



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

GEÇ BAŞLANGIÇLI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Okan AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Serdal UĞURLU

İSTANBUL-2019

ÖNSÖZ

Tez öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım, kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yol gösterici olan sevgili hocam Prof. Dr. Serdal Uğurlu'ya,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye,

Her daim en güncel bilgileri, tecrübeleri ile harmanlayarak biz asistan hekimlere iç hastalıkları hekimliğinin inceliklerini öğreten tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları öğretim üyeleri ve uzman hekimlerine,

Beraber anılarımı paylaştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Tezimim yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen Dr. Buğra Egeli'ye,

Dosyaların temini konusundaki yardımları için arşiv görevlisi Sn. Semih Karakaya'ya,

Her zaman yanımda olan değerli aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Okan Aydın

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	1
1.1.1. TANIM	1
1.1.2. TARİHSEL SÜREÇ	1
1.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	2
1.1.4. GENETİK	3
1.1.5. PATOGENEZ.....	5
1.1.6. KLİNİK BULGULAR	6
1.1.6.1 ATAKLAR.....	6
1.1.6.2. ATEŞ.....	7
1.1.6.3. PERİTONİT	7
1.1.6.4. PLÖRİT	8
1.1.6.5. PERİKARDİT	8
1.1.6.6. SİNOVİYAL TUTULUM.....	8
1.1.6.7. ERİZİPEL BENZERİ ERİTEM.....	9
1.1.6.8. MİYALJİ.....	9
1.1.6.9. AMİLOİDOZ	9
1.1.6.10. DİĞER BULGULAR.....	10

1.1.7. TANI.....	10
1.1.8. İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	12
1.1.9. TEDAVİ.....	13
1.1.9.1. KOLŞİSİN.....	13
1.1.9.2. ANTİ IL-1 TEDAVİLERİ	15
1.1.9.2.1. Anakinra	15
1.1.9.2.2. Rilonacept.....	15
1.1.9.2.3. Canakinumab	15
1.1.9.3. AAA İLİŞKİLİ AMİLOİDOZ TEDAVİSİ.....	16
1.1.9.4. GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE TEDAVİ.....	16
2. AMAÇ	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR.....	34

KISALTMALAR

- AAA** : Ailevi Akdeniz Ateşi
- CAPS** : Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom
- CRP** : C-reaktif protein
- ELE** : Erizipel benzeri eritem
- EMG** : Elektromiyografi
- HIDS** : Hiper Ig D Sendromu
- HSP** : Henoch-Schönlein purpurası
- IL-1 β** : İnterlökin-1 β
- İBS** : İrritabl Barsak Sendromu
- MEFV** : MEditerranean FeVer
- MHC** : Major doku uygunluk kompleksi
- MICA** : MHC sınıf 1 polipeptidle ilişkili sekans A
- MKD** : Mevalonat Kinaz Eksikliği
- PAN** : Poliarteritis Nodoza
- SAA** : Serum amiloid A
- SPSS** : *Statistical Package for the Social Sciences* – Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
- TRAPS** : Tümör Nekroz Faktör Reseptörüyle İlişkili Periyodik Sendrom

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: MEFV gen mutasyonlarının sınıflandırılması	4
Tablo 2: AAA tanı kriterleri.....	11
Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri	19
Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri	20
Tablo 5: Hastaların genetik özellikleri	21
Tablo 6: Hastaların tedavi özellikleri	22
Tablo 7: 40 yaş ve üzeri başlangıçlı ve en az bir M694V mutasyonuna sahip olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri.....	23
Tablo 8: 20 yaş ve altı başlangıçlı ve en az bir M694V mutasyonuna sahip olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri.....	25
Tablo 9: Geç başlangıçlı AAA hastaları ile erken başlangıçlı AAA hastalarının klinik ve genetik özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar	32

ÖZET

Giriş: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. İlk atak, hastaların %90'ında 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. 40 yaşından sonra hastalık başlangıcı nadir olmakla birlikte görülebilir.

Amaç: Bu çalışmada 40 yaş ve üzeri başlangıçlı (grup 1) AAA hastaları ile 20 yaş ve altı başlangıçlı (grup 2) AAA hastalarını karşılaştırarak klinik ve genetik farkları ortaya çıkarmayı amaçladık.

Yöntem: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde 2008-2017 yıllarına ait 2020 AAA hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hasta sayısı belirlendi ve bu sayının 2 katı kadar kontrol grubu (≤ 20 yaş) oluşturularak demografik, klinik ve genetik veriler kaydedildi.

Bulgular: İki bin yirmi hastanın 41'inde (%2,02) ilk atağın 40 yaş ve üzerinde olduğu saptandı. Her iki grupta erkek kadın oranı 1:1,7 bulundu. Tanı gecikme süresi grup 1'de $5,6 \pm 5,75$ yıl, grup 2'de $10,7 \pm 12,3$ yıl saptandı. Her iki grupta klinik özellikler açısından tek farklılık olan ateş, grup 1'de 26 (%63,4) hastada görülürken grup 2'de 67 (%81,7) hastada görüldü ($p=0,026$). M694V homozigot mutasyon ve en az bir M694V mutasyon sıklığı Grup 2'de daha fazla iken en az bir ekzon 2 mutasyonu grup 1'de daha fazlaydı. Son 6 aydaki ortalama kolşisin dozu geç başlangıçlı hastalarda $1,38 \pm 0,64$ mg, erken başlangıçlı hastalarda $1,61 \pm 0,47$ mg olarak saptandı.

Sonuç: Geç başlangıçlı hastalarda ateş sıklığının ve son 6 aydaki kolşisin dozunun daha az olması, ekzon 2 mutasyonlarının ise daha sık görülmesi hastalığın daha hafif seyirli olduğunu gösterebilir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, geç başlangıçlı, erken başlangıçlı, MEFV mutasyonu, kolşisin

ABSTRACT

Introduction: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by recurrent fever and serositis attacks. The disease onset occurs before 20 years of age in 90% of patients. Rarely, the disease onset occurs after 40 years of age.

Aim: We aimed comparing the patients with early and late onset of disease.

Methods: We did a retrospective analysis of 2020 patients registered in our FMF center in years 2008-2017. Patients with disease onset of 40 years and above (Group 1) were collected. The control group (Group 2), disease onset of 20 years and below, were randomly selected with twice amount of the study group. Demographic, clinical and genetic data were recorded.

Results: Out of 2020 patients, 41 were in group 1 (2.02%). The male to female ratio was 1:1.7 in both groups. The delay of diagnosis was 5.6 ± 5.75 years in group 1, 10.7 ± 12.3 years in group 2. In terms of clinical features, the only significant difference in between two groups belonged to fever seen in 26 (63.4%) patients in group 1 and 67 (81.7%) patients in group 2 ($p=0,026$). M694V mutation frequency was higher in group 2 whereas exon 2 mutation frequency was higher in group 1. The mean colchicine dose in the 6 months was 1.38 ± 0.64 mg in group 1, 1.61 ± 0.47 mg in group 2.

Discussion: In patients with late disease onset, the results of decreased mean colchicine dose during the last 6 months, decreased fever ratio, and increased exon 2 mutation frequency might point out to a mild disease severity.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, late onset, early onset, MEFV mutation, colchicine

1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

1.1.1. TANIM

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık olan AAA, otoinflamatuvar hastalıkların önemli bir kısmını oluşturan ailevi periyodik ateşli hastalıkların en yaygın görülenidir (2). Hastalığın önemli bir kısmı pirin isimli proteini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (3). AAA, Doğu Akdeniz halklarında ve özellikle Türk, Arap, Sefarad Yahudileri ve Ermenilerde sık görülmekle birlikte son yıllarda dünyanın farklı bölgelerinden de hastalık bildirimleri yapılmaktadır (4). Hastalık ortalama 1-3 gün sürmekte ve tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem ve nadiren orşit, perikardit, febril miyalji şeklinde prezente olmaktadır. Hastalığın önemli bir özelliği erken yaşlarda başlamasıdır. İlk atak, hastaların %90'ında 20 yaşından önce, geriye kalanların çoğunda ise 40 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. 40 yaşından sonra hastalık başlangıcı nadir olmakla birlikte görülebilir. Teşhis ya da tedavi edilmemiş hastalarda mortalitenin esas sebebi AA amiloidoz gelişmesidir (5,6). Kolşisin tedavisi ile atakları, kronik subklinik inflamasyonu ve sekonder amiloidozu önlemek hedeflenmektedir(7).

1.1.2. TARİHSEL SÜREÇ

AAA en eski ve en sık görülen ailevi periyodik ateşli hastalıktır. Ailevi periyodik ateşli hastalıklar 20. yüzyılın son çeyreğinde detaylı bir şekilde tanımlansa da antik dönemden beri periyodik ateşli hastalıkların varlıkları bilinmektedir. Örneğin Galen, MS ikinci yüzyılın başlarında ayın farklı evrelerine atfettiği döngüsel ateşleri tanımladı. Haberdan 1802'de 'Hastalıkların Tarihçesi ve Tedavisine İlişkin Yorumlar' isimli kitabında periyodik ateşli hastalık tanımı yapmıştır. 1895'te Osler periyodik olarak farklı visseral bulgular ve çeşitli döküntüler ile gelen 11 vakayı tanımladı. 1908'de Jeneway ve Mosenthal genç bir kızda aralıklı karın ağrısı ve ateş ile seyreden vaka bildirimini yapmışlar ve vakayı 'teşhis edilemeyen vaka' olarak rapor etmişlerdir. AAA'nın ilk doğru tanımı 1945'te Siegal tarafından yayınlandı. Siegal 'benign paroksizmal peritonit' adı altında 10 vaka bildirmiştir (8). O zamandan beri hastalık periyodik serozit, Reimann hastalığı, Siegal-Cattan-Mamou Sendromu, Ermeni hastalığı, paroksizmal sendrom gibi çeşitli isimlendirmelerle literatürde yerini almıştır (9). 1951'de 2

Fransız doktor Cattan ve Mamou, AAA'nın böbrek hastalığı ile ilişkisini farketti (10). 7 yıl sonra Beyrut Amerikan Üniveritesi'nde Tuğan tarafından renal amiloidoz rapor edilmiştir (11). 'Ailevi Akdeniz Ateşi' ismi 1958'de Heller tarafından, hastalığın genetik yönüne vurgu yapmak için tanımlanmış ve tüm dünyada kabul görmüştür (12).

AAA'nın tarihsel süreçteki en önemli kilometre taşlarından biri, kolşisin tedavisinin etkinliğine dair iki raporun yayınlandığı 1972 yılıdır (13,14). Yüzlerce yıldır bitkisel ilaç olarak kullanılan kolşisin, ilk olarak 11. yüzyıl başlarında İbn-i Sina tarafından eklem ağrıları ve gut tedavisinde kullanılmak üzere tanımlanmıştır (15). Kolşisin, AAA tedavisinin temel dayanağını oluşturmaya devam etmekte ve AAA'nın ölümcül bir komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önlemektedir.

1997 yılında MEFV (MEditerranean FeVer) geninin tanımlanması ve ardından MEFV geni tarafından kodlanan pirin/marenostrin proteinlerinin ortaya çıkarılması hastalığın patogenezi anlamada önemli bir dönüm noktası olmuştur (16,17). 2007'de Papin ve arkadaşları, pirinin AAA patogeneziinde önemli bir rol oynayan interlökin-1 β 'nin aracılık ettiği inflamasyonun düzenleyicisi olarak görev aldığı gösterilmiştir (18). Bu, moleküler düzeyde kesin hastalık sürecini ortaya çıkaran ve aynı zamanda anti IL-1 tedavilerinin gelişimine katkı sağlayan önemli bir keşifti.

1.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

AAA, en sık görülen monojenik otoinflamatuvar hastalıktır. Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar arasında prevalansı çok yüksektir (4). Her bir popülasyon için çok fazla epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte hastalığın görülme sıklığı Türkiye, İsrail ve Ermenistan'da kabaca 1-2:1000'dir (19–21).

