

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



**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINA ÖZGÜL
AKUT FAZ REAKTANININ BELİRLENMESİ**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Oğuzhan SELVİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdal UĞURLU

İstanbul, 2018

ÖNSÖZ

Doktorluk bakış açımın olgunlaşmasında çok değerli katkıları olan hocam; Prof. Dr. Ayşe Huri Özdoğan'a

Tez öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım Prof. Dr. Serdal Uğurlu'ya

Bir baba şefkati ile bize yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye ve eski başkanımız Prof. Dr. Teoman Soysal'a

Pediyatrik Romatoloji Bilim Dalından değerli hocam Prof. Dr. Özgür Kasapçopur'a

Pediyatrik Romatolojiden Uzm. Dr. Amra Adroviç, Uzm. Dr. Sezgin Şahin, Doç. Dr. Kenan Barut'a

Anesteziyoloji Anabilim Dalı Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki ihtisasını bitirmiş olan Uzm. Dr. Mustafa Akker'e

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

Her zaman desteklerini hissettiğim Romatoloji polikliniği hemşireleri Dilşen Çevirgen ve İlknur Mıdık'a, İç Hastalıkları Diyaliz Birimi hemşirelerine, eski acil cerrahi şu an koroner anjiyografi laboratuvarı hemşiresi Mahmut Akbaba'ya

Beraber anılarımı paylaştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma

İlk öğretmenlerim babama, anneme

Her zaman yanımda ve yardımcım olan eşime

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Oğuzhan SELVİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
2. AMAÇ	6
3. METOD	7
4. BULGULAR	9
5. TARTIŞMA	16
6. SONUÇ	19
7. ÖZET	20
8. ABSTRACT	21
9. KAYNAKLAR	22

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Irklara göre en sık görülen MEFV gen mutasyonları(18)	2
Tablo 2. Tel Hashomer Kriterleri	4
Tablo 3. Demografik özellikler.....	9
Tablo 4. Hastalık bilgileri	10
Tablo 5. Ataklı/preop kan alınması öncesi tedavi bilgileri.....	10
Tablo 6. AAA hastalarının MEFV mutasyon dağılımı.....	11
Tablo 7. Juvenil idiyopatik artritli grup	11
Tablo 8. SAA, CRP ve S100A12 ataklı ve ataksız dönemde değerleri	12

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. AAA grubunda CRP ve değerlerine ait grafik (mg/dL) 13
- Şekil 2. Apandisitli grupta CRP ve SAA SAA değerlerine ait grafik (mg/dL) 13
- Şekil 3. JİA grubunda CRP ve SAA değerlerine ait grafik (mg/dL) 14
- Şekil 4. Sepsisli hastalarda tüm CRP ve SAA değerlerine ait grafik 15
- Şekil 5. 19 Sepsisli hastadan, 3 gün art arda bakılan ortalama CRP ve SAA değerlerine ait grafik ve istatistiksel sonuçlar..... 15



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otoinflamatuvar hastalıklar grubunun en sık görülen üyesi olup, monogenik olarak kalıtıldığı 1997 yılında keşfedilmiştir (1). Ataklar ve ataklar arası sessiz dönemler şeklinde seyretmektedir. Bu ataklar sıklıkla ateş ve serözit bulguları ile karakterize olup genel olarak 1-4 gün sürmektedir. Febril myalji ve artrit gibi ataklarda süre daha da uzundur (2).

İlk AAA hastası 1908 yılında raporlanmış (3,4), fakat hastalıkla ilgili ilk klinik tanımlama 1945 yılında yapılmıştır (5).

Epidemiyoloji

AAA sıklıkla Akdeniz çevresindeki ülkelerde yaşayan; Türk, Ermeni, Yahudi, Kuzey Afrikalı ve Arap kökenli ırkları etkilemektedir (6). Ermeniler arasında taşıyıcıların sıklığı 1:7, hastalık oranı ise 1:500 olarak tespit edilmiştir (2). Türkiye’de tahmini taşıyıcılık sıklığı 1:5, hastalık sıklığı 1:1000’dir (7,8,9,10).

Birçok hastada ataklar çocukluk çağında başlamaktadır. Hastaların %65’inde ilk atak 10 yaş öncesi, %90 hastada ise 20 yaş öncesi başlamaktadır (11). 40 yaşından sonra hastalık başlangıcı nadirdir.

Patofizyoloji

MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alarak, pyrin(marenostrin) proteinini kodlamaktadır (1,12,13).

Pyrin; 781 amino asitten oluşan ağırlıklı olarak dolaşımdaki lökositlerde, sinovyumdaki fibroblast ve dendritik hücrelerde üretilen bir proteindir (14). İnflamasyonda görevli proteinlerin intranükleer regülatörü görevindedir (15). Şu anki bilgilere göre pyrin, IL-1 beta’yı aktiveştiren inflamazom kompleksinin major regülatörü gibi görünmektedir (16). Kesin bir uzlaşma olmasa da pyrin proteininin inflamasyonu baskılamada görevli olduğu kabul edilmektedir (17).

