalışmada %18,9 oranında eşlik eden inflamatuvar bir hastalık bulunmuştur (9). Yine ülkemizde 600 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %12,8'inde eşlik eden inflamatuvar hastalık olduğu belirtilmiştir (78). Her iki çalışmada da vaskülitler, İBH, sakroileit ve JİA ön plana çıkmaktadır. Çalışmaya dahil edilen AAA hastalarında eşlik eden vaskülit (IgA vaskülit, PAN, UFM, Behçet hastalığı), sakroileit, JİA, İBH (ÜK,CH), ARA ve tekrarlayan ON tanılarının olduğunu gördük.

Ailevi Akdeniz ateşi, bazı vaskülitler ile birlikte görülebilir. Ülkemizde en sık görülen vaskülit, IgA vaskülitidir. AAA ile en sık birliktelik gösteren vaskülitler IgA vaskülit ve PAN'dır (49,83). UFM ve Behçet hastalığı da AAA'ya eşlik edebilir.

Ailevi Akdeniz ateşi ile birlikteliğini tespit ettiğimiz hastalıklar arasında en sık görüleni %5,7 oranıyla IgA vaskülit idi (n=20). 1997 yılında 207 hasta ile yayınlanan bir çalışmada AAA tanılı hastalarda IgA vaskülit görülme sıklığı %7 olarak bildirilmiştir (49). IgA vaskülit olan 20 hastanın %55'inde IgA vaskülit tanısı AAA tanısından önce konulmuştu. Cattan ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı çalışmada da AAA-IgA vaskülit birlikteliğinde ilk tanının sıklıkla IgA vaskülit olduğu bildirilmiş ve AAA'nın sık görüldüğü coğrafyalarda IgA vaskülit tanısı alan hastaların AAA mutasyon analizinin yapılmasını önermiştir (84). IgA vaskülit doktorların diğer vaskülitlere göre göreceli olarak kolay tanı koyduğu bir vaskülitir. Alt ekstremitede başlayan tipik basmakla solmayan gluteal bölgeye kadar uzanan purpuralar, karın ağrısı, eklem bulguları ile karakterize olması, çoğu zaman biyopsiye ya da görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmadan tanı konulması, hastalığın kolay tanı almasını sağlamaktadır. Bazı hastalarda AAA'nın klinik bulgularının daha önce başlamasına rağmen dramatik seyri nedeni ile IgA vaskülitinin daha erken tanı alması kaçınılmaz olmaktadır. IgA vaskülit beklenenden daha şiddetli bulgularla seyrediyorsa ya da döküntü, karın ağrısı gibi bulguların süresi uzuyorsa AAA birlikteliği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızdaki üç AAA hastasında IgA vaskülit ile birlikte başka inflamatuvar hastalıkların da olduğu görüldü. AAA zemininde görülen IgA vaskülit ile birlikte iki hastada UFM ve bir hastada sakroileit görülmesi dikkat çekiciydi. AAA'nın yarattığı inflamatuvar zeminde diğer inflamatuvar hastalıkların daha sık olabileceğinin akılda tutulması gereklidir.

Poliarteritis nodosa, AAA ile birlikteliği olan diğer bir vaskülit olup çalışmamızda %0,6 oranında tespit edildi. Tunca ve ark.'larının 2005 yılında 2838 hastayla yaptığı çalışmada bu oran %0,9, Barut ve ark.'larının çalışmasında %0,3 bulunmuştur (1,3). Erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada PAN prevalansı 2-9/1 000 000 bulunmuştur. Hatemi ve ark. yaptığı bir çalışmada AAA-PAN birlikte görülen hastalar ile izole PAN hastaları karşılaştırıldığında, iki hastalığın birlikteliği durumunda tanı yaşının daha küçük olduğu ve subkapsüler hematoma görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Hatemi ve ark.'larının çalışmasının sonucu yine AAA'nin tanı yaşına dikkat çekmektedir. Tanı yaşı küçük olan hastaların diğer olası inflamatuvar hastalıklar için de dikkatli takip edilmesi gerekmektedir. Çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar göstermektedir ki AAA tanılı hastalarda PAN görülme sıklığı artmaktadır (85).

Uzamış febril miyalji, AAA kliniğinde görülen bir durum olarak tanımlansa da daha çok AAA'ya eşlik eden vaskülitik bir sendrom olarak kabul edilmektedir (40). Çalışmamızda hastaların %2'sinde (n=7) UFM olduğu görüldü. AAA'ya eşlik eden hastalıklar ile alakalı yapılan bir çalışmada da %1,4 hastada UFM bildirilmiştir (76). Bir hastada IgA vaskülitide eşlik ediyordu. UFM'nin diğer vaskülitlerden farkı özellikle AAA'ya işaret etmesidir. Hatta UFM tanısının konulabilmesi için UFM bulguları olan hastada heterozigot MEFV mutasyonunun olması yeterlidir. AAA'nın bazen tanı anında ama sıklıkla seyrinde gelişebilir. Klinik benzerlik nedeniyle, özellikle AAA'nın sık görüldüğü bölgelerde PAN ve IgA vaskülitide ayırıcı tanısında UFM de akılda tutulmalıdır (83).