Türkiye'de yapılan saha çalışmalarında Orta Anadolu'da (Tokat-Sivas) AAA prevalans 8:1000 iken Trakya bölgesinde çok daha düşük bulunmuştur (6:10,000) (22–24). Bu çarpıcı farklılıklar AAA'nın Türkiye gibi risk altındaki bir coğrafyada bile eşit şekilde dağılmadığını ve toplumların genetik heterojenitesini dikkate almak gerektiğini göstermektedir (2). Hastaların düzgün olmayan coğrafi dağılımına dair benzer bir durum İtalya'da da vardır: AAA güneyde, özellikle Sicilya ve Calabria'da daha yaygın, yarımadanın kuzey kesiminde ise daha az görülmektedir (25).

Risk altındaki toplumlarda otozomal resesif kalıtım şeklinin doğası gereği taşıyıcılık sıklığı çok daha fazladır (Sefarad Yahudilerinde 1:5, Araplarda 1:16, Türklerde 1:5 ve Ermenilerde 1:7) (26). MEFV geninin tanımlanmasından sonra, Akdeniz havzası dışındaki bölgelerden artan bir şekilde AAA bildirimi yapılmaktadır. 20. Yüzyıldaki göçler AAA'nın dünya geneline yayılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte AAA diğer etnik gruplarda da görülebilmektedir. İran, Japonya, İngiltere, ABD, Brezilya, Avusturalya'dan önemli sayıda hasta bildirimine karşın Sahra Altı Afrika Ülkeleri, Etiyopya, Yemen ve İskandinav ülkelerinden hiç hasta bildirimi yapılmamıştır (3,4,27-29).

1.1.4. GENETİK

AAA, MEFV geninin tanımlanmasından çok önce otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Heller, AAA'nın tek bir otozomal resesif özellikte kalıtıldığını ancak çocukların beklenenden daha düşük oranda etkilendiğini belirtmiştir (30). Armenian, tek bir gen dışındaki faktörlerin önemli olabileceğini ve hastalığının ortaya çıkmasında çevresel belirleyicilerin rol alabileceğinden söz etmiştir (31). 1997'de MEFV geninin iki farklı konsorsiyum tarafından tanımlanması, AAA'nın moleküler ve genetik temelini ortaya çıkarılmasına önemli bir katkı sağlamıştır (16,17). MEFV geni, 16. Kromozomun kısa kolunda (16p 13.3) bulunur ve 10 ekzondan oluşur. Uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından pirin veya Fransız AAA konsorsiyumu tarafından marenostriin olarak adlandırılan 781 amino asitten oluşan proteini kodlar (3). Otoinflamatuvar hastalıklar için online kayıt defteri olan INFEVERS veri tabanına göre (<http://fmf.igh.cnrs.fr//infervers>), bugün için bildirilen 360'dan fazla dizi değişikliği vardır ancak bu varyantların birçoğunun önemi bilinmemektedir. AAA ilişkili missense mutasyonların büyük bir kısmı ekzon 2, 3, 5 ve 10'da bulunur. En sık saptanan mutasyonlar ekzon 10'da bulunan M694V, M680I, V726A, M694I ve ekzon 2'de bulunan E148Q mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar, risk altındaki toplumlarda tanı alan klasik AAA hastalarının 3'te 2'sinden fazlasında görülür. Mutasyonların tahmini yaşları 3,500 ile 18,000 yıl arasında değişmekte olup en eski mutasyon E148Q'dur (32).

M694V, en sık görülen ve en patojenik mutasyondur. 10. ekzondaki 2080. nükleotidde adeninin yerini guaninin alması, sentezlen pirin proteininin 694. aminoasiti olan metiyonin yerine valinin gelmesine yol açar (33). M694V homozigot olan hastalar daha erken bir hastalık başlangıcına sahiptirler, bu hastalarda amiloidoz gelişimi daha sıktır ve hastalık aktivitesini baskılamak için gerekli kolşisin dozu daha yüksektir. M680I Türk ve Ermenilerde, V726A

Askenazi Yahudilerinde ve M694I Araplarda daha yaygındır (3). Dünya genelinde ve ayrıca AAA'nın daha az görüldüğü yerlerde en yaygın varyant E148Q'dur (34). E148Q mutasyonunun patojenik etkisi kesin değildir. Benign polimorfizm veya önemi bilinmeyen bir varyant olarak kabul edilmiştir (35,36). Kalıtsal tekrarlayan ateşli hastalıkların gen varyantlarının klinik yorumu için bir sınıflandırma geliştirilmiştir: patojenik varyantlar (örn: M694V), önemi bilinmeyen varyantlar (örn: E148Q) ve klinik öneme sahip olmayan varyantlar (örn: R202Q) (Tablo 1) (36).

Tablo 1: MEFV gen mutasyonlarının sınıflandırılması

	Patojenik varyantlar	Önemi bilinmeyen varyantlar	Klinik öneme sahip olmayan varyantlar
Ekzon 10	M694V	K695R	
	V726A		
	M680I		
	M694I		
	R761H		
	A744S		
	I693del		
Ekzon 2	E167D	E148Q	R202Q
	T267I		
Ekzon 3		P369S	
Ekzon 5		F479L	
Ekzon 9		I591T	

AAA, her ne kadar otozomal resesif bir hastalık olarak tanımlansa da klinik olarak AAA tanısı alan hastaların yaklaşık %25'inde sadece 1 alelde mutasyon vardır (37) ve %10-20'sinde

hiç mutasyon görülmez (38). Bu hastalardaki nadir mutasyonların varlığı moleküler analizlerle kanıtlanamamıştır (39). Bir veya iki alelde mutasyonu olan AAA hastaları arasında klinik prezentasyonda anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir (40). Öte yandan heterozigot bireylerin büyük bir kısmı gerçek taşıyıcılardır ve bu bireylerde AAA'nın klinik bulguları görülmez. Jeru ve arkadaşları heterozigositenin, AAA'nın ailesel formlarındaki rolünün çok az olmasına karşın hastalık gelişiminde bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında göreceli risk Türkler için 6,3 Sefarad Yahudileri için 8,1 olarak hesaplanmıştır (41).

Tek bir alelde MEFV mutasyonuna sahip bir bireyde AAA fenotipinin ekspresyonu, diğer genlerdeki bir veya daha fazla modifiye edici alellerin ve/veya çevresel faktörlerin katkısına ihtiyaç duyabilir. SAA (Serum amiloid A) geni ve MICA (MHC sınıf 1 polipeptidile ilişkili sekans A), AAA'nın ciddiyetine katkıda bulunan modifiye edici genler olarak bildirilmiştir. SAA1 aleli bazı popülasyonlarda amiloidoz ile anlamlı şekilde ilişkilidir (42–44). Risk altındaki toplumlarda, MEFV mutasyonu olmayan bireylerdeki AAA fenotipi, diğer otoinflamatuvar hastalık genlerindeki mutasyonlarla ilişkili olabilir (45).

Çalışmalar AAA fenotipinin MEFV geni, modifiye edici genler, epigenetik değişiklikler, çevresel ve kültürel özellikler gibi birçok faktörün etkileşimi ile belirlendiğini göstermektedir. Özen ve arkadaşları Türkiye'de yaşayan AAA'lı çocuklarda hastalık şiddet skorlarını belirlemiş ve bunu Almanya'da yaşayan Türk AAA'lı çocukları ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak Türkiye'de yaşayan çocuklarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğu bulunmuştur (46). 14 ülkeden katılımın olduğu çok uluslu bir çalışmada, renal amiloidoz gelişiminde en önemli risk faktörünün yaşanılan ülke olduğu gösterilmiştir (47).

Eldeki veriler göz önüne alındığında, tek gen resesif model, AAA genetiğinin karmaşıklığını tanımlayamamaktadır. Belki de AAA multifaktöriyel ve poligenik bir hastalıktır ve çoklu genlerin ve çevresel faktörlerin etkisiyle fenotipik heterojenite ortaya çıkmaktadır(48).

Sonuç olarak AAA tanısının temelini klinik yargı oluşturur. MEFV durumu ne olursa olsun AAA ile uyumlu klinik semptomları olan her hasta kolşisin tedavisi başlanmayı hak eder.

1.1.5. PATOGENEZ

AAA, doğal immün sistemin bir hastalığıdır ve patogenezinde mutant MEFV gen ürünü olan pirindeki fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. Pirin, baskın olarak nötrofil, monosit,

dendritik hücre ve sinoviyal ve serozal fibroblast sitoplazmalarında eksprese edilir. Pirinin fizyolojik rolü ile ilgili tam bir uzlaşma yoktur, bununla birlikte bu proteinin birincil fonksiyonun inflamasyonunun düzenlenmesi olduğu varsayılmaktadır. Normal şartlarda pirin, kaspaz-1 aktivasyonu için bir adaptör protein ile etkileşime girer ve böylece IL-1 β üretimini baskılar. Mutant gen ürünü olan pirin proteini ile kaspaz-1 arasındaki etkileşimin azalması pirinin IL-1 β salınımı üzerindeki inhibitör etkisini azaltır ve IL-1 β aracılıklı inflamasyon oluşur (49).

Son zamanlarda pirinin, GTPaz RhoA'yı değiştiren bakteriyel toksinlere karşı inflamatuvar bir sensör olarak işlev görebileceği bildirilmiştir (50). RhoA'nın bakteriyel modifikasyonu, pirin aktivasyonuna, inflamazom oluşumuna, IL-1 β artışına ve propitotik hücre ölümüne yol açar (51).

Pirinin inflamasyondaki rolü, IL-1 β üretiminin düzenlenmesi dışındaki mekanizmalar yoluyla, özellikle proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF-B'nin aktivasyonunun düzenlenmesi ile de mümkündür (52).

1.1.6. KLİNİK BULGULAR

AAA semptomları, hastaların yaklaşık %90'ında 20 yaşından önce başlar (5). Ortalama başlangıç yaşı 3-9 yaş arasındadır, yaşamın ilk yılında ortaya çıkması mevolanat kinaz eksikliği gibi diğer otoinflamatuvar hastalıklarda olduğu kadar yaygın değildir (53). Nadir olmasına rağmen 40 yaşından sonra hastalık başlangıcı görülebilmektedir. 40 yaş üstü başlangıçlı AAA daha hafif seyreder ve hastalık aktivitesini baskılamak için gereken kolşisin dozu daha azdır (54). Hastalık erkek cinsiyette biraz daha sık görülür, erkek kadın oranı yaklaşık 1,2:1'dir (55).

1.1.6.1 ATAKLAR

AAA herediter periyodik ateşli hastalıkların en yaygın görüleni olarak tanımlansa da ataklar periyodik değil tekrarlayıcıdır. Kadın hastaların yaklaşık %25'inde gözlenen tek periyodiklik, menstural siklus ile atakların örtüşmesidir. Tedavi edilmeyen hastalarda atak sıklığı ayda 1 ya da daha fazla atak ile yılda birkaç atak arasında değişebilir. Atakların şiddeti aynı hastada bile farklılık gösterebilir. Bazı ataklar acil servis başvurusu gerektirecek kadar şiddetli olurken bazıları ise daha hafif seyredebilir (2). AAA'nın tedavisinde önemli bir kilometre taşı olan kolşisinin keşfinden önce cerrahi girişim geçirmiş hasta sayısı çok fazlaydı (33). Klasik bir atak ateş ve karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ile kendini gösteren serozit

ile karakterizedir. Eritematöz döküntü hastalığın yaygın bir özelliğidir. Ataklar genellikle 1-4 gün sürer ve kendiliğinden geçer. Ataklar arasında semptomsuz dönem vardır ve bu dönem 1 haftadan birkaç aya hatta yıla kadar değişebilir. Hastaların genellikle kendine özgü baskın bir atak tipi (örneğin ateş ve karın ağrısı gibi) vardır ancak her bir atak, bir öncekinden farklı klinik bulgularla da ortaya çıkabilir. Atakların sıklığı, şiddeti ve prezentasyonundaki bu çeşitlilik tanınması gecikmenin temel nedenidir. Klinik tablo, vaskülit, sakroiliit ya da nörolojik bulgular arasındaki ilişkiler ile daha da karmaşıklaşabilir (56,57). Bazı hastalar konstitüsyonel ve emosyonel semptomları içeren prodromal bir evre tanımlamaktadır (58). Kesin olmamakla birlikte soğuğa maruz kalma, duygusal stres, uzun süre ayakta durma veya egzersiz gibi bazı tetikleyici faktörler bildirilmiştir (59).