MEFV geni; 10 eksondan oluşmaktadır. Rastlanan en sık mutasyonlar (M694V, M680I, M694I, V726A) Ekzon 10 da görülmekte olup, diğer ekzonlardaki

mutasyonların da hastalık fenotipine yol açtığı bilinmektedir (Örneğin; Ekzon 2 deki E148Q mutasyonu) (18, 19). Bu beş mutasyon hastaların %80'inde görülmektedir. Hastaların kabaca %10-20 sinde ise MEFV gen mutasyonu tespit edilememektedir.

MEFV gen mutasyonları etnik gruplara göre farklı sıklıklarda görülebilmektedir (Tablo 1). Türk hastalarda en sık saptanan mutasyon M694V mutasyonudur. Bunu M680I ve V726A mutasyonları izlemektedir (20). Taşıyıcılarda ise en sık mutasyon E148Q olup bunu M680I, M694V ve V726A mutasyonları izler (21).

Tablo 1. Irklara göre en sık görülen MEFV gen mutasyonları(18)

Türkiye	M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q
Ermenistan	M694V, M680I, V726A, E148Q
Arap	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Yahudi	
• Irak	V726A, M694V, E148Q, M680I
• Aşkenazi	E148Q, V726A
• Kuzey Afrika	M694V, E148Q

Homozigot M694V mutasyonlu hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, semptomlar daha erken yaşta başlamaktadır. Bu hasta grubunda amiloidoz riski daha yüksektir. Ataklar arası dönemlerdeki akut faz değerleri normal aralığa gelene kadar kolşisin dozu titre edilmelidir. Diğer mutasyonları taşıyanlara göre sıklıkla daha yüksek kolşisin dozlarıyla tedavi edilirler. Ayrıca bu hastalarda erizipel benzeri döküntü ve splenomegaliye de daha sık rastlanmaktadır (21,22). E148Q ve V726A mutasyonları düşük penetrasyonludur ve amiloidoz genel olarak beklenmez. Ekzon 10'a ait diğer mutasyonlar eşlik ettiğinde fenotip ağırlaşır.

Biallelik mutasyona sahip hastalara kıyasla; tek mutasyonu olan ve mutasyon tespit edilmeyen hastalar daha hafif hastalıkla seyretmektedir (23). AAA eksik penetransı ve değişken ekspresyonu olan bir hastalıktır ve MEFV mutasyonu taşıyıp hastalık semptomu olmayan bireyler mevcuttur (24).

Klinik Özellikler

Hastalarda; tekrarlayan karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısının eşlik ettiği 1 ila 4 gün süren ve kendiliğinden gerileyen ateş görülür (25). Atak sonlandıktan sonra hastada herhangi bir semptom kalmaz. Artrit ve miyalji uzun sürebilir. Bazen hastalarda atak öncesi prodromal belirtiler görülebilir. Bu belirtiler: huzursuzluk, ajitasyon, tad alma değişiklikleri şeklindedir.

Ateş: Hastalarda ateş genellikle 38°C nin üstündedir. Nonspesifik konstitüsyonel semptomlar eşlik edebilir.

Karın ağrısı: Hastaların yaklaşık %95'inde peritonit görülür. Genelde hastalar peritoneal gerginliği azaltmak için hareketsiz bir şekilde yatar. Fizik muayenede periton irritasyon bulguları (defans, rebound, hassasiyet, barsak seslerinin azalması) görülür, akut faz yüksekliği bulguları de eşlik edince hastada kolayca cerrahi akut batın tablosu düşünülebilir. Bir çalışmada hastaların %90'ının tanı öncesi akut batın nedeni ile cerrahi operasyon geçirdiği tespit edilmiştir (26). Şimdilerde hastalıkla ilgili farkındalık artmıştır. Bazı hastalarda ataklara diyare eşlik edebilir. Karın ağrısı genellikle 4 günü geçmez (11).

Göğüs ağrısı: Hastaların %45'inde görülen göğüs ağrısı tipik plörit ağrısıdır. Genelde tek taraflı solunumsal eforla tetiklenen ağrı izlenir.

Eklem Ağrısı: Hastaların %75'inde görülür. Genellikle akut mono-oligoartrit şeklindedir, ilk 24 saat ateş eşlik eder. Genelde alt ekstremitte büyük eklemlerini tutar. Alınan sinovyal aspirat tipik olarak sterildir; nötrofilden zengin lökosit infiltrasyonu görülür. Çocukluk çağıında daha sıklıkla izlenir.

Erizipel benzeri deri döküntüleri: Hastaların %7-40'ında görüldüğü raporlanmıştır (27). Ağrılı, sıcak olabilir. Tipik atak belirtileri görülmeden tek başına gelişebilir.