Nadir bir vaskülit olan Behçet hastalığının AAA hastalarında görülme sıklığı çalışmamızda %0,3 olarak tespit edilmiştir. Schwartz ve ark. tarafından 4000 AAA tanılı hasta ile yapılan çalışmada bu oran %0,9, bir başka çalışmada 686 AAA hastası içinde Behçet hastalığının oranı %0,14 olarak bildirilmiştir (9,50). Behçet hastalığı ülkemizde 1-3/10 000 oranında görülmektedir. Eşlik eden diğer vaskülitler kadar sık görülmesine de AAA tanılı hastalarda görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (50). İpek yolu ile Behçet hastalığının ilişkisi gösterilmiştir. Bu coğrafi bölgede yaşayanların HLAB51 pozitifliğinin daha fazla olduğu ve bunun da Behçet hastalığına genetik yatkınlık yarattığı bilinir. Bu coğrafi bölge AAA'nın da sık görüldüğü coğrafi bölge ile kesişmektedir. İki hastalığın birlikte görülmesinin ortak

etyopatogenetik mekanizmaya sahip olmaları nedeniyle olabileceğine dair yayınlar olsa da bu konu ile alakalı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (86).

Ailevi Akdeniz ateşinde sakroileit görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda da ikinci sıklıkta görülen inflamatuvar hastalık sakroileitti. İzole sakroileit %3,1 hastada tespit edildi. Ayrıca bir hastanın IgA vaskülit ile birlikte ve bir hastanın ÜK ile birlikte sakroileit tanısı aldığı görüldü. 392 hasta ile yapılan bir çalışmada AAA tanılı hastalarda sakroileit oranı %1,7 olarak bulunmuştur. Sakroileitin izole, İBH, AAA ya da JİA ile birlikte bulunabilecek olması hastaların tanısında ve tedavi seçimlerinde karışıklığa yol açabilir. Bu nedenle AAA tanısı ile izlenen her hastaya her kontrolünde inflamatuvar tipte bel, bacak ağrısının ve gastrointestinal sisteme ait yakınmalarının olup olmadığının sorulması akılcı olacaktır. Bir başka deyişle, İBH'na eşlik eden AAA hastalarında AFR değerlerinde artışın eşlik ettiği inflamatuvar sırt ağrılarında sakroileit akılda tutulmalıdır (81).

İnflamatuvar barsak hastalıkları, AAA ile birlikte görülebilen diğer bir inflamatuvar hastalıktır (52). Çalışmamızdaki hastaların %0,9'unda İBH, AAA'ya eşlik ediyordu (n=3). Hastalardan birinde CH, ikisinde ÜK mevcuttu. ÜK tanılı hastalarda birinin ayrıca sakroileit tanısı aldığı görüldü. Balcı-Peynircioğlu ve ark. tarafından 2000 AAA hastası ile yapılan ve eşlik eden durumların sunulduğu bir çalışmada da İBH oranı %0,8 bulunmuştur (79). Benzer çalışmalarda İBH-AAA birlikteliği oranı %1,45 ve %1,16 olarak bildirilmiştir (9). İBH tanılı hastalarda AAA sıklığına yönelik bir çalışmada iki hastalığın birlikte görülme sıklığının hastalıkların prevalanslarından yüksek olduğunu bildirmiştir (52).

Çalışmamızda incelediğimiz diğer bir eşlik eden durum AAA-JİA birlikteliğiydi. Hastaların %0,9'unda JİA olduğu görüldü. Ülkemizdeki JİA prevalansı 32/100 000'dir (87). Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada bu birliktelik oranı %1,9 ve % 4,6 bulunmuştur (1,79). Literatürde farklı bilgiler mevcut olsa da AAA tanılı hastalarda JİA görülme sıklığı normal popülasyona göre artmaktadır. AAA tanısı olan hastalarda JİA birlikteliği var demek klinisyeni bazı hastalarda zorlayabilir. AAA olan hastalarda genellikle monoartrit görülmektedir. Artrit kısa sürelidir ve antiinflamatuvar ilaçlara kısa sürede yanıt verir. Ancak bazı AAA hastalarında uzamış artrit görülebilir. Tutulan eklemde artrit aylarca devam edebilir.