1.1.6.2. ATEŞ

Ateş, AAA'nın majör klinik bulgusudur. Neredeyse tüm AAA hastalarında ateş görülür. Tedavi alan hastalarda atak esnasında ateş olmayabilir. Şiddetli ataklarda ateş genellikle 39-40 °C'ye yükselir, daha hafif ataklarda daha düşük dereceli ateş olabilir. Ateş, çocukluk döneminde AAA'nın tek klinik bulgusu olabilir (60). Genellikle ateş, eşlik eden serozitten daha kısa sürer (61).

1.1.6.3. PERİTONİT

Abdominal atak, hastaların yaklaşık %90'ında görülen en yaygın atak türüdür (5,55). Fizik muayenede rebound hassasiyet, azalmış peristaltizm ve rijidite gibi akut batın bulguları mevcuttur. Direkt grafide hava sıvı seviyeleri görülebilir. Geçici bir subileus tablosudur. Atak esnasında kabızlık görülürken hastaların %10-20'sinde atak sonrası ishal görülür. AAA, karın ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastaların %5'ini oluşturmaktadır (62). Abdominal ataklar, akut batın kliniği ile karışabildiğinden hastaların yaklaşık üçte birinde apendektomi ya da kolesistektomi gibi cerrahi girişim öyküsü vardır (63). Abdominal atakların varlığında ayırıcı tanı önemlidir: diğer nedenlerden kaynaklanan karın ağrısı ilerleyen zamanlarda kötüleşirken AAA atakları kendiliğinden düzelmektedir. AAA'lı hastalarda, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalığı, kolşisine bağlı yan etkiler ve vaskülit ile ilişkili karın ağrısı da AAA ataklarına ek olarak görülebilir. Tekrarlayan peritonit, ileus veya infertiliteye neden olabilecek barsak adezyonlarının gelişmesine yol açabilir (2,5).

1.1.6.4. PLÖRİT

Hastaların %30-50'sinde plevral tutulum nedeniyle göğüs ağrısı vardır. Plörit genellikle tek taraflıdır ve tutulan bölgedeki plevral sürtünme sesleri ve ateşin eşlik ettiği dispne ile kendini gösterir (64). Etkilenen bölgede, inspiyum ile ağrı artar, solunum sesleri azalır ve düz grafide görülebilen geçici plevral efüzyon gelişebilir. Plörit, peritonitle ve daha nadiren perikarditle eş zamanlı görülebilir (33). Tekrarlayan plörite bağlı adezyonlar çok nadir de olsa görülebilir.

1.1.6.5. PERİKARDİT

Diğer serozal tutulumlara kıyasla daha az sıklıkta görülür (%1'den az) (65). Perikardit genellikle AAA'nın diğer semptomlarıyla eş zamanlı olarak görülür. Yaklaşık 4 gün süren ve herhangi bir komplikasyon olmadan kendiliğinden düzelen göğüs ağrısı olarak ortaya çıkar. Birkaç hastada konstrüktif perikardit bildirilmiştir (55).

1.1.6.6. SİNOVİYAL TUTULUM

Eklem tutulumu hastaların %50'sinde görülür ve çocuklarda daha sıktır. Çocukluk döneminde yıllarca hastalığın tek belirtisi olarak kalabilir. Esas olarak alt ekstremitte eklemlerini tutan, deformite bırakmayan, mono veya oligoartiküler tekrarlayan ataklar şeklindedir. En tipik olarak diz ve ayak bileği monoartriti görülür. Atakların yarısında, tutulan eklem üzerinde, daha belirgin olarak ayak dorsumunda, medial ve lateral malleolusta eritemli döküntü görülür. Bu nedenle 'kırmızı artrit' olarak tanımlanır. Bu özellik ayırıcı tanı açısından faydalıdır (66). Özellikle diz tutulumunda büyük efüzyonlar görülebilir, sinoviyal sıvı sterildir ve nötröfilden zengindir. Atak esnasında birden fazla eklem tutulumu görülebilir ancak poliartiküler prezentasyon çok nadirdir. Üst ekstremitte eklemleri ve küçük eklem tutulumu da çok nadir görülür. Eklem atakları genellikle 1 haftadan az sürer, hastaların %2-5'inde kronik artrit görülebilir ve tutulum deformite ile sonuçlanabilir. Eklem atakları hafif travma ve egzersiz ile tetiklenebilir.

1.1.6.7. ERİZİPEL BENZERİ ERİTEM

AAA'nın en tipik deri bulgusudur. Genellikle krural bölgeler, ayak bileği eklemi ve ayak dorsumunda görülen kırmızı, hassas ve endüre lezyonlardır, bazen ateşle ilişkilidir. 2-3 gün içinde kendiliğinden kaybolur.

1.1.6.8. MİYALJİ

AAA hastaları sıklıkla miyaljiden şikayet eder. Miyalji, hastaların günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. AAA'nın seyri sırasında çeşitli miyalji tipleri görülebilir: egzersiz ilişkili miyaji, akut inflamatuvar miyalji, uzamış febril miyalji. Uzun süre ayakta durma veya yürüme sonrası miyalji gelişebilir, bu daha çok alt ekstremitayı içerir, ateş ve akut faz yanıtı eşlik etmez. Atak sırasında ateş ve diğer klinik bulgulara eşlik eden yaygın kas ağrısı akut inflamatuvar miyalji olarak tanımlanır ve atak ile birlikte sona erer. Uzamış febril miyalji görece nadirdir, alt ekstremitelerde görülür ve sıklıkla bilateraldir. Çok yüksek akut faz yanıtı, M694V mutasyonu ve ağır hastalık seyri ile ilişkilidir (67). Kas enzimleri artmaz, kas biyopsisi ve EMG tanısal değildir. Manyetik rezonans görüntüleme miyofasyal inflamasyonun dağılımına uygun olarak ilgili kaslarda artmış sinyal yoğunluğu görülür. Kolşisin, uzamış febril miyaljiyi kontrol etmede yeterli değildir ve genellikle yüksek doz kortikosteroid veya anti IL-1 ajanlarıyla tedavi edilir.

1.1.6.9. AMİLOİDOZ

AAA'nın mortalite ile ilişkili ana komplikasyonudur. Amiloidoz gelişiminde en önemli faktör karaciğerden sentezlenen serum amiloid A (AA) üretimindeki artıştır. Türkiye'de yapılan iki çalışmada amiloidoz sıklığı %12,9 (55) ve %8,6 (68) olarak bildirilmiştir. Esas olarak böbrekler ve gastrointestinal sistemi etkiler. Karaciğer, dalak, kalp, tiroid ve testisler de tutulabilir. Renal amiloidoz asemptomatik proteinüri ile ortaya çıkar ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Türkler, Kuzey Afrika Yahudileri ve Ermenilerde daha yaygın, Araplar ve Askenazi Yahudilerinde daha seyrek görülür. Amiloidoz için ana risk faktörleri erkek cinsiyet, artrit, M694V mutasyonu ve ailede amiloidoz öyküsü bulunmasıdır (68). Renal biyopsi en hassas tanı yöntemidir ancak amiloid birikimi nedeniyle kanamaya eğilimin artmış olması renal biyopsi için sınırlayıcıdır. Daha az hassas ancak daha az invaziv olması nedeniyle rektal biyopsi tercih edilir. Düzenli kolşisin kullanımı ile amiloidoz insidansı belirgin şekilde azalmıştır. Bununla birlikte amiloidoz, AAA'nın sık görüldüğü toplumlarda hala ciddi bir problemdir.

1.1.6.10. DİĞER BULGULAR

Orşit: Peritonun bir uzantısı olan tunica vaginalisin inflamasyonu akut orşite neden olabilir. Çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Genellikle tek taraflıdır ve kızarıklık, şişlik ve ağrı gibi inflamasyonun bulguları görülebilir. 24-72 saat içinde kendiliğinden kaybolur (69).

Hepatomegali-splenomegali: AAA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde karaciğer ve dalak büyümesi görülebilir. Genellikle inflamasyondan sonra ortaya çıkan reaktif değişikliklerin sonucudur. Nadir de olsa amiloid birikiminin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Splenomegali daha sık görülür.

Amiloidoz dışı böbrek tutulumu: AAA hastalarının %22'sinde amiloidoz dışında böbrek sorunları tanımlanmıştır. Bunlar arasında geçici veya kalıcı hematüri, proteinüri, tekrarlayan akut pyelonefrit, tubulointerstisyel nefrit ve glomerulonefrit bulunur (70). Ayrıca AAA'ya eşlik eden vaskülitik bulgular da farklı böbrek tutulumlarına neden olabilir.

1.1.7. TANI

AAA tanısı klinik belirtilerin varlığı, ataklar sırasında ve ataklar arasında inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesi, kolşisine cevap ve genetik analizlere dayanır. Kapsamlı bir soyağacı da dahil olmak üzere ayrıntılı bir öykü tanı için önemlidir. Tanı için şimdiye kadar çeşitli kriterler önerilmiştir. En yaygın kullanılan tanı kriterlerinden biri de Tel Hashomer kriterleridir (Tablo 2) (71). Livneh ve ark. daha sonra bu tanı kriterlerini tipik, inkomplet ve destekleyici kriterler olarak sınıflandırmıştır (Tablo 2) (72). Tipik ataklar tekrarlayan, ateşli (≥ 38 °C) ve 24-72 saat süren ataklardır. İnkomplet ataklarda tipik ataklardan farklı olarak ateş ≤ 38 °C'dir, ataklar 24 saatten daha kısa veya 72 saatten daha uzun sürebilir (ancak 6 saatten kısa veya 1 haftadan daha uzun olamaz), abdominal ataklar lokalizedir ve artritler kalça, diz ve ayak bileği dışındaki eklemlerde görülebilir.

Tablo 2: AAA tanı kriterleri (5,71,72)

Tel Hashomer kriterleri	Livneh kriterleri
<p>Majör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar 2. Başka bir hastalığın yol açmadığı AA tipi amiloidoz 3. Kolşisine yanıt 	<p>Majör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-4 Tipik ataklar 1. Peritonit (generalize) 2. Plörit (tek taraflı) ya da perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Ateş
<p>Minör kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tekrarlayan ateşli ataklar 2. Erizipel benzeri eritem 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü 	<p>Minör kriterler</p> <p>1-3 Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını içeren inkomplet ataklar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karın ağrısı 2. Göğüs ağrısı 3. Eklem tutulumu 4. Egzersiz bacak ağrısı 5. Kolşisine yanıt
	<p>Destekleyici kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AAA aile öyküsü 2. Uygun etnik köken 3. 20 yaş altı hastalık başlangıcı 4. Yatak istirahati gerektirecek kadar ağır atak 5. Atağın kendiliğinden remisyonu 6. İki atak arasında semptomsuz dönem 7. Atak esnasında geçici akut faz yanıtı 8. Epizodik proteinüri/hematüri 9. Negatif laparotomi öyküsü 10. Anne-baba arasında akrabalık olması
<p>Tanı için ≥ 2 major kriter ya da 1 major + 2 minör kriter gerekmektedir.</p>	<p>Tanı için ≥ 1 major kriter ya da ≥ 2 minör kriter ya da 1 minör + 5 destekleyici kriter gerekmektedir.</p>

Akut faz cevabının atak dönemi ve ataksız dönem arasındaki değişimi tanı açısından önemlidir. AAA atakları ESR, CRP, SAA gibi artmış inflamatuvar mediyatörler ile karakterizedir. Korkmaz ve ark. yaptığı çalışmada ataksız dönemde hastaların %34'ünde artmış akut faz yanıtı bildirilmiştir (73). Ataklar arasında artmış akut faz yanıtı subklinik inflamasyonun ve devam eden amiloidoz riskinin bir işaretidir (74).

AAA tanısı için önemli bir bulgu da kolşisin tedavisine yanıttır. Atak sıklığı, atak şiddeti, akut faz yanıtı gibi parametrelerle değerlendirilse de kolşisine yanıt henüz standartlaştırılmamıştır.