Diğer: Perikardit ataklarında genellikle tamponat izlenmez. Tesadüfen minimal perikardial sıvı tespit edilebilir (28). Hastalarda orşit, aseptik menenjit, uzamış febril miyalji de görülebilir.

Laboratuvar Bulguları: Atak esnasında hastada lökositoz, nötrofili, akut faz reaktanları C Reaktif protein (CRP), Fibrinojen, Serum amiloid A (SAA) ve sedimentasyon artışı görülür. Ataklar arasında normal değerinin üzerinde saptanan SAA'nın amiloid gelişimi ile korele olduğu görülmüştür (29). Direkt batın grafisinde

hava-sıvı seviyeleri görülür. Akciğer grafisinde minimal plevral sıvı tespit edilebilir. Perikardit atağında direk grafiyle genellikle pek bulgu saptanmaz. Ekoyla inflamasyona bağlı ekojenite artışı ve artmış sıvı saptanabilir.

Tanı

AAA şüphesi olan hastalarda tanı kriterlerinde olmasa da tanıya yardımcı olarak MEFV gen mutasyonu istenmesi gerekir. Hastaların dörtte birinde tek gen mutasyonu tespit edilmektedir. MEFV mutasyonu taşımayıp AAA klinik kriterlerini dolduran hastalarda (kabaca hastaların %10'u) 6 ay kolşisin kullanımı sonrasında tedavi yanıtına göre tanı koyulur (30).

Tablo 2. Tel Hashomer Kriterleri (31)

Tel-Hashomer Kriterleri
Major Kriterler <ul style="list-style-type: none">• Artrit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar• Predispozan bir hastalık olmaksızın AA amiloidoz• Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör Kriterler <ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan ateşli epizodlar• Erizipel benzeri eritem• Birinci derece akrabada AAA öyküsü
Kesin Tanı: İki majör veya 1 majör ve 2 minör kriter Olası Tanı: Bir majör ve 1 minör kriter

Her ne kadar sebat eden ve başka nedenlerle açıklanamayan proteinüri (24 saatte 0.5 gr'dan fazla protein atılımı) amiloidozu düşündürse de, tanısız subkutan yağ dokusu aspirasyonu, rektal biyopsi veya böbrek biyopsisi yapılmalıdır (29,33).

Tedavi

AAA'nin tedavisinde ana amaçlar; akut atağın tedavisi, atakların engellenmesi, ataklar arasında devam eden akut faz yüksekliğinin tedavisi ve amiloidoz gelişiminin engellenmesi, amiloidoz gelişmiş hastalarda organ yetmezliklerine gidişin önlenmesidir (18,33).

Kolşisin, Güz Çiğdemi (*Colchicum autumnale*) bitkisinden elde edilen yağda çözünen bir alkaloid olup dolaşımdaki aktif monositlerin, nötrofillerin ve doku makrofajlarının içinde birikir. Mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eder. Lökositlerin aktifleşmelerini ve göçlerini baskılar, sitokinlerin üretimini azaltır. Tüm bunların sonucunda inflamatuvar kaskadın aktivasyonu engellenir, başlamış ise daha erken sonlanır. Mekanizması kesin bilinmemekle birlikte, İL-1 üretilmesi ile sonuçlanan inflamazomun aktivasyonunun kolşisin ile durdurulduğu düşünülmektedir (29,34).

Kolşisin ince barsaktan emilir, %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır, karaciğer tarafından metabolize edilir, az miktarda değişmeden idrarla atılır (%15-30). Özellikle kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarında doz ayarı gerekir.

Gastrointestinal irritasyona bağlı olarak ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı yapabilir. Myalji, myopati yapabilir. Toksikitesinde karaciğer enzim yüksekliği, böbrek yetmezliği, sitopeni, kas enzim yüksekliği, elektrolit bozuklukları görülmektedir.

1972 yılından beri kolşisin AAA tedavisinde kullanılmaktadır. Akut atakları engellediği çalışmalarla gösterilmiştir (35,36). Kolşisinin AAA amiloidozunu %98 oranında önlediği gösterilmiştir (37).

İdeal kolşisin dozu konusunda genel yaklaşım; minimum 1,5 mg/gün kullanımı, etki/yan etki profiline göre 3 mg/güne kadar artırılmasıdır. Kolşisinin çoğu hastada atakları ve amiloidozu önlemesine karşın, %5-15 vakada düzenli kullanımına rağmen atakların devam ettiği gözlemlenmiştir (18). Bu hastalarda Anti İL-1 reseptör (anakinra, kanakinumab) veya serum İL-1 bağlayıcı (riloncept) ilaçlar kullanılmaktadır (14,38,39,40).

2. AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin atakları, sosyal ve ekonomik kayıplara neden olmakta, hayat kalitesini bozmaktadır. Hastalığın bilinmediği yıllarda hastalara apendektomiler yapılmaktaydı. Kadın hastalara yanlış pelvik inflamatuvar hastalık tanısıyla uzun süren antibiyoterapiler verilmekteydi. Günümüzde dahi takibi düzenli yapılamayan veya çeşitli nedenlerle ilaç temin edemeyen hasta gruplarında AA amiloidoz görülebilmekte. Buna ek olarak hastaların %1 gibi küçük bir grubu, nerdeyse bütün tedavilere direnç göstererek amiloidoz geliştirmekte.

Hastalığın laboratuvar takibi, günümüzde yaygın olarak CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve lökosit değerleriyle yapılmaktadır. Avrupa ve Amerika'daki merkezlerde çoğunlukla SAA kullanılmaktadır. Eular 2015 önerisi de, ulaşılabiliyorsa SAA ile hastalık aktivitesinin takibinin yapılmasıdır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilimdalı'nca planlanan bu çalışmada; Ailevi Akdeniz Ateşi ataklarında hangi markırın düzeyinin en fazla yükseldiği ve ataklar arası periyotlarda hangi markırın subklinik enflamasyonu daha iyi gösterdiği saptanmaya çalışıldı.

3. METOD

Çalışmanın tamamı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde takip edilmekte veya servislerde yatmakta olan hastalardan alınan örneklerle yapılmıştır. Acil Cerrahi Bilimdalı'ndan apandisitli, Anesteziyoloji - Reanimasyon Ünitesi'nden sepsisli, Pediatrik Romatoloji Bilimdalı'ndan juvenil idiopatik artritli, İç Hastalıkları ve Pediatrik Romatoloji Poliklinikleri'nden AAA ataklı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 19 kişiyle de sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Tüm bu gruplardaki hastalardan serum örnekleri; preoperatif/ataklı veya postoperatif sağlıklı/ataksız dönemlerde alınmıştır. CRP, SAA, S100A12 ve İL-1 düzeyleri çalışılarak istatistiksel değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Çalışma grubu; 23 AAA'lı hasta (atak sırasında ve ataksız dönemler, 2 tane hastadan 2 kez ataklı ve ataksız değerler), 17 akut apandisitli hasta (ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası sağlıklı dönemler), 43 sepsisli hasta (19 tane hastadan farklı günlere ait birden fazla serum), 12 Juvenil İdiopatik Artritli hasta (oligoartiküler, poliartiküler veya sistemik tiplerde; ataklı ve ataksız), 19 sağlıklı (kontrol grubu) bireyden oluşmaktadır.

Akut apandisitli grup; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Birimi'ne rebound veren karın ağrısıyla başvuran hastaların, takip ve görüntülemelerle apandisit tanısı koyularak ameliyat edilenlerinden oluşturulmuştur. Preop dönemde aktif akut fazı varken ve postop 2-3 ay sonra tamamen sağlıklıyken hastalar çağrılarak kanları alınmıştır. Hastaların tamamının medikal hastalığı veya şikâyeti yoktur.

Juvenil idiopatik artritli grup; Pediatrik Romatoloji Bilimdalı'nca takip edilen hastalardan aktif eklem şikâyetleri olanlardan oluşturulmuştur. Aynı günkü laboratuvar tetkiklerinde akut fazlarının kliniği ile uyumlu olmasına dikkat edilmiştir. 12 hastanın 5'ine çalışmaya dâhil edildikleri gün, intraartiküler steroid yapılmıştır. 9 tanesi oligoartiküler, 2 tanesi poliartiküler, 1 tanesi sistemik tutulumlu. Tedavileri düzenlenen bu hastalardan, yaklaşık 3-4 ay sonra remisyondayken de kanlar alınmıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi grubu; 23 hastanın 18'si peritonit ataklı, 1'i artrit ataklı, 1'i perikardit ataklı, 3'ü hem peritonit hem plörit ataklı iken çalışmaya dâhil edilmiştir. 21'inin (%91) birinci derece yakınlarında, 2'sinin (%9) uzak kuzenlerinde AAA öyküsü bulunmaktadır. 1'i (%4) amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon öyküsü mevcuttur. Artrit ataklı hastalardan birinin kanı atak sırasında alındıktan sonra, anakinra başlandı ve ataksız kanı anakinra altında alınmıştır. Ataklı kanı alındığında peritonit ve plörit atağı olan hastalardan birinin takiplerinde uzamış

myalji gelişmiştir, bu hastanın da ataksız kanı anakinra altında alınmıştır. Anakinra alan diğer 3 hasta ve kanakinumab alan 2 hasta dirençli serözit atakları nedeniyle bu tedavileri almaktadır. Tüm hastaların ataksız kanları, ataklı kanları alındıktan sonraki 3-5 aylık bir dönemde, ataklarına benzer semptomlarının olmadığı dönemde alınmıştır.