JİA tanısının konulması için aynı eklemde en az altı hafta devam eden artrit olması gereklidir. Bu durumda uzamış artrit olan AAA hastalarının JİA ile karışabileceği kesindir. AAA olan hastalara JİA tanısı konulurken hastaların kliniklerinin, aile öykülerinin, genetik ve laboratuvar incelemelerinin bir bütün olarak değerlendirilmesi yardımcı olacaktır.

Ailevi Akdeniz ateşi ile birlikte görülebilen diğer bir hastalık ARA'dır. Çalışmamızda AAA tanılı hastaların %1,7'sinde ARA vardı. Balcı-Peynircioğlu ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada bu oran yaklaşık %0,8 bulunmuştur (79). ARA'nın prevalansı konusunda ülkemizde yapılan en kapsamlı çalışmada 2000-2009 yılları arasında görülme sıklığı 21/100 000'dir (88). Modifiye Jones kriterlerinin 2015 yılında revize edildiği ve mevcut prevalansın daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Yine de AAA tanılı hastalarda normal popülasyona göre ARA sıklığı oldukça fazladır. ARA, bazı klinik bulguları nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında yer almaktadır. ARA tanısında tanısal hatalara en sık sebep olan klinik bulgu artritir. Son Jones kriterlerine göre ARA'nın asimetrik ve gezici karakterdeki poliartrit, aseptik monoartrit ve poliartralji bulguları ile ateş, ESH ve CRP değerlerindeki yükseklik, AAA'nın atak tablosuyla bazı durumlarda karışabilmektedir. Ancak hastalık öyküsü, aile öyküsü ve ARA'da olan kardit, kore, eritema marginatum ve deri altı nodülleri ile EKG değişikliği tanısal anlamda yol göstericidir.

Çalışmamızda bir hastada (%0,3) ON olduğu görüldü. ON, optik sinirde inflamasyon ile seyreden, inflamasyon zemininde de gelişebilen nadir bir hastalıktır (82). Etiyolojisinde vasküler, enfeksiyöz, toksik/metabolik, neoplastik ve inflamatuvar nedenler olabilir (89). 1993 yılında 2 yetişkin AAA hastası ve 2016 yılında bir adolesan AAA hastası vaka raporu olarak yayınlanmış ve AAA-ON birlikteliğini bildirmiştir (82). ON yapan diğer etiyojilerin dışlandığı durumlarda bu nadir birliktelik akla gelmelidir.

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastaların bir kısmında eşlik eden birden fazla inflamatuvar hastalık olduğu görüldü. AAA-IgA vaskülit-sakroileit, AAA-sakroileit-ülseratif kolit, AAA-IgA vaskülit-UFM birliktelikleri inflamasyon zemininde birden fazla hastalığın birlikte görülebildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların mutasyonlarının eşlik eden inflamatuvar hastalığın gelişimi üzerine etkisi inceledi. Bu iki değişken arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan hastaların %71,1'inde en az bir M694V mutasyonu olduğu görüldü. Ayaz NA. ve ark. çalışmasında bu oran %72 olarak bildirilmiştir (76) . Bu konuda ülkemizde yayınlanan iki farklı çalışmada M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda daha fazla eşlik eden hastalık olduğu gösterilmiş olsa da çalışmaya inflamatuvar olan ve olmayan durumların beraber dahil edildiği görülmektedir (78,79). Mutasyonların gruplandırılmasındaki farklılıklar da analizlerin anlamlılık dereceleri arasındaki farkların bir nedeni olabilir. Her ne kadar çalışmamızda M694V mutasyonu olan hastalarda inflamatuvar hastalıkların daha sık olabileceği gösterilememiş olsa da diğer çalışmaların ışığında bu mutasyonu taşıyan hastaların eşlik edebilecek inflamatuvar hastalıklar için dikkatle izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Öte yandan inflamatuvar hastalık özelinde daha geniş kapsamlı, çok merkezli çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Eşlik eden inflamatuvar hastalık olması ile hastalık ağırlık skoru ilişkisi çalışmamızın hipotezlerinden biriydi. Çalışmamızda %14,8 hastada eşlik eden inflamatuvar bir hastalık bulundu. Bu hastaların hastalık ağırlık skorları eşlik eden hastalığı olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Hastalık ağırlık skorunun yanında Pras skora sistemine göre hastalık ağırlık şiddeti belirlendi. Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığında hastalarda ağır hastalık görülme oranının (%17,3) yüksek olması ve eşlik eden hastalık olmaması durumunda hastalarda hafif hastalık görülme oranının (%48,1) yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Yakın zamanda 1687 hasta ile yapılan bir çalışmada da eşlik eden durumların hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada sadece inflamatuvar hastalıklar değil, geniş bir hastalık grubunun AAA ile birlikte görülme durumları incelenmiştir (76). Bu ilişki, eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığında AAA hastalarının klinik izlem ve tedavisinde klinisyene yol gösterecektir. Ağır hastalık olarak gruplandırılan AAA'larda yeni gelişen ve AAA'nın seyrine uymayan klinik durumlarda eşlik edebilecek inflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir.