Genetik testler AAA tanısını desteklemek ve klinik olarak AAA'yı taklit edebilecek diğer otoinflamatuvar hastalıkları dışlamak için kullanılır. En yaygın mutasyonların taranması, klinik belirtilerin yanında AAA tanısı koymak için yeterlidir (39). 2012'de 14 MEFV mutasyonunu test etmek için fikir birliğine varıldı. Ekzon 10'da bulunan 4 mutasyon (M694V, M680I, V726A, M694A) ve ekzon 2'de bulunan 1 mutasyon (E148Q) risk altındaki toplumlarda hastalıkla ilişkili mutasyonların büyük çoğunluğundan sorumludur. Genetik analiz, özellikle düşük risk altındaki toplumlarda her zaman kolay olmamakla birlikte son zamanlarda AAA'nın genetik tanısı için kanıta dayalı öneriler belirlenmiştir (34). Bu önerilere göre M694V homozigot olup semptomu olmayan bireyler yakından izlenmeli ve tedavi başlanması göz önünde bulundurulmalıdır.

1.1.8. İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

AAA ile ilişkili hastalıklar arasında en yaygın olanları poliarteritis nodoza (PAN) ve Henoch-Schönlein purpurasıdır. Kapsamlı bir çalışmada AAA'da PAN sıklığının % 0,9 olduğu bildirilmiştir, başka bir ifadeyle AAA'da PAN sıklığı yaklaşık 200 kat artmıştır (55,75). AAA ilişkili PAN vakalarında önce AAA'nın klinik belirtileri ortaya çıkar ve ardından PAN'ın belirtileri eklenir. Her iki hastalığın da karın ağrısı, ateş, artrit, miyalji gibi ortak semptomları vardır. AAA'ya eşlik eden PAN ile klasik PAN arasında bazı klinik farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Bunlardan biri hastalığın ortaya çıkış yaşıdır. Klasik PAN genellikle 40-60 yaşlarında görülürken AAA ilişkili PAN daha erken yaşlarda görülür (75). Diğer bir fark hastalar arasındaki cinsiyet dağılımıdır. Klasik PAN genellikle erkeklerde görülürken AAA ilişkili PAN kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (55). Klasik PAN olgularında nadir görülen spontan perirenal hematoma, AAA'lı PAN olgularının neredeyse yarısına eşlik eder (76).

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Çeşitli serilerde AAA'ya eşlik eden HSP insidansı %2,7-7,2 olarak bildirilmiştir (55,57). Bu bakımdan AAA'ya en sık eşlik eden vaskülitir. HSP'nin çocukluk çağında görülme sıklığı %0,8 olduğu düşünüldüğünde, AAA'da HSP görülme sıklığı 4 kat artmıştır. Klasik HSP ile AAA ilişkili HSP'nin klinik olarak birbirinden farklı olmadığı bildirilmiştir (57).

Bazı çalışmalar AAA'da Behçet Hastalığı sıklığının arttığını bildirmiş olsa da diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır (77,78).

AAA hastalarında spondiloartrit sıklığı artmıştır (79). Radyografik sakroiliiti olan AAA hastalarında artmış M694V mutasyonu bildirilmiştir (80).

AAA'nın ayırıcı tanısında HIDS/MKD, TRAPS, CAPS gibi kalıtsal tekrarlayan ateşli hastalıklar ve AAA semptomlarını taklit eden İBS, endometriyozis, apandisit, divertikülit, Crohn hastalığı, pankreatit, porfiriler, Still hastalığı, lenfoma ve malarya gibi enfeksiyonlar yer alır (53,61).

1.1.9. TEDAVİ

1.1.9.1. KOLŞİSİN

Kolşisin, Özkan ve Goldfinger tarafından etkinliğine dair iki raporun yayınlandığı 1972 yılından beri AAA tedavisinin temel dayanağıdır (13,14). Kolşisin, çiğdem bitkisinin tohumlarından elde edilen bir alkoloiddir. Esas olarak mikrotübülleri hedef alır, mikrotübüller hücrenin yapısının korunmasında ve hücre bölünmesi, sitokin sekresyonu ve iyon kanallarının düzenlenmesi gibi fonksiyonlarda hücre hareketine izin veren filamentli yapılardır. Mikrotübüller, AAA gibi inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynayan NLRP3 inflamazomunun aktifleşmesi için de gereklidir. AAA'da kolşisinin antiinflamatuvar etkisi nötrofillerdeki mikrotübül bozulmasından kaynaklanır, böylece nötrofillerin kemotaktik faktörlere yanıt olarak göç etmesi engellenir (81). Ayrıca kolşisin, GTPaz RhoA'yı aktive ederek ve pirin kaynaklı inflamazom oluşumunu baskılayarak AAA'da faydalı bir etkiye sahiptir (50). Ek olarak kolşisinin hücre adezyon moleküllerinin nötrofiller ve endotel hücreleri üzerindeki dağılımını değiştirdiği ve böylelikle nötrofil geçişini azalttığı bildirilmiştir (82). Mevcut kanıtlar kolşisinin AAA'da çoklu etki mekanizmalarına sahip olduğunu göstermektedir.

Kolşisin, akut atakları önler, subklinik inflamasyonu baskılar ve AAA'nın en ağır komplikasyonu olan AA amiloidoz gelişimini önler. Önerilen doz; 5 yaşından küçük çocuklar için 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arasındaki çocuklar için 0,5-1 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için 1-1,5 mg/gün'dür. Atak sıklığında ve/veya ataklar arası dönemdeki akut faz yanıtında artış varsa günlük doz çocuklarda 2 mg'a, yetişkinlerde 3 mg'a kadar artırılabilir (7,83).

Kolşisin genellikle güvenlidir ve önerilen dozlarda iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler ishal, karın ağrısı ve bulantı gibi gastrointestinal yan etkilerdir. İntoleran hastalara daha düşük bir dozla kolşisin başlanması ve etkili doza ulaşıncaya kadar küçük miktarlarda doz artımı önerilir (7). Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için süt ve süt ürünü alımı azaltılabilir ve tedaviye antidiyareik ve spasmolitik ajanlar eklenebilir (7).

Kolşisin kısmen karaciğer tarafından metabolize edilir ve safra yolları ve böbrekler ile atılır (84). Sık görülen bir yan etki de karaciğer enzim yüksekliğidir, üst sınırın 2 katını aşması durumunda doz ayarlaması gerekebilir (7). Kolşisin tedavisi alan hastalarda kreatinin klirensi önemlidir, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<10 ml/dk) olası kolşisin toksisitesi nedeniyle kolşisin dozu %50 azaltılmalıdır (85). Bir diğer önemli yan etki, ilerleyici kas güçsüzlüğü, yaygın miyalji ve kas enzimlerinde artış ile ortaya çıkan miyopatidir. Miyopati, tedavi edici dozlarda nadir görülür ancak eş zamanlı CYP3A4 inhibitörlerini kullanan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda risk artar (7,86). Kolşisin terapötik dozlarda nadiren lökopeni ve trombositopeniye neden olabilir (87).

Çok nadir de olsa oligospermi veya azospermiye yol açabileceğinden kolşisin, oligospermi veya azospermisi olan erkek AAA hastalarında geçici olarak durdurulabilir ve anti IL-1 ajanı ile tedaviye devam edilebilir (88,89).

Kolşisin, sitokrom P 450 3A4 (CYP4A) ve P-glikoprotein (P-gp) için bir substrattır ve bu enzimleri inhibe eden ilaçların birlikte alınması plazma kolşisin konsantrasyonlarını artırabilir. Terkeltaub ve ark. CYP4A ve P-gp'nin yaygın kullanılan 7 inhibitörü (klaritromisin, azitromisin, siklosporin, ketokonazol, ritonavir, diltiazem ve verapamil) ile kolşisin etkileşimlerini inceledi ve azitromisin hariç bu ajanların her biri ile birlikte kullanıldığında kolşisin dozunun azaltılması gerektiği sonucuna vardı (90).

AAA hastalarının yaklaşık %60'ı günlük kolşisin tedavisine yanıt verirken %20-30'u parsiyel yanıt verir, %5-10'u ise yanıtıdır (33). Tedaviye yetersiz uyum tedavi başarısızlıklarına yol açabilir ve gerçek kolşisin direncinin değerlendirilmesini engeller. Bir

uzman grubu, kolşisin direncini maksimum tolere edilen proflaktik kolşisin dozuna rağmen yılda altıdan fazla tipik AAA atağı görülmesi olarak tanımlamıştır (83).

Ataksız dönemlerde artmış CRP ve SAA düzeylerinin devam etmesi subklinik inflamasyonun bir işaretidir. Subklinik inflamasyon kolşisine yetersiz yanıt ve amiloidoz riski ile ilişkilidir (73). Kolşisin, egzersiz bacak ağrısı, uzamış miyozit/artrit, vaskülit ve mevcut amiloidozu tedavi etmede etkili değildir. Kolşisine yetersiz yanıt veya kolşisin intoleransı gibi bazı durumlarda alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmuştur. IL-1'in AAA patogenezindeki rolünün gösterilmesinden sonra anti IL-1 tedavileri umut verici olmuştur.

1.1.9.2. ANTI IL-1 TEDAVİLERİ

1.1.9.2.1. Anakinra

Ankinra, insan IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant bir homologudur, hem IL-1 α hem de IL-1 β ile yarışır. Anakinranın yarılanma ömrü 4-6 saattir, bu nedenle günlük olarak (100 mg/gün) subkutan enjeksiyonlarla uygulanır (91). Son zamanlarda yayınlanan vaka serilerinde hastaların üçte ikisinden fazlasında atak sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (92,93). Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu en sık görülen yan etkidir ve tedavinin kesilmesine neden olur (94).

1.1.9.2.2. Rilonacept

Rilonacept, IL-1 sinyal yolunu bloke eden insan IL-1 β reseptör füzyon proteini. Yarı ömrü 6-8 gündür ve bu nedenle haftada bir enjekte edilir (92). Bir anti IL-1 ajan ile yapılan ilk randomize plasebo kontrollü çalışma rilonacept ile yapıldı. 12 hastanın 9'unda atak sıklığında %50'den fazla azalma ve sağlıkla ilişkili yaşam iyileşme görüldü. Bir hastada pnömoni gelişti, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları en sık görülen yan etkilerdi (95).

1.1.9.2.3. Canakinumab

Canakinumab insan monoklonal anti IL-1 β antikoru. 21-28 günlük yarılanma ömrü vardır, bu nedenle her 4-8 haftada bir subkutan olarak uygulanır (150-300 mg) (93,96). Canakinumab AAA için FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. 40 hastayı içeren sekiz çalışmanın derlendiği bir incelemede canakinumaba tam ve kısmi cevap oranları sırasıyla %68 ve %32'dir (97). Kolşisine dirençli 63 AAA hastasını içeren randomize bir çalışmada, 16 haftanın sonunda sırasıyla canakinumab ve plasebo kolunda tam remisyon oranları %61 ve %6 olarak saptandı (98). Canakinumab alan 2 hastada üç ciddi enfeksiyon (selülit, pelvik abse,

faringotonsillit) bildirilmiştir. 40 haftanın sonunda fırsatçı enfeksiyon, tüberküloz ya da ölüm görülmemiştir (98).

1.1.9.3. AAA İLİŞKİLİ AMİLOİDOZ TEDAVİSİ

Amiloidoz gelişiminden sonra 1.5-2 mg/gün dozunda düzenli kolşisin alımı, kreatinin <1,5 ise etkilidir (99) ancak nefrotik düzeyde proteinüri ve bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda etkisi sınırlıdır. Kolşisin, böbrek nakli sonrası da önerilmektedir (100). AA amiloidozun kesin bir tedavisi yoktur. AAA amiloidozunda immunsupresif ajanların rolü konusunda kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. AAA amiloidozunda kullanılan ilk biyolojik ajanlar anti TNF inhibitörleriydi. Yeni bir çalışmada anti TNF ajanları ile tedavi edilen AA amiloidozlu 37 hastada (9'u AAA'ya sekonder) bazı faydalar bildirilmiştir (101).

Anti IL-1 tedavilerinin AAA amiloidozu üzerindeki etkinliğini değerlendiren, hemodiyalize giren ya da böbrek nakilli hastaları içeren bir dizi çalışma vardır. Bu hasta alt grubu genel olarak anti IL-1 ajanlarını iyi tolere eder ve böbrek nakli için uygun hale gelir (97,102).

1.1.9.4. GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE TEDAVİ

Kolşisin tedavisine gebelik ve emzirme döneminde herhangi bir doz azaltımı olmadan devam edilmelidir (88). Beşi AAA olan 31 gebe hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışmada anakinra ve canakinumab tedavilerinin genel olarak iyi tolere edildiği ve güvenli oldukları bildirilmiştir (103).

2. AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en önemli özelliği erken yaşlarda ortaya çıkmasıdır. Hastaların yaklaşık %90'ında ilk atak 20 yaşından önce görülür, geri kalanların çoğunda ise ilk atak 40 yaşından önce ortaya çıkar. 40 yaşından sonra hastalığın başlaması nadirdir. Çalışmanın amacı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji kliniğinde 40 yaş ve üzeri başlangıçlı Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının klinik ve genetik özelliklerini incelemek ve erken başlangıçlı (≤ 20 yaş) Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları ile karşılaştırarak klinik ve genetik farkları ortaya çıkarmaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

2008-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji kliniğinde Ailevi Akdeniz Ateşi tanısıyla takip edilen toplam 2020 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyaları incelendiğinde 57 hastada AAA şikayetlerinin 40 yaş ve üzeri başlangıçlı olduğu görüldü. Daha sonra bu 57 hastaya telefon yoluyla ulaşıldı ve 16 hastanın AAA tanısını 40 yaşından sonra almasına rağmen detaylı anamnez ile değerlendirildiğinde bu hastalarda AAA'nın tipik şikayetlerinin 40 yaşından önce başladığı öğrenildi. Bu sebeple 16 hasta çalışmadan çıkarılarak 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hasta sayısı 41 olarak belirlendi. 40 yaş ve üzeri başlangıçlı AAA hastaları ile, ilgili hastanın dosya numarasından bir önceki ve bir sonraki 20 yaş ve altı başlangıçlı AAA hastası seçilerek 40 yaş ve üzeri başlangıçlı 1 hastaya karşılık 20 yaş ve altı başlangıçlı 2 hasta, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar Tel Hashomer kriterlerini karşılıyordu. Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, tanı konma yaşı, atak semptomları, tedavi yanıtları, MEFV gen mutasyonu gibi demografik, klinik ve genetik verileri kaydedildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 23. (IBM) paket programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrik verilerin analizi Student- t testi, normal dağılıma uymayan verilerin analizi Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Elde edilen parametrik veriler ortalama \pm standart sapma değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizi ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak 0,05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 yaş ve üzeri başlangıçlı (grup 1) 41 hasta, 20 yaş ve altı başlangıçlı (grup 2) 82 hasta olmak üzere toplam 123 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

	≥40 yaş (Grup 1)	≤20 yaş (Grup 2)	p
	n=41	n=82	
Cinsiyet (E:K)	15:26 (1:1,7)	30:52 (1:1,7)	1
Yaş, (ort±SD)(yıl)	57,6 (6,72)	32,3 (9,26)	
Semptom başlangıç yaşı, (ort±SD)(yıl)	44,7 (4,86)	8,9 (4,88)	
Tanı yaşı, (ort±SD)(yıl)	50,3 (6,72)	19,6 (12,05)	
Tanı gecikme süresi, (ort±SD)(yıl)	5,6 (5,75)	10,7 (12,39)	0,013
Hastalık süresi, (ort±SD)(yıl)	12,8 (7,07)	23,4 (11,8)	<0,001

Birinci gruptaki hastaların 26'sı (%63) kadın, 15'i (%37) erkekti; ikinci gruptaki hastaların 52'si (%63) kadın, 30'u (%37) erkekti. Her iki grupta da kadın erkek oranı eşitti (1,7:1). Hastaların ortalama yaşları grup 1'de 57,6±6,72 yıl; grup 2'de 32,3±9,26 yıldır. Hastaların ortalama semptom başlangıç yaşı grup 1'de 44,7±4,86 yıl, grup 2'de 8,9±4,88 yıl hesaplandı. Hastaların ortalama tanı yaşı 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalarda 50,3±6,72 yıl; 20 yaş ve altı başlangıçlı hastalarda 19,6±12,05 yıldır. Tanı gecikme süresi ≥40 yaş başlangıçlı hastalarda 5,6±5,75 yıl iken ≤20 yaş başlangıçlı hastalarda 10,7±12,39 yıldır (p=0,013). Hastalık süresi ise grup 1'de 12,8±7,07 yıl; grup 2'de 23,4±11,8 yıl olarak hesaplandı (<0,001).

Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p
	n=41	n=82	
Karın ağrısı, n (%)	36 (87,8)	71 (86,6)	0,850
Göğüs ağrısı, n (%)	6 (14,6)	24 (29,3)	0,075
Ateş, n (%)	26 (63,4)	67 (81,7)	0,026
Artrit, n (%)	10 (24,4)	29 (35,4)	0,218
Artralji, n (%)	18 (43,9)	39 (47,6)	0,701
Miyalji, n (%)	1 (2,4)	10 (12,2)	0,098
Erizipel benzeri eritem, n (%)	3 (7,3)	5 (6,1)	0,796
Amiloidoz, n (%)	1 (2,4)	1 (1,2)	0,614
Ailede AAA, n (%)	28 (70,0)	50 (62,5)	0,417

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Her iki grupta en sık görülen semptom olan karın ağrısı, grup 1'de 36 (%87,8) hastada, grup 2'de ise 71 (%86,6) hastada görüldü (p=0,85). Göğüs ağrısı geç başlangıçlı 6 (%14,6) hastada, erken başlangıçlı 24 (%29,3) hastada mevcuttu (p=0,075). Grup 1'de 26 hastada (%63,4) ateş görülürken grup 2'de 67 (%81,7) hastada ateş görüldü (p=0,026). Artrit (%35,4'e karşı %24,4), artralji (%47,6'ya karşı %43,9) ve erizipel benzeri eritem (%6,1'e karşı %7,3) her iki grupta benzer oranlardaydı. Grup 1'de 1 hastada (%2,4) miyalji görülürken grup 2'de 10 (%12,2) hastada miyalji görüldü, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grupta da orşite rastlanmadı. Amiloidoz her iki grupta birer hastada gelişmişti. Grup 1'de 28 (%70) hastanın ailesinde AAA mevcut iken, grup 2'de 50 (%62,5) hastanın ailesinde AAA mevcuttu.

Tablo 5: Hastaların genetik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p
	n=38	n=73	
<i>Ekzon 10 mutasyonları</i>			
M694V Homozigot, n (%)	2 (5,3)	19 (26,0)	0,008
M680I Homozigot, n (%)	1 (2,6)	6 (8,2)	0,250
V726A Homozigot, n (%)	1 (2,6)	1 (1,3)	0,635
M694V Heterozigot, n (%)	9 (23,6)	12 (16,4)	0,355
M680I Heterozigot, n (%)	2 (5,3)	2 (2,7)	0,498
V726A Heterozigot, n (%)	4 (10,5)	1 (1,3)	0,027
Birleşik Heterozigot, n (%)	7 (18,4)	22 (30,1)	0,182
En az bir Ekzon 10 mutasyonu, n (%)	28 (73,7)	63 (86,3)	0,101
En az bir M694V mutasyonu, n (%)	18 (47,4)	50 (68,5)	0,030
<i>Ekzon 2 mutasyonları</i>			
R202Q Homozigot, n (%)	2 (2,6)	5 (1,3)	0,744
Sadece R202Q Homozigot, n (%)	1 (2,6)	1 (1,3)	0,635
Sadece R202Q Heterozigot, n (%)	4 (10,5)	4 (5,4)	0,329
Sadece E148Q Heterozigot, n (%)	3 (7,9)	3 (4,1)	0,402
Sadece Ekzon 2 mutasyonu, n (%)	8 (21)	8 (10,9)	0,150
En az bir Ekzon 2 mutasyonu, n (%)	20 (52,6)	23 (31,5)	0,030
Ekzon 10 ve Ekzon 2 mutasyonu, n (%)	12 (31,5)	15 (20,5)	0,198
Mutasyon yok, n (%)	2 (5,3)	1 (1,4)	0,230
Bilinmeyen, n (%)	3/41 (%7,3)	9/82 (10,9)	

Hastaların genetik özellikleri Tablo 5’te gösterilmiştir. 40 yaş ve üzeri başlangıçlı 3 hastanın, 20 yaş ve altı başlangıçlı 9 hastanın MEFV mutasyonuna dair genetik bilgi bulunmamaktadır. En az bir ekzon 10 mutasyonu, grup 1’de 38 hastanın 28’inde (%73,7), grup 2’de 73 hastanın 63’ünde (%86,3) mevcuttu ($p=0,101$). Ekzon 10 mutasyonları detaylı incelendiğinde M694V homozigot mutasyonu geç başlangıçlı hastaların 2’sinde (%5,3), erken başlangıçlı hastaların 19’unda (%26) mevcuttu ($p=0,008$). Bunun dışında en az bir M694V mutasyonlu hasta sayısı birinci grupta 18 (%47,4) iken ikinci grupta 50 (%68,5) idi ($p=0,030$). Ayrıca V726A heterozigot mutasyonu geç başlangıçlı 4 (%10,5) hastada mevcutken erken

başlangıçlı 1 (%1,3) hastada mevcuttu ($p=0,027$). Ekzon 2 mutasyonları değerlendirildiğinde, en az bir ekzon 2 mutasyonu taşıyan hasta sayısı birinci grupta %52,6 (20 hasta) iken ikinci grupta %31,5 (23 hasta) idi ($p=0,030$). Hem 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hem de 20 yaş ve altı başlangıçlı 7 hastada sadece ekzon 2 mutasyonu mevcuttu. Her iki grupta da E148Q homozigot mutasyonu ile M694I homozigot veya heterozigot mutasyonuna sahip hasta bulunmamaktaydı.

Tablo 6: Hastaların tedavi özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p
	n=41	n=82	
Kolşisin kullanım süresi, (ort±SD)(yıl)	7,37±4,5	12,7±8,6	<0,001
Kolşisin başlangıç dozu, (ort-mg/gün±SD)(yıl)	1,35±0,3	1,36±0,27	0,854
En yüksek kolşisin dozu, (ort-mg/gün±SD)(yıl)	1,7±0,38	1,73±0,31	0,668
Son 6 aydaki kolşisin dozu, (ort-mg/gün±SD)(yıl)	1,38±0,64	1,61±0,47	0,04
Kolşisine yanıt, n (%)	36 (87,8)	77 (95,1)	0,162
Anti IL-1 tedavi, n (%)	3 (7,3)	5 (6,1)	0,796

Hastaların tedavileri hakkında bilgiler Tablo 6’te özetlenmiştir. Ortalama kolşisin kullanım süresi grup 1’de 7,37±4,5 yıl iken grup 2’de 12,7±8,6 yıl idi. Ortalama kolşisin başlangıç dozu, en yüksek kolşisin dozu, son 6 aydaki kolşisin dozu sırasıyla grup 1’de 1,35±0,3 mg; 1,7±0,38 mg; 1,38±0,64 mg iken grup 2’de 1,36±0,27 mg; 1,73±0,31 mg; 1,61±0,47 mg idi. Ortalama kolşisin kullanım süresi ve son 6 aydaki kolşisin kullanım dozu grup 2’de anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$; 0,04). Kolşisin yanıtı atak şiddeti ve sıklığında %50 veya daha fazla azalma olup olmadığına göre değerlendirildi. Birinci grupta kolşisin yanıtı %87,8 iken ikinci grupta kolşisin yanıtı %95,1 olarak saptandı ($p=0,162$). Geç başlangıçlı hastaların 3’ünde (%7,3) anti IL-1 tedavisine geçilmişken, erken başlangıçlı 5 (%6,1) hastada anti IL-1 tedavisine geçilmiştir ($p=0,796$).