Sepsisli grupta; 43 hasta mevcuttur. Bu hastaların tamamı Anesteziyoloji – Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilmekte olan hastalardan oluşturulmuştur. Çevresel kan, kateter, trakeal aspirat, balgam veya idrar kültürlerinde üremeleri olan bu hastaların tamamı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altındaydı ve 20 tanesi (%46) inotropik ilaçlarla dolaşım desteği almaktaydı.

Serum CRP, İL-1, S100A12 düzeyleri enzim immünoessey (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır. CRP eşik değer 5 mg/L, S100A12 eşik değer 22 ng/mL'dir. İnterlökin-1β'nın düzeyleri de çalışılmıştır

Serum Amyloid A düzeyleri Siemens BN 2 sistemiyle çalışılmıştır. Eşik değer 6,8 mg/L'dir.

İstatistiksel analizler; Students T, Pearson korelasyon indeksi ve Anova yöntemleriyle yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda; 95 hasta dâhil edilmiş, 19 sağlıklı bireyle de kontrol grubu oluşturulmuştur. Hastalara ait yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgiler Tablo 3'te, hastalık yılları ve tanıda gecikmelere ait bilgiler Tablo 4'te, ataklı/preop kan alınması sırasındaki tedavilere ait bilgiler Tablo 5'te, AAA hastalarına ait genetik bilgiler Tablo 6'da, juvenil idiopatik artrit (JİA) hastalarının alt tipleri Tablo 7'de, serum biyomarkırlara ait ortalama, standart sapma ve p değerleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 3. Demografik özellikler

	AAA (n=23)	Akut apandisit (n=17)	Sepsis (N=43)	Juvenil idiopatik artrit (n=12)	Sağlıklı kontroller (N=19)
Yaş, ortalama, ± standart sapma, yıl	31,8 ± 11,32	30,5 ± 11,14	63,76 ± 15,17	9,46 ± 4,42	31,44 ± 10,41
Cinsiyet E/K	7/16	12/5	23/20	5/7	9/10

Tablo 4. Hastalık bilgileri

	AAA (n=23)	Akut apandisit (n=17)	Sepsis (N=43)	Juvenil idiopatik artrit (n=12)	Sağlıklı kontroller (N=19)
Hastalık süresi, ortalama, ± standart sapma, yıl	13,8 ± 8,3	-	-	6,2 ± 2,4	-
Tanıda gecikme süresi ortalama ± standart sapma, yıl	4,8 ± 6	-	-	0,43 ± 0,62	-

Tablo 5. Ataklı/preop kan alınması öncesi tedavi bilgileri

AAA (n=23)	Tüm hastaların profilaktik kolşisin tedavisi almaktaydı. 5 hasta kolşisin + anakinra, 1 hasta kolşisin + adalimumab, 2 hasta kolşisin + kanakinumab ile tedavi edilmektedir.
Akut apandisit (n=17)	Medikal tedavi yapılmadı, cerrahi eksizyon yapılmıştır.
Sepsis (N=43)	Tümü yoğun bakım şartlarında, geniş antibiyoterapi altında monitörize takip edilmekte ve 20'si (%46) inotrop destek almaktaydı.
Juvenil idiopatik artrit (n=12)	2 hasta tedavisiz izlemde iken hastalık aktivasyonu olduğunda çalışmaya dâhil edilmiştir. 4 hasta metotreksat + oral steroid, 2 hasta leflunomid + oral steroid, 2 hasta metotreksat + etanersept + oral steroid, 2 hasta leflunomid + tosilizumab + oral steroid tedavileri almaktayken dâhil edilmiştir.

Tablo 6. AAA hastalarının MEFV mutasyon dağılımı

M694V homozigot	17 (%74)
M680I/M694V birleşik heterozigot	2 (%9)
M680I homozigot	2 (%9)
F479L/V726A birleşik heterozigot	1 (%4)
M694V heterozigot	1 (%4)

Tablo 7. Juvenil idiyomatik artritli grup

Oligoartiküler	9 (%75)
Poliartiküler	2 (%17)
Sistemik	1 (%8)