Ailevi Akdeniz ateşinde AFR, tanıda destekleyici ve izlemde yol göstericidir. AFR düzeylerinin atak sırasında yüksekliği ve ataksız dönemde anlamlı düşüşü ya da negatifliği beklenir. Çalışmamızda incelediğimiz diğer bir ilişki eşlik eden

inflatuar hastalığın olması ile ataksız dönemdeki AFR değerleri ilişkisiydi. Ataksız döneme ait ESH değerleri eşlik eden hastalığın olması durumunda anlamlı oranda yüksek bulundu. Ataksız dönemdeki CRP değerleri ile eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu. AAA tanısında ve takibinde rutin olarak kullanılan bu parametreler aynı zamanda subklinik inflamasyon açısından da fikir vermektedir (54). ESH değerlerinin ataksız dönemdeki yüksekliği, subklinik inflamasyon ile eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ilişkisine işaret edebilir. AAA'da subklinik inflamasyonun devam etmesi inflamatuvar bir zemin yaratarak diğer eşlik eden inflamatuvar hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak AFR'nin eşlik eden inflamatuvar hastalığa ikincil yükselebileceği de göz önüne alınmalı, gereksiz kolşisin dozu artırımına gidilmemelidir.

Çalışmamızda AAA'ya eşlik eden inflamatuvar hastalıkların tedaviye etkisi incelendi. Eşlik eden inflamatuvar hastalık olması ile kolşisin dozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığında hastaların biyolojik ajan kullanma oranları anlamlı yüksek bulundu. Diğer bir deyişle kolşisine yanıt veren hastalarda kolşisin dozu ile eşlik eden hastalık varlığı ilişkili değildir, ancak kolşisin dirençli hastalar diğer inflamatuvar hastalıkların gelişimi için risk altındadır. Kolşisin dirençli hastalarda kontrolsüz bir inflamatuvar zemin vardır. Bu inflamasyonun eşlik eden inflamatuvar hastalığın ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülebilir. Öte yandan kolşisin dirençli hastalara biyolojik ajanlar uygulanmaktadır. Biyolojik ajanların kullanımı bazı inflamatuvar hastalıkların nedeni olabilir mi sorusu da çelişkili yayınlarla gündeme gelmiştir. Bu ilaçları kullanırken ortaya çıkabilecek diğer inflamatuvar hastalıkların (üveit, İBH, makrofaj aktivasyon sendromu...) ilacın etkisinden olduğu şüphelidir ve bu konuda yapılacak çalışmalarla aydınlatılabilecek bir durumdur. Biyolojik ajan kullanan hastaların yani kolşisin dirençli hastaların diğer inflamatuvar hastalıklar yönünden takip edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada eşlik eden inflamatuvar hastalıkların AAA hastalığı ağırlık skorunu yükselttiği, ağırlık şiddetini artırdığı ve bu hastalarda ataksız dönemdeki ESH değerlerinin yüksek seyrettiği, biyolojik ajan kullanımının arttığı gösterilmiştir. AAA ile beraber inflamatuvar ek bir hastalığın olmasının hastalığın ağır şiddette

olmasına neden olabileceği ve takipte biyolojik ajan tercihinin gündeme gelebileceği akılda tutulmalıdır.



## 6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamız, 1 Ocak 2015-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Romatoloji Kliniği'nde Yalçınkaya ve ark. AAA tanı kriterlerine göre tanı alan 349 hasta ile yapıldı.
- 2- Çalışmaya dahil edilen hastaların %52,1'i kız, %47,9'u erkekti. %43,3'ünde aile öyküsü vardı.
- 3- Hastaların tamamının genetik incelemesi vardı ve %87,1'inde genetik mutasyon tespit edildi.
- 4- M694V mutasyonu en sık tespit edilen mutasyondur (%28,9).
- 5- Hastalık ağırlık skoruna göre incelendiğinde hastaların %45,8'inde hafif, %43,2'sinde orta ve %10,8'inde ağır hastalık mevcuttu.
- 6- Hastalık şiddeti hafif olan hastaların ortalama tanı yaşının hastalık şiddeti ağır olan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p=0,01$ ).
- 7- Çalışmaya dahil edilen hastaların %5,7'sinde kolşisin dirençli AAA vardı ve tedavilerine biyolojik ajan eklenmişti. Biyolojik ajan kullanan hastaların %70'i canakinumab, %20'si anakinra, 1 hasta canakinumab ve tocilizumab ve bir hasta tocilizumab ve etanercept kullanıyordu.
- 8- Biyolojik ajan kullanan hastaların atak dışı dönemdeki ESH değerlerinin kullanmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0,01$ ). Biyolojik ajan kullanımı ile atak dışı dönemdeki CRP değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,25$ ).
- 9- Çalışmaya dahil edilen hastaların %14,8'inde eşlik eden inflamatuvar bir hastalık tespit edildi.