Tablo 7: 40 yaş ve üzeri başlangıçlı ve en az bir M694V mutasyonuna sahip olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

	En az bir M694V pozitif	M694V negatif	p
	n=18	n=20	
Cinsiyet (K:E)	12:6 (2:1)	13:7 (1,8:1)	0,914
Karın ağrısı, n (%)	18 (100)	16 (80)	0,066
Göğüs ağrısı, n (%)	3 (16,7)	3 (15)	0,616
Ateş, n (%)	12 (60)	12 (66,7)	0,671
Artrit, n (%)	4 (22,2)	5 (25)	0,573
Artralji, n (%)	8 (44,4)	9 (45)	0,973
Miyalji, n (%)	0 (0)	1 (5)	0,526
Erizipel benzeri eritem, n (%)	1 (5,6)	1 (5)	0,730
Amiloidoz, n (%)	0 (0)	1 (5)	0,270
Rektal biyopsi, n (%)	4 (22,2)	2 (10)	0,279
Ailede AAA, n (%)	13 (76,5)	13 (65)	0,447
Son 6 aydaki kolşisin dozu, (ort-mg/gün±SD)(yıl)	1,37±0,63	1,40±0,62	0,891
Kolşisine yanıt, n (%)	16 (88,9)	17 (85)	0,552
Anti IL-1 tedavi, n (%)	0 (0)	3 (15)	0,135

Tablo 7’de 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalarda en az bir M694V mutasyonuna sahip olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri görülmektedir. Grup 1’deki hastalar cinsiyet, klinik belirti ve bulgular, aile öyküleri ve tedaviye yanıtları açısından karşılaştırılmıştır. Belirtilen

parametrelerin hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı değerlendirme 20 yaş ve altı başlangıçlı hastalarda da yapılmış ve Tablo 8’de özetlenmiştir. Birinci grubun aksine ikinci grupta belirtilen parametrelerin sonuçları farklı dağılım göstermiştir. Karın ağrısı ve göğüs ağrısı sırasıyla M694V negatif hastaların %91,3 ve %43,5’inde saptanırken, en az bir M694V mutasyonu taşıyan hastalarda karın ağrısı ve göğüs ağrısı oranı %82 ve %22 saptandı ($p=0,484;0,06$). Ateş, artrit ve artralji değerlendirildiğinde en az bir M694V taşıyan hastaların sırasıyla %42 (21), %48 (24) ve %6’sında (3) bu semptomlar pozitif iken, M694V negatif hastalarda %21,7 (5), %39,1 (9) ve %26,1’inde (6) bu semptomlar pozitif görüldü. Miyalji değerleri arasında M694V negatif grubun lehine anlamlı farklılık saptandı ($p=0,024$). Ailede AAA öyküsü en az bir M694V mutasyonu taşıyan hastaların %75’inde (36) mevcut iken bu mutasyonu taşımayan hastaların %43,5’inde (10) mevcuttu ($p=0,009$). Kolşisine yanıt oranı ve son 6 aydaki kolşisin dozları her iki grupta benzerdi.

Tablo 8: 20 yaş ve altı başlangıçlı ve en az bir M694V mutasyonuna sahip olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

	En az bir M694V pozitif	M694V negatif	p
	n=50	n=23	
Cinsiyet (K:E)	34:16 (2,1)	14:9 (1,5)	0,551
Karın ağrısı, n (%)	41 (82)	21 (91,3)	0,484
Göğüs ağrısı, n (%)	11 (22)	10 (43,5)	0,060
Ateş, n (%)	40 (80)	19 (82,6)	1,0
Artrit, n (%)	21 (42)	5 (21,7)	0,09
Artralji, n (%)	24 (48)	9 (39,1)	0,479
Miyalji, n (%)	3 (6)	6 (26,1)	0,024
Erizipel benzeri eritem, n (%)	5 (10)	0 (0)	0,141
Amiloidoz, n (%)	0 (0)	1 (4,3)	0,315
Rektal biyopsi, n (%)	6 (12)	2 (8,7)	1,0
Ailede AAA, n (%)	36 (75)	10 (43,5)	0,009
Son 6 aydaki kolşisin dozu, (ort-mg/gün±SD)(yıl)	1,61±0,47	1,59±0,48	0,887
Kolşisine yanıt, n (%)	48 (96)	21 (91,3)	0,374
Anti IL-1 tedavi, n (%)	3 (6)	2 (8,7)	0,506

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşına göre AAA'nın klinik ve genetik özelliklerini karşılaştırdık ve geç başlangıçlı hastaların erken başlangıçlı hastalara göre klinik olarak daha hafif seyrettiğini ve AAA'nın tipik klinik özelliklerini daha az oranda taşıdığını saptadık. Bu konudaki benzer çalışmalar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Çalışmamızdaki hem 40 yaş ve üzeri başlangıçlı (grup 1) 41 hastanın hem de 20 yaş ve altı başlangıçlı (grup 2) 82 hastanın %63,4'ü kadındı. Çalışmamızın örneklemini oluşturan 2008-2017 arasında AAA ile takip edilen 2020 hastanın kadın oranı benzer şekilde %62,1 bulunmuştur. Her iki grupta da kadın erkek oranının aynı olması, olası cinsiyete bağlı karıştırıcı değişkenliği önlemiştir. Türk AAA Çalışma Grubu'nun yaptığı çok merkezli bir çalışmada AAA sıklığı açısından erkek kadın oranı 1,2:1 olarak bulunmuştur (55). Üreten ve ark. AAA'da erkek kadın oranını 1:1,85 olarak bildirmişlerdir (104). Bizim çalışmamızda ise erkek kadın oranı 1:1,7 olarak saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda hastalığın prevalansına cinsiyet etkisinden bahsedebilmek için geniş hasta gruplu yeni epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

AAA hastalığının en önemli özelliklerinden biri erken başlangıçlı olmasıdır. Hastaların çoğunda belirtiler ilk iki dekada görülürken 40 yaşından sonra hastalığın başlaması nadirdir. Çalışmamızda 2020 AAA hastasının %2,02'si (41 hasta) 40 yaş ve üzeri başlangıçlıydı. 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hasta oranını, Sayarlihoğlu ve ark. %1,2 ve Türk AAA Çalışma Grubu %0,6 olarak bildirmiştir (54,55). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 260 AAA hastasından hiçbirisi 40 yaş ve üzeri başlangıçlı değildi (104). Tamir ve ark. ise 40 yaşından sonra ilk atağını geçiren hasta oranını %0,5 olarak bildirmiştir (105). Yakın dönemde yayınlanan geniş bir Ermeni kohortunda ≥ 40 yaş başlangıçlı hasta oranı %3,4 bulunmuştur (106). Japonya'da yayınlanan 2 farklı çalışmada bu oran %23,2 ve %15,1 olarak raporlanmıştır (107,108). Geç başlangıçlı AAA'nın, Japonya'da Akdeniz ve Ortadoğu toplumlarına göre belirgin olarak daha sık görülmesi, bu iki farklı coğrafyada hastalığın klinik ve genetik açıdan farklılıklar barındırabileceğini akla getirmektedir. Genel olarak çocukluk-genç erişkinlik çağı hastalığı olarak bilinse de AAA'nın, uygun klinikte her yaş grubunda ayırıcı tanıya girmesi gerekmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının çoğunda tanı gecikmesi vardır. Ataklar halinde dalgalı seyir göstermesi AAA'yı tanısalsal bir sorun haline getirir ve hastalığın endemik görüldüğü

bölgelerde bile belirgin tanısal gecikmeye yol açar. Çalışmamızda tanı gecikme süresi grup 1’de $5,6 \pm 5,75$ yıl iken grup 2’de $10,7 \pm 12,39$ yıldır ve iki grup arasında tanı gecikme süresi açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,013$). Tamir ve ark. (105) ile Sayarlıoğlu ve ark.(54) yapmış olduğu çalışmalarda tanı gecikmesinin geç başlangıçlı hastalarda belirgin şekilde daha az olduğu gösterilirken, Türk AAA Çalışma Grubu’nun yaptığı çalışmada, geç başlangıçlı hastalığa karşı erken başlangıçlı hastalarda (≤ 18 yaş) tanısal gecikmede anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (55). Geç başlangıçlı hastalarda tanı gecikmesinin daha az olması, yetişkinler tarafından yeni semptomlara daha fazla dikkat edilmesi ve ileri yaşlarda hastane başvurularının daha sık olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda hastalar klinik özelliklerine göre incelendiğinde; her iki grupta karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, artralji, miyalji, erizipel benzeri eritem ve orşit açısından anlamlı bir farklılık yoktu. En sık görülen şikayet olan karın ağrısı, grup 1’de hastaların %87,8’inde, grup 2’de hastaların %86,6’sında mevcuttu ($p=0,850$). Klinik özellikler açısından istatistiksel olarak saptanan tek anlamlı farklılık ateşti; ateş sıklığı grup 1’de %63,4 iken grup 2’de %81,7 olarak bulundu ($p=0,026$). 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalarda ateşin daha az görülmesi, AAA’nın ileri yaşlarda atipik bulgularla prezente olabileceğini gösterebilir. Türk AAA Çalışma Grubu, ≥ 18 yaş başlangıçlı AAA hastalarını geç başlangıçlı hastalık olarak tanımadıkları çalışmada artrit, artralji, miyalji ve erizipel benzeri eritemin erken başlangıçlı grupta anlamlı olarak daha sık görüldüğünü bildirmiştir (55). 20 yaş ve üzeri başlangıçlı hastaların geç başlangıçlı AAA olarak tanımlandığı iki çalışmada; Sayarlıoğlu ve ark. artrit ve erizipel benzeri eritemin erken başlangıçlı AAA’da daha sık görüldüğünü, Yaşar Bilge ve ark. ise artrit, erizipel benzeri eritem, peritonit ve plöritin erken başlangıçlı AAA’da daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (54,109). 40 yaş üzeri ile 40 yaş altı başlangıçlı AAA hastalarının karşılaştırıldığı Tamir ve ark. yapmış olduğu çalışmada ateş, göğüs ağrısı, miyalji ve eklem tutulumunun erken başlangıçlı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (105). 10370 hastanın çalışmaya dahil edildiği ve ≥ 40 yaş başlangıçlı AAA ile < 40 yaş başlangıçlı AAA hastalarının karşılaştırıldığı bir Ermeni kohortunda erken başlangıçlı grupta ateş, göğüs ağrısı ve erizipel benzeri eritemin daha sık görüldüğü saptanmıştır (106). Japonya’da yakın dönemde yapılan bir çalışmada 40 yaş ve üzeri başlangıçlı AAA hastalarında peritonit ve plöritin, 20 yaş ve altı başlangıçlı hastalara göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (108). Çalışmamızda geç başlangıçlı hastalarda ateş sıklığının daha az olması dışında diğer belirti ve bulgular açısından iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır. Geç başlangıçlı hastalarda en sık görülen AAA semptomu karın ağrısıdır. Ateş, belirgin olarak erken başlangıçlı hastalarda daha sık bulunsa da geç başlangıçlı hastalarda en

sık görülen ikinci semptomdur. Bu bulgular ışığında ileri yaş hastalarda karın ağrısı ve ateş AAA tanısı için yol gösterici olabilir.

AAA'lı hastaların önemli bir kısmında ailede AAA hastalığı mevcuttur. Çalışmamızda ≥ 40 yaş başlangıçlı hastaların %70'sinin, ≤ 20 yaş başlangıçlı hastaların %62'sinin ailelerinde AAA öyküsü mevcuttu ($p=0,417$). Kishida ve ark. yaptığı çalışmada ≥ 40 yaş başlangıçlı hastalarda, ≤ 20 yaş başlangıçlı hastalara göre pozitif aile öyküsü çok daha az bulundu (%6,8'e karşı %28,9) (108). Sayarlıoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada geç (≥ 20 yaş) ve erken başlangıçlı hastalar arasında aile öyküsü açısından farklılık yoktu (54). Yine Türkiye'den yakın dönemde yapılan bir çalışmada ise erken başlangıçlı hastaların ailelerinde AAA öyküsü daha sık bulundu (109). Bizim çalışmamızda ve Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda ailesinde AAA bulunan hasta oranının bu kadar yüksek olması, ülkemizde akraba evliliği oranının sık olması ile açıklanabilir. Bu bilgiler ışığında AAA şüphesi oluşturan klinik özelliklere sahip tüm yaş grubundaki hastalarda aile öyküsü (hemodiyalize giren, kronik böbrek yetmezlikli hastalar dahil) mutlaka sorgulanmalıdır.