Tablo 8. SAA, CRP ve S100A12 ataklı ve ataksız dönemde değerleri

	AAA (n=23)	Akut apandisit (n=17)	Sepsis (N=43)	Juvenil idiopatik artrit (n=12)	Sağlıklı kontroller (N=19)
SAA (mg/L) Atak/preop	310,14 ± 397,20	51,70 ± 63,09	402,2 ± 255,4	27,9 ± 34,5	4,8 ± 2,3
SAA (mg/L) Ataksız/postop	6,48 ± 4,96	0,82 ± 0,89		1,42 ± 2,33	
P	<0,01	<0,01		<0,01	
CRP (mg/L) Atak/preop	78,88 ± 67,92	21,75 ± 12,47	221,21 ± 95,05	16,2 ± 14,6	4,43 ± 3,3
CRP (mg/L) Ataksız/postop	4,57 ± 4,12	3,31 ± 3,40		1,22 ± 1,21	
P	<0,01	<0,01		<0,01	
S100A12 (ng/ml) Atak/preop	53,9 ± 11,88	74,8 ± 13,64	90,2 ± 15,4	37,4 ± 5,72	22 ± 2,2
S100A12 (ng/ml) Ataksız/postop	22,4 ± 6,82	50,6 ± 11		24,2 ± 13,2	
P	<0,01	<0,01		<0,01	
İnterlökin - 1β (pg/ml) Atak/preop	3,32 ± 1,87	2,96 ± 2,33	3,86 ± 4,54	3,28 ± 2,26	0,77 ± 1,21
İnterlökin - 1β (pg/ml) Ataksız/postop	2,74 ± 1,23	2,73 ± 1,30		6,03 ± 2,47	
P	0,09	0,853		0,01	

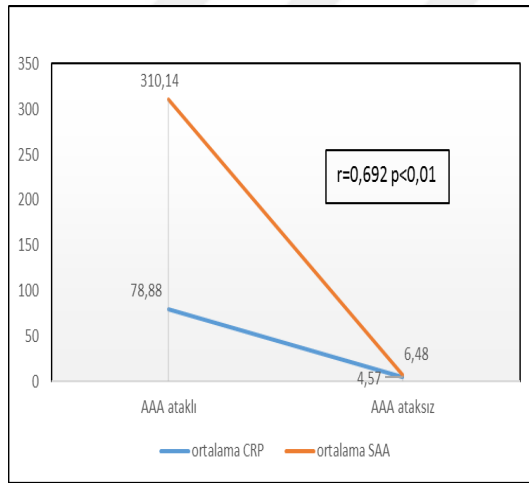
SAA değerlerinin AAA ataklı ve ataksız, apandisit preop ve postop, JİA aktif ve remisyon dönemlerinde kendi grupları içinde istatistik analizi yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda anlamlı oldukları görüldü (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

CRP değerlerinin AAA ataklı ve ataksız, apandisit preop ve postop, JİA aktif ve remisyon dönemlerinde kendi grupları içinde istatistik analizi yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda anlamlı oldukları görüldü (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

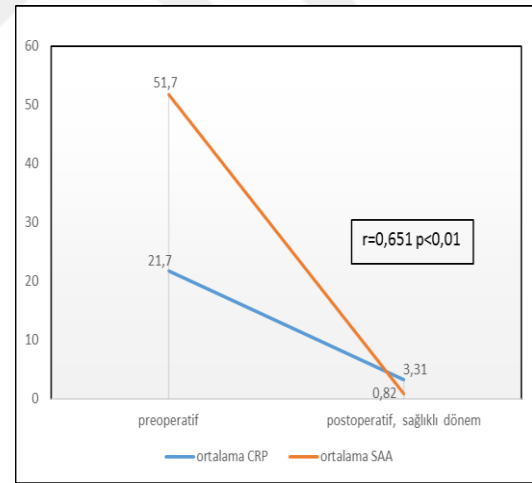
AAA grubunda ataklı dönemde bakılan SAA ve CRP değerlerinde anlamlı korelasyon izlendi. ($r=0,692$ $p<0,01$). Ataksız dönemde 2 markırın da ortalama düzeyleri normal aralıkta saptandı (Şekil 1).

Apandisitli grupta preoperatif bakılan SAA ve CRP değerlerinde anlamlı korelasyon izlendi. ($r=0,651$ $p<0,01$). Postoperatif sağlıklı dönemde 2 markırın da düzeyleri normal aralıkta saptandı(Şekil2).

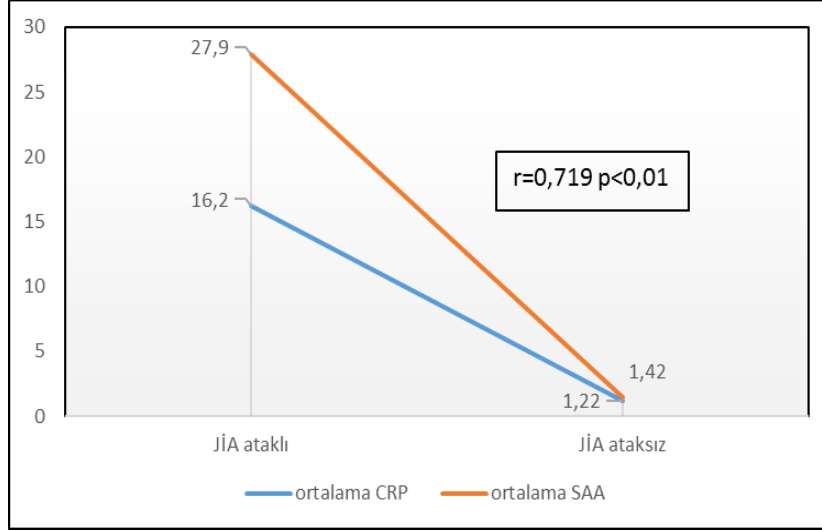
Juvenil idiopatik artritli grupta, aktif hastalık döneminde bakılan SAA ve CRP değerlerinde anlamlı korelasyon izlendi ($r=0,719$ $p<0,01$). Remisyon döneminde 2 markırın da ortalama düzeyleri normal aralıkta saptandı (Şekil 3).