- 10-** Eşlik eden inflamatuvar hastalıkların dağılımları %5,7 IgA vaskülit, %3,7 Sakroileit, %2,0 UFM, %1,7 ARA, %0,9 JİA, %0,6 PAN, %0,9 İBH, %0,3 Behçet hastalığı, %0,3 tekrarlayan optik nörit şeklindeydi.
- 11-** Hastaların tanı yaşı ile eşlik eden hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,39$ ).
- 12-** Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile mutasyon grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,51$ ).
- 13-** Hastaların hastalık ağırlık skorunun eşlik eden inflamatuvar hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p=0,04$ ).
- 14-** Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan hastalarda daha yüksek oranda ağır hastalık görüldüğü (%17,3), olmayan hastalarda ise daha yüksek oranda hafif hastalık görüldüğü (%48,1) saptandı ( $p=0,02$ ).
- 15-** Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan hastaların atak dışı dönemdeki ESH düzeylerinin, olmayan hastalara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0,01$ ). Eşlik eden inflamatuvar hastalık varlığı ile atak dışı dönemdeki CRP değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,53$ ).
- 16-** Eşlik eden inflamatuvar hastalık olması ile hastaların ortalama kolşisin dozları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,31$ ).
- 17-** Eşlik eden inflamatuvar hastalığı olan hastalarda biyolojik ajan kullanımının olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0,04$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. **Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, Aydın AK, Dasdemiir S, Turanlı ET, Buyru N, Kasapçopur O.** Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol. Int.* 2018;38(1):67–74.
2. **Onen F.** Familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2006;26(6):489–496.
3. **Tunca M, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E, Tirpan K, Birlik M, Soy Turk M, Senturk T, Balci B, Ozguc M, Dundar M, Gonen S, Misirlioglu M, Soylemezoglu O, Altiok O, Booth DR, Hawkins PN, Touitou I, Aksentijevich I, Matzner Y, Arslan S, Balaban Y, Batman F, Bayraktar Y, Apras S, Calguneri M, Duzova A, Kav T, Ozaltin F, Simsek H, Sivri B, Tatar G, Akkoc N, Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M, Unsal E, Arisoy N, Caliskan S, Gogus F, Masatlioglu S, Sever L, Akkok N, Cakar N, Kara N, Kocak H, Ozalp S, Bilge I, Sevinc E, Gul A, Kamali S, Sadikoglu B, Selcukbiricik F, Sirin A, Sucu A, Bek K, Bulbul M, Delibas A, Demircin G, Erdogan O, Oner A, Mesiha E, Ozkaya N, Tekin M, Demirkaya E, Erdem H, Gok F, Pay S, Islek I, Kabasakal Y, Keser G, Ozmen M, Akoglu E, Atagunduz P, Direskeneli H, Temel M, Tuglular S, Buyan N, Bakkaloglu S, Derici U, Goker B, Kalman S, Ozkaya O, Dusunsel R, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Korkmaz C, Baskin E, Koseoglu HK, Saatci U, Yucel E, Coban E, Yakupoglu G, Oktem F, Tunc E, Cobankara V.** Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1–11.
4. **Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M.** Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001;9(7):553–555.
5. **Kasapçopur Ö, Arisoy N.** Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases | Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Turk Pediatr. Ars.* 2006;41(1):9–17.
6. **Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A,**

- Kasapçopur Ö, Elhan AH, Doğanay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloğlu A.** A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48(4):395–398.
7. **Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L.** EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(4):644–651.
  8. **Ben-Chetrit E, Levy M.** Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659–664.
  9. **Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, Baba K.** Evaluation of co - existing diseases in children with familial. *Rheumatol. Int.* 2019;(0123456789). doi:10.1007/s00296-019-04391-9.
  10. **Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T.** Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: A comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(2):246–248.
  11. **Pras M.** Familial mediterranean fever: From the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand. J. Rheumatol.* 1998;27(2):92–97.
  12. **Lidar M, Livneh A.** Familial mediterranean fever: Clinical, molecular and management advancements. *Neth. J. Med.* 2007;65(9):318–324.
  13. **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):227–253.
  14. **Janeway TC, Mosenthal HO.** An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting,: With a study of the nitrogen metabolism. *Arch. Intern. Med.* 1908;11(3):214–225.
  15. **Brick IB, Cajigas M.** Benign Paroxysmal Peritonitis. *N. Engl. J. Med.* 1951;244(21):786–790.
  16. **REIMANN HA.** Regularly Periodic Fever of Eleven Years' Duration: Report of a Case. *Acta Med. Scand.* 1947;128(196 S):666–673.