AAA'nin en önemli komplikasyonu, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olan AA amiloidozdur. Tanı gecikmesi, hiç tedavi başlanmaması, başlanarlarda tedavi uyumunun yetersiz olması ve/veya kolşisin direnci amiloidoza yol açar. Çalışmamızda her iki grupta birer hastada renal biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz gelişmişti ($p=0,614$). Türkiye'den Sayarlıoğlu ve ark. ile Yaşar Bilge ve ark. çalışmalarında erken başlangıçlı hastalar ile geç başlangıçlı (≥ 20 yaş) hastalar arasında amiloidoz gelişimi açısından fark olmadığı bildirilmiştir (54,109). Benzer şekilde Ermenistan ve Japonya'da yapılan 2 kohortta erken ve geç başlangıçlı hastalarda amiloidoz gelişimi açısından fark saptanmadığı gözlenmiştir (106,107). Çalışmamızda, amiloidoz gelişimiyle ilişkili olduğu bilinen tanı gecikmesi erken başlangıçlı hastalarda daha fazlaydı. Buna karşın amiloidozlu hasta sayısının her iki grupta benzer olması, amiloidoz gelişiminde başlangıç yaşının ve tanı gecikmesinin dışında başka parametrelerin de belirleyici olabileceğini göstermektedir.

AAA'da M694V homozigot mutasyonunun daha ağır seyirli hastalığa ve amiloidoz gelişimine yol açtığı ve erken başlangıçlı AAA ile ilişkili olduğu bilinmektedir (68,104). Çalışmamızda grup 1'de 38 (%92,6), grup 2'de 73 (%89) hastanın MEFV gen mutasyonu sonucuna ulaşıldı. 40 yaş ve üzeri başlangıçlı 2 (%5,3) hastada M694V homozigot iken 20 yaş ve altı başlangıçlı 19 (%26) hastada M694V homozigot bulundu ($p=0,008$). Benzer şekilde ≤ 20 yaş başlangıçlı hastalarda en az bir M694V mutasyonu olan hasta sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (0,030). Buna karşın en az bir Ekzon 2 mutasyonu taşıyan hastalar incelendiğinde

grup 1’de hastaların %52,6’sında en az bir ekzon 2 mutasyonu saptanmışken grup 2 de bu oran %31,5’ti ($p=0,030$). Üreten ve ark. yapmış olduğu çalışmada M694V homozigot, M694V heterozigot ve M694V dışı mutasyonlara sahip hastalar karşılaştırıldığında ortalama başlangıç yaşının sırasıyla arttığı saptanmıştır (104). Yakın dönemde Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada ≤ 20 yaş başlangıçlı hastalarda M694V homozigot mutasyonunun; >20 yaş başlangıçlı hastalarda ise E148Q heterozigot mutasyonunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (109). Tamir ve ark. tarafından 40 yaş ve üzeri başlangıçlı 20 hastanın incelendiği çalışmada genetik verileri bilinen 14 hastanın hiçbirisinde M694V homozigot mutasyonu bildirilmemiştir (105). Ermeni kohortunda ise ≥ 40 yaş başlangıçlı 354 hastanın 12’sinde (%3,3) M694V homozigot mutasyonu saptanırken geri kalan <40 yaş başlangıçlı hastaların 1141’inde (%11,3) M694V homozigot mutasyonu saptandı ($p<0,001$) (106). Çalışmamızda 20 yaş ve altı başlangıçlı hastalarda M694V mutasyonu; 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalarda ise E148Q, R202Q mutasyonlarının dahil olduğu ekzon 2 mutasyonları daha fazla bulunmuştur ve literatür ile uyumludur. Günümüzde önemi bilinmeyen varyant -hatta bazı yazarlarca benign polimorfizm- olarak değerlendirilen E148Q ve klinik öneme sahip olmayan varyant olarak değerlendirilen R202Q mutasyonunun ≥ 40 yaş başlangıçlı hastalarda daha sık görülmesi, geç başlangıçlı hastalarda daha hafif hastalık seyrini açıklayabilir. Buna bağlı olarak ekzon 2 mutasyonlarını polimorfizm olarak kabul etmeden önce geç başlangıçlı hastalar daha geniş kohortlarla incelenmelidir.

Çalışmamızdaki dikkat çekici noktalardan biri her iki grupta amiloidozlu 2 hastanın da M694V mutasyonuna sahip olmamasıydı. Grup 1’de amiloidozu olan hasta E148Q mutasyonuna, Grup 2’de amiloidozu olan hasta ise M680I mutasyonuna sahipti. Fakat rektal biyopsi yapılan grup 1’deki 6 hastanın 4’ünde, grup 2’de 8 hastanın 6’sında en az bir M694V mutasyonu vardı. 40 yaş ve üzeri başlangıçlı 2 hastada (%5,3), 20 yaş ve altı başlangıçlı 1 hastada (%1,4) MEFV mutasyonu saptanmadı. Nadir veya bilinmeyen mutasyonların varlığı, genetik heterojenite, modifiye edici genler veya yanlış tanı bu durumu açıklayabilir.

Çalışmamızda hastaların ortalama kolşisin kullanım süresi ≥ 40 yaş başlangıçlı grupta $7,37\pm 4,5$ yıl iken ≤ 20 yaş başlangıçlı grupta $12,7\pm 8,6$ yıldır ($p<0,001$). Kolşisin başlangıç dozu ve takipte kullanılan en yüksek kolşisin dozu açısından erken ve geç başlangıçlı hastalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşın son 6 ayda kullanılan kolşisin dozu 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,040$). Her iki grupta benzer oranlarda kolşisin yanıtı vardı (grup 1: %88, grup 2: %95). Sayarlıoğlu ve ark. yapmış olduğu çalışmada kolşisine yanıt erken (≤ 20 yaş) ve geç (≥ 20 yaş) başlangıçlı hastalarda sırasıyla %96,8 ve %98,2

bulunmuştur (54). Tamir ve ark. 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalarda düşük doz kolşisine rağmen iyi yanıt görüldüğünü ve hastalığın hafif seyrettiğini bildirmişlerdir (105). Japonya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada da ≥ 40 yaş başlangıçlı ve ≤ 20 yaş başlangıçlı hastalarda kolşisine yanıt açısından benzer sonuçlar bildirilmiştir (107). Bir başka Japon çalışmasında kolşisin kullanım dozları açısından her iki grupta (≥ 40 yaş ve ≤ 20 yaş başlangıçlı) anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (108). Çalışmamızda son 6 ayda kullanılan ortalama kolşisin dozunun 40 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalarda daha az olması hastalığın bu yaş grubunda daha hafif seyrettiği şeklinde yorumlanabilir. AAA temel olarak doğal bağışıklık sisteminin bir hastalığıdır ve doğal bağışıklık sisteminin etkisinin yaşla birlikte azalması (110) bu yaş grubundaki hafif klinik seyri açıklayabilir. Buna karşın edinilmiş bağışıklık sisteminin baskın olduğu otoimmün hastalıklarda böyle bir durum gözlenmemektedir. Sonuç olarak uzun süreli takip gerektiren bağışıklık sistemi hastalıklarında bu otoimmün-otoinflamatuvar farkı göz önünde bulundurulmalıdır ve gerekirse tedavide doz azaltımı gündeme gelmelidir.

Çalışmamızda geç başlangıçlı 3 hastada ve erken başlangıçlı 5 hastada anti IL-1 tedavisine geçilmişti (P= 0,796). Anti IL-1 tedavisine geçilmesinin nedeni; grup 1’deki 3 hastanın tamamında kolşisin direnci iken grup 2’de 1 hastada kolşisin yan etkisi ve diğer 4 hastada kolşisin direnci olarak saptandı.

M694V mutasyonu olan hastalarda hastalık aktivitesini baskılamak için daha yüksek kolşisin dozuna ihtiyaç duyulduğu, diğer MEFV mutasyonları ile karşılaştırıldığında M694V mutasyonuna sahip hastalarda daha az kolşisin yanıtı alındığı ve hastalığın daha ağır seyrettiği ayrıca M694V mutasyonun amiloidoz gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat bizim çalışmamızda hem grup 1 hem de grup 2’deki en az bir M694V mutasyonuna sahip olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında kolşisine yanıt, son 6 aydaki kolşisin dozu ve amiloidoz gelişimi açısından fark saptanmamıştır. Geç başlangıçlı hastalarda M694V mutasyonuna sahip olan ve olmayanlar arasında klinik özellikler açısından farklılık saptanmazken; 20 yaş altı başlangıçlı grupta en az bir M694V mutasyonuna sahip hastalarda aile öyküsünün daha fazla olduğu, M694V mutasyonuna sahip olmayanlarda ise miyaljinin daha fazla olduğu saptanmıştır. M694V mutasyonunun geç başlangıçlı hastalarda hastalık seyrine olan etkisini değerlendirmek için daha büyük kohortlu ve takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları: En önemli kısıtlılık çalışmanın retrospektif olmasıdır. Bununla birlikte çalışmamızın kohortu 2000’i aşkın hasta içerdiğinden hastaların bireysel takiplerindeki eksiklikler genel istatistiksel sonuca yansımamıştır. Bir diğer kısıtlılık ise hastalarımızın şikayetlerinin numerik olarak skorlanmamış olmasıdır. Bu durum hastalığın klinik seyrini değerlendirmemizi güçleştirmiştir. Ancak hastaların tedavi başındaki kolşisin dozu, takipteki en yüksek kolşisin dozu ve son 6 ayda kullandıkları kolşisin dozları hasta bazında hastalığın şiddeti hakkında bize fikir vermiştir. Çalışmamızda akut faz reaktanlarına yer verilmemiştir. Ancak AAA, tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır. Bizim çalışmamızın primer sonuç noktası hastalığın tanı yaşıydı. AAA takibinde akut faz reaktanları amiloidoz ve subklinik inflamasyonun belirteçleridir. Bizim hastalarımızda ise amiloidoz oranı zaten çok düşüktür. Önceki çalışmalarda amiloidoz sıklığı yaklaşık %10 olarak bildirilirken (55,68) bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 123 hastada amiloidoz sıklığı %1,6 bulunmuştur. Çalışmamızın son kısıtlayıcı faktörü ise hastaların %9,7’sinin genetik verilerine ulaşamamasıdır. Ancak genetik verilerin istatistiksel incelenmesi anlamlı sonuç vermiştir.

Tablo 9: Geç başlangıçlı AAA hastaları ile erken başlangıçlı AAA hastalarının klinik ve genetik özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar

	Bizim çalışmamız (≥40 yaş ile ≤20 yaş)			Sayarlıoğlu ve ark. (≥20 yaş ile <20 yaş) TÜRKİYE (54)			Üreten ve ark. (>20 yaş ile ≤20 yaş) TÜRKİYE (104)			Yaşar Bilge ve ark. (>20 yaş ile ≤20 yaş) TÜRKİYE (109)			Tamir ve ark. (≥40 yaş ile <40 yaş) İSRAİL (105)			Kriegshäuser ve ark. (≥40 yaş ile <40 yaş) ERMENİSTAN (106)			Endo ve ark. (≥40 yaş ile <20 yaş) JAPONYA (107)			Kishida ve ark. (≥40 yaş ile <20 yaş) JAPONYA (108)		
Hasta sayısı	2020			401			260			2246			4000			10370			387			292		
Geç başlangıçlı hasta sayısı ve yüzdesi	41, %2,02			57, %14 (≥40 yaş: 5, %1,2)			77, %30 (≥40 yaş: 0, %0)			613, %27,3			20, %0,5			354, %3,4			90, %23,2			44, %15,1		
Cinsiyet (E:K)	1:1,7	1:1,7	AD	1,1:1	1:1,1	AD				1: 1,1	1:1,1	AD	4:1	1,5:1	AD	1:1,2	1,1:1	AD	1:1,4	1:1,7	AD	1:1,3	1:2,1	AD
Tanı gecikme süresi, (ort±SD)(yıl)	5,6±5,7	10,7±12	P<0,01	11,2±8	12,1±9	AD	7,25±5	10,3±9	P<0,01	3(1-9)	10(3-8)	P=0,01	4,9±5,8	20±13	P<0,01				2(0,5-8)	7(2-15)	P<0,01	3(0-28)	12(0-69)	P<0,01
Ateş (%)	63,4	81,7	P<0,01	94,7	96,2	AD	89,6	90,7	AD	86,8	93,8	P<0,01	5	30	P<0,01	89,5	92,5	P=0,04				97,7	99,2	AD
Karın ağrısı (%)	87,8	86,6	AD	94,7	92,4	AD	92,2	91,8	AD	91	96	P<0,01	100	92,5	AD	90,4	86,3	P=0,03	30	64	P<0,01	40,9	67,2	P<0,01
Göğüs ağrısı (%)	14,6	29,3	AD	43,9	54,7	AD	25,8	36,6	AD	38,3	51,4	P<0,01	5	45	P<0,01	43,2	48,6	P=0,04	24	45	P<0,01	25	52,3	P<0,01
Artrit (%)	24,4	35,4	AD	42,1	64,5	P<0,01	33,8	48,6	P=0,02	30,2	43,5	P<0,01	10	78	P<0,01	17,5	16,8	AD	62	32	P<0,01	45,5	41,4	AD
Miyalji (%)	2,4	12,2	AD							13,2	13	AD							26	8	P<0,01	15,9	18	AD
ELE (%)	7,3	6,1	AD	7	17,4	P<0,01	19,5	32,4	P=0,03	15,2	26,9	P<0,01	15	20	AD	9,9	15	P<0,01	19	10	AD			
Amiloidoz (%)	2,4	1,2	AD	3,5	5,8	AD	0	3,8	AD	8,2	8,8	AD				0,56	0,61	AD	3	1	AD			
Aile öyküsü (%)	70	62,5	AD	57,9	55,5	AD				53	59	P<0,01	65	72,5	AD	29,9	34	AD	12	28	P=0,01	6,8	28,9	P<0,01
Kolşisine yanıt (%)	87,8	95,1	AD	98,2	96,8	AD							100	82,5	AD				97	98	AD	95,1	94,7	AD
M694V homozigot mutasyonu (%)	5,3	26	P<0,01							11,6	20,9	P<0,01				3,3	11,4	P<0,01						