Şekil 1. AAA grubunda CRP ve değerlerine ait grafik (mg/dL)



Şekil 2. Apandisitli grupta CRP ve SAA değerlerine ait grafik (mg/dL)



Şekil 3. JİA grubunda CRP ve SAA değerlerine ait grafik (mg/dL)

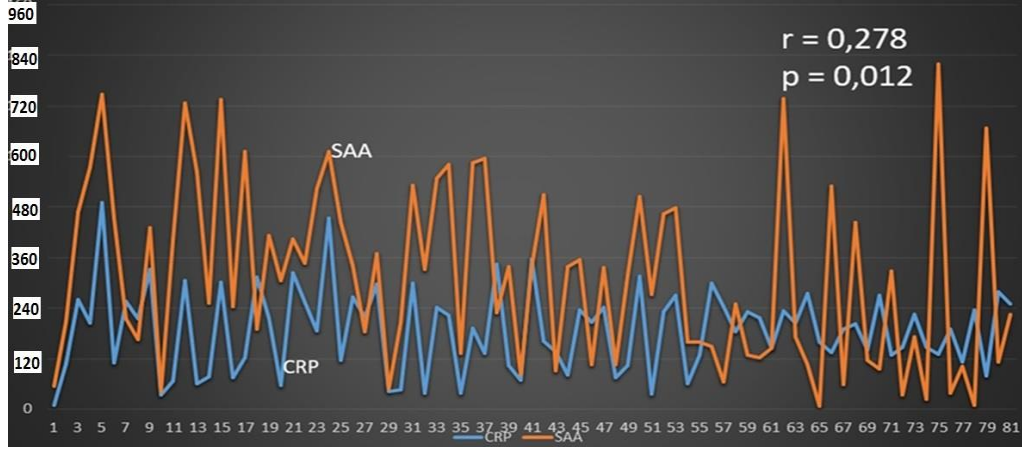
S100A12 düzeylerinin AAA ataklı ve ataksız, apandisit preop ve postop, JİA aktif ve remisyon dönemlerinde kendi grupları içinde istatistik analizi yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda anlamlı oldukları görüldü (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

S100A12 düzeylerinin AAA grubunda CRP ile yapılan analizinde pozitif korelasyon saptandı, istatistiksel anlamlı saptanmadı ($r=0,159$ $p=0,502$). Apandisitli grupta CRP ile korelasyon analizi yapıldı. Pozitif korelasyon izlendi, istatistiksel anlamlı saptanmadı ($r=0,292$ $p=0,311$). JİA grubunda CRP ile yapılan analizde pozitif korelasyon saptanmadı ($r=-0,68$ $p=0,803$).

İL-1 β düzeylerinin AAA ataklı ve ataksız, apandisit preop ve postop, JİA aktif ve remisyon dönemlerinde kendi grupları içinde istatistik analizi yapıldı. Sadece JİA grubunda anlamlı sonuç saptandı (sırasıyla; $p=0,09$, $p=0,853$, $p=0,01$).

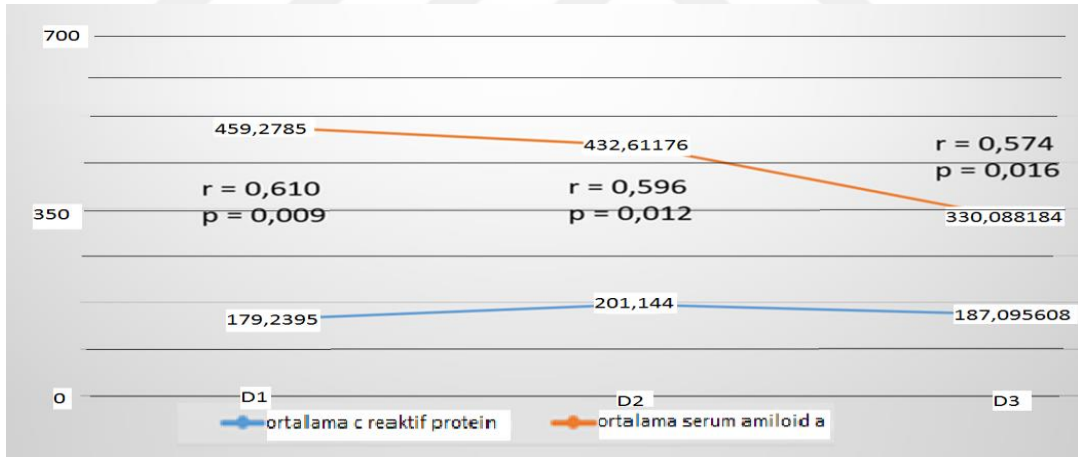
İL-1 β düzeylerinin AAA grubunda CRP ile yapılan analizinde korelasyon saptanmadı ($r=-0,376$ $p=0,185$). Apandisitli grupta CRP ile yapılan analizde korelasyon saptanmadı ($r=-0,182$ $p=0,442$). JİA grubunda da CRP ile yapılan analizde korelasyon saptanmadı ($r=-0,50$ $p=0,860$).