17. **Heller H, Sohar E, Sherf L.** Familial Mediterranean Fever. *A.M.A Arch. Intern. Med.* 1958;102(1):50–71.
18. **HELLER H, SOHAR E, GAFNI J, HELLER J.** Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch. Intern. Med.* 1961;107:539–550.
19. **Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP, Orah S. Platt, Donald J. Brambilla, Wendell F. Rosse, Paul F. Milner, Oswaldo Castro, Martin H. Steinberg and PPK.** The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at COLUMBIA UNIV HEALTH SCIENCES LIB on July 24, 2012. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N. Engl. J. Med.* 1994;330(23):1639–1644.
20. **Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow J, Wood G, Zaks N, Mansfield E, Chen X, Eisenberg S, Vedula A, Shafran N, Raben N, Pras E, Pras M, Kastner DL, Blake T, Baxevanis AD, Robbins C, Krizman D, Collins FS, Liu PP, Chen X, Shohat M, Hamon M, Kahan T, Cercek A, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N, Richards N, Shelton DA, Gumucio D, Yokoyama Y, Mangelsdorf M, Orsborn A, Richards RI, Ricke DO, Buckingham JM, Moyzis RK, Deaven LL, Doggett NA.** Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797–807.
21. **Ben-Chetrit E, Touitou I.** Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Care Res.* 2009;61(10):1447–1453.
22. **Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM.** Familial Mediterranean fever in children: The expanded clinical profile. *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians* 1999;92(6):309–318.
23. **Touitou I.** The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001;9(7):473–483.
24. **Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoglu S, Karaca N, Aksu G, Kutukculer N.** Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin. Rheumatol.* 2012;31(3):493–501.

25. **Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, Gianneramo V, Galeazzi M.** Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann. Med.* 2012;44(7):664–673.
26. **Woo JS, Imm JH, Min CK, Kim KJ, Cha SS, Oh BH.** Structural and functional insights into the B30.2/SPRY domain. *EMBO J.* 2006;25(6):1353–1363.
27. **de Torre-Minguela C, del Castillo PM, Pelegrín P.** The NLRP3 and pyrin inflammasomes: Implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2017;8(JAN). doi:10.3389/fimmu.2017.00043.
28. **Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, Gumucio DL.** Interaction between Pyrin and the Apoptotic Speck Protein (ASC) Modulates ASC-induced Apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2001;276(42):39320–39329.
29. **Omenetti A, Carta S, Delfino L, Martini A, Gattorno M, Rubartelli A.** Increased NLRP3-dependent interleukin 1 $\beta$  secretion in patients with familial Mediterranean fever: Correlation with MEFV genotype. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(2):462–469.
30. **Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL.** Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br. J. Haematol.* 2009;146(5):467–478.
31. **Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, Rouis M.** NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol.* 2015;4:296–307.
32. **Üstebay S, Üstebay D, Yılmaz Y.** Ailevi Akdeniz Ateşi. *J. Acad. Res. Med.* 2015;5(3):89–93.
33. **Bakkaloglu A.** Familial Mediterranean fever. *Pediatr. Nephrol.* 2003;18(9):853–859.
34. **Shohat M, Halpern GJ.** Familial mediterranean fever-a review. *Genet. Med.* 2011;13(6):487–498.

35. **Mor A.** Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(12):2594–2604.
36. **Shohat M.** Summary GeneReview Scope Diagnosis Suggestive Findings. 2020:1–29.
37. **Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni J.** Protracted arthritis in familial mediterranean fever. *Rheumatology* 1977;16(2):102–106.
38. **Sari I, Birlik M, Kasifoglu T.** Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur. J. Rheumatol.* 2014;1(1):21–33.
39. **Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, Trau H.** Erysipelas-like erythema of familial mediterranean fever: Clinicopathologic correlation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000;42(5):791–795.
40. **Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M.** Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J. Rheumatol.* 1994;21(9):1708–1709.
41. **Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M.** The Changing Face of Familial Mediterranean Fever. *Semin. Arthritis Rheum.* 1996;26(3):612–627.
42. **Kuncl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M.** Colchicine myopathy and neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1987;316(25):1562–1568.
43. **Kunt SŞ, Aydın F, Çakar N, Özdel S, Yalçınkaya F, Özçakar ZB.** The effect of genotype on musculoskeletal complaints in patients with familial Mediterranean fever. *Postgrad. Med.* 2020;132(2):220–224.
44. **Gedalia A, Zamir S.** Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr. Neurol.* 1993;9(4):301–302.
45. **Gökalp HZ, Başkaya MK, Aydın V.** Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1992;94(3):261–263.
46. **Obici L, Merlini G.** Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun. Rev.* 2012;12(1):14–17.