*AD: Anlamlı değil

6. SONUÇ

İki bin yirmi AAA hastasının incelendiği çalışmamızda 40 yaş ve üzeri başlangıçlı 41 (%2,02) AAA hastası tespit ettik. 20 yaş ve altı başlangıçlı hastalar ile karşılaştırıldığında bu hastalarda ateşin daha az görüldüğünü ve hastaların son 6 ayda kullandığı günlük kolşisin dozunun daha az olduğunu saptadık. Ayrıca geç başlangıçlı hastalarda daha az sıklıkta M694V mutasyonu ve daha sık ekzon 2 mutasyonu tespit ettik. Bu bulgular geç başlangıçlı AAA hastalarında klinik bulguların klasik AAA hastalarına göre daha hafif seyredebileceğini ve değişkenlik gösterebileceğini desteklemektedir. Ayrıca uygun klinik bulguların varlığında yaş grubuna bakılmaksızın tüm hastalarda AAA araştırmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *The Netherlands journal of medicine*. 2007 Oct;65(9):318–24.
2. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2019 Feb;48(1 Pt 2):e61–76.
3. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001 Jul;9(7):473–83.
4. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. 2009 Oct 15;61(10):1447–53.
5. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;
6. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016;9:13–20.
7. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;
8. SIEGAL S. Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine*. 1945;23(1):1–21.
9. PRIEST RJ, NIXON RK. Familial recurring polyserositis: a disease entity. *Annals of internal medicine*. 1959 Dec;51:1253–74.
10. CATTAN R, MAMOU H. [14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases]. *Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris*;67(25–26):1104–7.
11. TUQAN NA. Periodic disease: a clinicopathologic study. *Annals of internal medicine*. 1958 Oct;49(4):885–99.
12. HELLER H, SOHAR E, SHERF L. Familial Mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958 Jul;102(1):50–71.
13. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5(1).
14. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302.
15. Hartung EF. History of the Use of Colchicum and related Medicaments in Gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 1954;
16. A B, C C, C D, C D, JL P, C C, et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*. 1997;
17. Consortium TIF, Aisen PS, Haines KA, Given W, Abramson SB, Pras M, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *The International FMF Consortium. Cell*. 1997;

18. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer H-D, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell death and differentiation*. 2007 Aug;14(8):1457–66.
19. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*. 1998 Dec;25(12):2445–9.
20. Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, Shamiss A, Derazne E, et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Apr;73(4):704–9.
21. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian medical news*. 2008;
22. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*;22(4 Suppl 34):S31-3.
23. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuce S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: A population-based study. *Rheumatology International*. 2009;
24. Çakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology International*. 2012;
25. Cerrito L, Sicignano LL, Verrecchia E, Manna R. Epidemiology of FMF worldwide. In: *Familial Mediterranean Fever*. Springer; 2015. p. 81–90.
26. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001 Jul;9(7):553–5.
27. Tomiyama N, Higashiuesato Y, Oda T, Baba E, Harada M, Azuma M, et al. MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan. *Clinical and experimental rheumatology*;26(1):13–7.
28. Nobakht H, Zamani F, Ajdarkosh H, Mohamadzadeh Z, Fereshtehnejad S, Nassaji M. Adult-onset familial mediterranean Fever in northwestern iran; clinical feature and treatment outcome. *Middle East journal of digestive diseases*. 2011 Mar;3(1):50–5.
29. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2018.
30. Reimann HA, Moadié J, Semerdjian S, Sahyoun PF. Periodic peritonitis—heredity and pathology: report of seventy-two cases. *Journal of the American Medical Association*. 1954;154(15):1254–9.
31. Armenian HK. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. An analysis of 150 cases from Lebanon. *Tropical and geographical medicine*. 1982;34(2):183–7.

32. Jalkh N, Génin E, Chouery E, Delague V, Medlej-Hashim M, Idrac C-A, et al. Familial Mediterranean Fever in Lebanon: founder effects for different MEFV mutations. *Annals of human genetics*. 2008 Jan;72(Pt 1):41–7.
33. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. 1998 Feb 28;351(9103):659–64.
34. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Apr;74(4):635–41.
35. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Human mutation*. 2000 Apr;15(4):385–6.
36. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Oct;71(10):1599–605.
37. Özen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: Is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis and Rheumatism*. 2009;
38. Touitou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: Shifting paradigms and nomenclature. *Journal of Medical Genetics*. 2013;
39. Booty MG, Jae JC, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? *Arthritis and Rheumatism*. 2009;
40. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2009 Jun;60(6):1862–6.
41. Jéru I, Hentgen V, Cochet E, Duquesnoy P, Le Borgne G, Grimprel E, et al. The Risk of Familial Mediterranean Fever in MEFV Heterozygotes: A Statistical Approach. *PLoS ONE*. 2013;
42. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *American Journal of Human Genetics*. 2000;
43. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;
44. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;
45. Karacan İ, Uğurlu S, Tolun A, Tahir Turanlı E, Ozdogan H. Other autoinflammatory disease genes in an FMF-prevalent population: a homozygous MVK mutation and a novel heterozygous TNFRSF1A mutation in two different Turkish families with clinical FMF. *Clinical and experimental rheumatology*;35 Suppl 108(6):75–81.

46. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009 Feb;68(2):246–8.
47. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2007 May;56(5):1706–12.
48. Fujikura K. Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2015;
49. Yang JL, Xu H, Shao F. The immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. *Science China Life Sciences*. 2014.
50. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature Immunology*. 2016;
51. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *European journal of immunology*. 2018;48(2):230–8.
52. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. *Horror Autoinflammaticus : The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease* . Annual Review of Immunology. 2009;
53. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 May;74(5):799–805.
54. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *International journal of clinical practice*. 2005 Feb;59(2):202–5.
55. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;
56. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: Published and own experience. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2012.
57. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calişkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1997 Feb;24(2):323–7.
58. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2006 Jun;33(6):1089–92.
59. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2013 Apr;33(4):893–7.
60. Shohat M. Familial Mediterranean Fever. *GeneReviews®*. 1993
61. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's best practice & research Clinical rheumatology*. 2000 Sep;14(3):477–98.

62. Masatlioglu S, Dulundu E, Gogus F, Hatemi G, Ozdogan H. The frequency of familial Mediterranean fever in an emergency unit. *Clinical and experimental rheumatology*;29(4 Suppl 67):S44-6.
63. Kaşifoğlu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2009;48(7):523–6.
64. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)*. 2014;57(3):97–104.
65. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1997 Oct;90(10):643–7.
66. Ugurlu S, Mehmedali F, Nalci F, Gurbuz A, Canbay B, Sengul Y, et al. THU0389 Erythema over the joint may help to distinguish familial mediterranean fever from other rheumatologic conditions. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;71(Suppl 3):287.
67. E. K, M. M, J. B, R. B, S. P, Y. B, et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: Analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007 Jan;25(4 SUPPL. 45):S-114-S-117.
68. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014 Apr;53(4):741–5.
69. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Annals of Internal Medicine*. 1988;109(2):164–5.
70. Tekin M, Yalçinkaya F, Türmer N, Çakar N, Koçak H, Özkaya N, et al. Familial Mediterranean fever - Renal involvement by diseases other than amyloid. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(2):475–9.
71. Sohar E, Gafni G, Pras M. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. In: *Proceedings of the First International Conference on FMF London, UK: Freund Publishing House, Tel Aviv*. 1997.
72. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Oct;40(10):1879–85.
73. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002 Jan;61(1):79–81.
74. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. 1999 Apr 24;353(9162):1415.
75. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2011 Oct;31(10):1263–74.

76. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2001 Feb;30(4):281–7.
77. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000 Apr;29(5):286–95.
78. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(5):820–2.
79. Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Current rheumatology reports*. 2011 Oct;13(5):388–94.
80. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Oct;62(10):3059–63.
81. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006 Mar;45(3):274–82.
82. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *The Journal of clinical investigation*. 1995 Aug;96(2):994–1002.
83. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013 Dec;43(3):387–91.
84. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(suppl_1):i4–11.
85. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77-86.
86. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkoc R, Gul A. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003 Dec;37(12):1821–4.
87. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e474-83.
88. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 Oct;62(10):916–9.
89. Ugurlu S, Seyahi E, Hatemi G, Hacıoglu A, Ozcan H, Akkoc F, et al. Canakinumab therapy in patients with Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Rheumatology*. 2015 Dec;13(S1).

90. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis and rheumatism*. 2011 Aug;63(8):2226–37.
91. Koné-Paut I, Galeotti C. Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert review of clinical immunology*. 2014 Jan;10(1):7–18.
92. Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Vol. 11, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012. p. 633–52.
93. Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1beta for the potential treatment of inflammatory disorders. *Current opinion in molecular therapeutics*. 2009 Feb;11(1):81–9.
94. Ergezen B, Ugurlu S, Ozdogan H. THU0611 Anakinra treatment in patients with familial mediterranean fever: a single-centre experience. In *BMJ*; 2018. p. 504.2-505.
95. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2012 Oct 16;157(8):533–41.
96. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017 May 4;13(5):393–404.
97. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics : targets & therapy*. 2016;10:75–80.
98. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2018;378(20):1908–19.
99. Cakar N, Yalçinkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Koçak H, et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clinical and experimental rheumatology*;19(5 Suppl 24):S63-7.
100. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992;60(4):418–22.
101. Esatoglu SN, Hatemi G, Ugurlu S, Gokturk A, Tascilar K, Ozdogan H. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy: A STROBE-compliant observational study. *Medicine*. 2017 Aug;96(34):e7859.
102. Ugurlu S, Ergezen B, Hacıoglu A, Ozdogan H. THU0542 Anti-interleukin 1 therapy in FMF amyloidosis: a single center experience (case series). In *BMJ*; 2017. p. 412.1-412.
103. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2102–8.

104. Ureten K, Gönülalan G, Akbal E, Güneş F, Akyürek O, Ozbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatology international* 2010 May;30(7):911–5.
105. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *American journal of medical genetics*. 1999 Nov 5;87(1):30–5.
106. Kriegshäuser G, Enko D, Hayrapetyan H, Atoyan S, Oberkanins C, Sarkisian T. Clinical and genetic heterogeneity in a large cohort of Armenian patients with late-onset familial Mediterranean fever. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(12):1583–8.
107. Endo Y, Koga T, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, et al. Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. *Arthritis research & therapy*. 2018 Nov 20;20(1):257.
108. Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, Tsuchiya-Suzuki A, Shimojima Y, Sekijima Y. Late-onset familial Mediterranean fever in Japan. *Modern rheumatology*. 2019 Jun 25;1–4.
109. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, et al. Comparison of early versus late onset familial mediterranean fever. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(4):880–4.
110. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. Vol. 13, *Nature Reviews Immunology*. 2013. p. 875–87.