47. **Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S., Franciosa, J. A., Harston, W. E., Tristani, F. E., Duneman, B., Baker B.** The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UC SHARED JOURNAL COLLECTION on November 22, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights r. *N. Engl. J. Med.* 1986;314(24):1547–1552.
48. **Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Akar N, Misirlioğlu M, Çakar N.** Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2000;89(2):177–182.
49. **Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O.** Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24(2):323–327.
50. **Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A.** Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2000;29(5):286–295.
51. **Moretti G, Le Bras M, Longy M.** Familial Mediterranean fever and fatty liver. Effect of a long time colchicine treatment on triglyceride storage. *Ann Intern Med* 1981;132:482–486.
52. **Beşer ÖF, Çokuğraş FÇ, Kutlu T, Erginöz E, Gülcü D, Kasapçapur Ö, Erkan T.** Association of familial mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease. *Turk Pediatr. Ars.* 2014;49(3):198–202.
53. **Idder HEHF, Howers YEC, Idar MEL, Ternberg MAS, Angevitz PNL, Ivneh AVIL.** Crohn Disease in Patients with Familial Mediterranean Fever fever ( FMF ). 2002;81(6):0–5.
54. **Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçapur O, Yazici H.** Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61(1):79–81.
55. **Tunca M, Kirkali G, De Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN.** Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999;353(9162):1415.

56. **Akkuş S, Çalışkan S, Kasapçopur Ö.** Tubular functions in Familial Mediterranean Fever. *Turkish J Pediatr* 2002;44:317–20.
57. **Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M.** Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879–1885.
58. **Ehrenfeld M, Levy M.** Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever [2]. *Am. J. Med. Genet.* 1999;82(5):442.
59. **Padeh S.** Periodic fever syndromes. *Pediatr. Clin. North Am.* 2005;52(2):577–609.
60. **Livneh A, Langevitz P.** Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2000;14(3):477–498.
61. **Goldfinger S.** Colchicine for familial Mediterranean fever. *New Engl. J. Med.* 1972;287(25):1302.
62. **Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J.** A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. *N. Engl. J. Med.* 1974;291(18):932–934.
63. **Portincasa P.** Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare. *Curr. Med. Chem.* 2015;23(1):60–86.
64. **Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E.** Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):973–977.
65. **Berkun Y, Wason S, Brik R, Butbul Y, Ben-Chetrit E, Hashkes PJ, Livneh A, Ozen S, Ozdogan H, Faulkner R, Davis MW.** Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial mediterranean fever. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012;25(4):1121–1130.
66. **Ben-Chetrit E, Levy M.** Colchicine: 1998 update. *Semin. Arthritis Rheum.* 1998;28(1):48–59.

67. **Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A.** Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci.* 1995;31(10):616-620.
68. **Levinger U, Monselise A.** Reporting a desensitization protocol for colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5 Suppl 24):79.
69. **Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, Celik A, Sen G, Onen F, Akkoc N.** Familial mediterranean fever: Risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(3):131–136.
70. **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.
71. **Öner A, Erdoğan Ö, Demircin G, Bülbül M, Memiş L.** Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr. Nephrol.* 2003;18(6):521–526.
72. **Economides AN, Carpenter LR, Rudge JS, Wong V, Koehler-Stec EM, Hartnett C, Pyles EA, Xu X, Daly TJ, Young MR, Fandl JP, Lee F, Carver S, McNay J, Bailey K, Ramakanth S, Hutabarat R, Huang TT, Radziejewski C, Yancopoulos GD, Stahl N.** Cytokine traps: Multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat. Med.* 2003;9(1):47–52.
73. **Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P.** Novel therapeutics for the treatment of familial mediterranean fever: From colchicine to biologics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;95(1):89–97.
74. **Çakan M, Karadağ ŞG, Ayaz NA.** Canakinumab in colchicine resistant familial mediterranean fever and other pediatric rheumatic diseases. *Turk. J. Pediatr.* 2020;62(2):167–174.
75. **Fu B, Xu X, Wei H.** Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J. Transl. Med.* 2020;18(1):1–5.
76. **Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez**

- HE.** Comorbidities and phenotype–genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00296-020-04592-7.
77. **Güleç N, Makay B, Sözeri B.** Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial Mediterranean fever patients. *Mod. Rheumatol.* 2020;30(1):166–171.
78. **Ozcakar ZB, Cakar N, Uncu N, Celikel BA, Yalcinkaya F.** FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ASSOCIATED DISEASES IN CHILDREN. *QJM An Int. J. of Medicine* 2017:287–290.
79. **Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıclı ZS, Avcı E, Yeliz Akkaya-Ulum Z, Karadağ Ö, Kalyoncu U, Bilginer Y, Yılmaz E, Özen S.** Comorbidities in familial Mediterranean fever: Analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatol. (United Kingdom)* 2020;59(6):1372–1380.
80. **Erken E, Erken E.** Cardiac disease in familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2018;38(1):51–58.
81. **Yıldırım DG, Fidan HK, Gönen S, Söylemezoğlu O.** Sacroiliitis associated with familial mediterranean fever in childhood: A case series and review of literature. *Turk. J. Pediatr.* 2020;62(2):175–181.
82. **Başaran Ö, Kavuncu S, Güven A, Uncu N, Acar-Çelikel B, Çakar N.** Familial mediterranean fever associated with optic neuritis, successfully treated with anti-interleukin 1 agents. *Turk. J. Pediatr.* 2016;58(3):327–330.
83. **Aksu K, Keser G.** Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol. Int.* 2011;31(10):1263–1274.
84. **Cattan D.** MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: Proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005;4(1):105–112.
85. **Watts RA, Scott DGI.** Epidemiology of the vasculitides. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2004;25(5):455–464.
86. **Birlik M, Tunca M, Hizli N, Soytürk M, Yeniçerioğlu Y, Özcan MA, El Ö.** Coexistence of Familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behcet's

disease: A rare occurrence. *Clin. Rheumatol.* 1998;17(5):397–399.

87. **Çakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, Elelçi E, Erdem G, Sarvan FO, Şenocak M.** The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol. Int.* 2012;32(4):895–908.
88. **Örün UA, Ceylan Ö, Bilici M, Karademir S, Öcal B, Şenocak F, Özgür S, Doğan V, Yılmaz O, Keskin M.** Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: A 30-year experience in a single center. *Eur. J. Pediatr.* 2012;171(2):361–368.
89. **Bhatti MT.** Pediatric Optic Neuritis Mays A . El-Dairi , MD Fatema Ghasia , MD. 2012;52(3):29–49.

## 8. EKLER

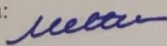
### EK.1 Etik Kurul Onay Formu

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz ateşi tanısıyla izlenen çocuk hastalarda eşlik eden inflamatuvar hastalıklar ve bu hastalıkların Ailevi Akdeniz ateşi ağırlık skoru üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi'
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-069

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	diskapi.cocuk.eah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Cüneyt KARAGÖL						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM						
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI							
	DESTEKLEYİCİ							
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)							
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ							
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>					
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>						
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>						
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>						
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>						
DİĞER İSE BELİRTİNİZ								
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER  
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz ateşi tanısıyla izlenen çocuk hastalarda eşlik eden inflamatuvar hastalıklar ve bu hastalıkların Ailevi Akdeniz ateşi ağırlık skoru üzerine etkisinin değerlendirilmesi'
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-069

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-069	Tarih: 25.03.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER

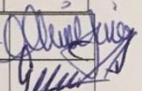
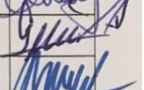
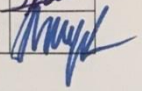
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Tuğrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi ve Çocuk Üroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saliha ŞENEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Dr. Sami Ulus Kadın ve Çocuk Sağlığı ve Hast. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	Çocuk Enfeksiyon	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dilşat YILDIRIM BİNGÜL	Fizyoloji	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

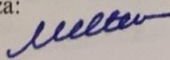
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz ateşi tanısıyla izlenen çocuk hastalarda eşlik eden inflamatuvar hastalıklar ve bu hastalıkların Ailevi Akdeniz ateşi ağırlık skoru üzerine etkisinin değerlendirilmesi'
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-069

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAh	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel bilgiler

Adı-Soyadı: Yunus Emre İNCE

Doğum yeri ve tarihi: Erzurum, 27.06.1991

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: [dr.yunusemre.26@gmail.com](mailto:dr.yunusemre.26@gmail.com) /

0 (532) 450 13 00

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitimi

Ankara Şehir Hastanesi (2019- halen)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM (2016-2019)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Denizli Er-bakır Fen Lisesi (2005-2009)

Denizli D.D. Emsan İlköğretim Okulu (1999-2005)

Erzurum Sabancı İlkokulu (1998-1999)

## III- Unvanları

Doktor – 2015

## IV- Mesleki Deneyim

Ankara Şehir Hastanesi (2019- halen)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM (2016-2019)

Gaziantep Çocuk Hastanesi / Pratisyen hekim (2015-2016)

Gaziantep Şahinbey Toplum Sağlığı Merkezi / Pratisyen Hekim (2015)

## V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

## VI- Bilimsel İlgi Alanları

## VII- Bilimsel Etkinlikler

1. Nisan 2019 Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, Katılımcı
2. Kasım 2019 K.K.T.C., Milli Pediatri Derneđi 63. Milli Pediatri Kongresi “Ergen Yaş Grubunda Ağız Sağlığı Bilgi Düzeyi Deđerlendirmesi”, Poster sunumu
3. Aralık 2019 Ankara, Ankara İl Sağlık Müdürlüğü- Çocuk Acil Tıp ve Yođun Bakım Derneđi, Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteđi Eđitimleri, Katılımcı