Sepsisli grupta 43 hastaya ait 81 ölçümde de CRP ve SAA arasında anlamlı korelasyon izlendi ($r=0,278$ $p=0,012$) (Şekil 4).



Şekil 4. Sepsisli hastalarda tüm CRP ve SAA değerlerine ait grafik

Yine sepsisli grubun içerisinde 19 hastadan 3 gün art arda yapılan CRP ve SAA analizlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasıyla, benzer kinetik eğri ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı(Şekil5).



Şekil 5. 19 Sepsisli hastadan, 3 gün art arda bakılan ortalama CRP ve SAA değerlerine ait grafik ve istatistiksel sonuçlar

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı'nı kendisine benzer şekilde ataklarla seyreden JİA ile, ameliyat sonrası bulguların tamamının gerilemesinin beklendiği apandisit ile biyomarkırlar üzerinden karşılaştırdık. Akut fazlardaki yükselme miktarı sepsisle de karşılaştırıldı.

AAA'nın ülkemizde genetik taşıyıcılığı %20 civarındadır ve bu taşıyıcıların bir kısmının hastalığı fenotipik olarak geliştirdiğini bilmekteyiz. Hastalığın; komplikasyonlara neden olabilmesi (amiloidoz), diğer hastalıklarla birlikte olabilmesi (vaskülit, spondilartirit), ataklarının sosyal psikolojik ve ekonomik yük getirmesi nedenleriyle aktif takibi gerekmekte (41). Taramada ve hastalık takibinde en duyarlı markırın SAA olduğuna dair elimizde literatür verileri bulunmakta. Serumdaki amiloidin deposite dönüşme miktarı ve bunu etkileyen faktörlerle de ilgili çalışmalar yürütülmekte. Güncel hasta takip verilerine dayanarak, serum enflamasyon markır değerlerinin normalin 2 katından daha düşük seviyede tutulması en doğru yaklaşımdır (42).

Yalçınkaya ve arkadaşlarının çalışmasında akut enfeksiyonlarda CRP ve SAA'nın birlikte yükseldiği, SAA'nın daha yüksek katlarda arttığı gösterilmiş. AAA'lı hastalarda ve bunların sağlıklı taşıyıcı akrabalarında SAA'nın subklinik enflamasyonu yansıtabilecek şekilde yüksek seyrettiği görülmüş. CRP'ye kıyasla daha sensitif saptanmış. Ataklı ve ataksız ölçüm sonuçlarının istatistiksel analizinde CRP ile SAA korele saptanmış (43).

Lachman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da; AAA hastalarından exon 10 mutasyonu taşıyıcılarında ataksız dönemlerde daha yüksek akut faz değerleri tespit edilmiş, exon 2 mutasyonu taşıyıcılarında ataksız dönemde CRP ve SAA'nın tamamen normal aralıkta seyrettiği görülmüş. Çalışmanın uzun dönem takip verilerinin analizinde exon 10 mutasyonu taşıyan grupta CRP ve SAA genel olarak beraber yüksek seyretse de bu değerlerin amiloidoz gelişimi ile ilgisi kurulamamış. Subklinik başka bir sürecin amiloidoza neden olduğu düşünülmüş (44).

Stankovic ve arkadaşlarına ait bir çalışmada 218 AAA hastasına ait (E/K 98/120, 6'sı amiloidozlu) 399 örneğin sonuçları yayınlanmış. Bu çalışmada CRP değeri erişkinlerde 8,75 mg/dL'nin altında, çocuklarda 5 mg/dL'nin altında tutulduğu sürece; SAA takibinin ek bir katkısının olmadığı sonucuna varılmış. Random yapılan

seçimlerde CRP ve SAA'nın birlikte yüksek veya normal (pozitif konkordan) saptanması oranı %91 olarak belirlenmiş (45).

Kallinich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında doku hasarı ilişkili proteinlerden S100A12'nin düzeyinin 300 kata kadar yüksek seyredildiği saptanmış. Özellikle ekzon 10 mutasyonu olan hasta grubunda kolşisin dozunun titrasyonu ile bu düzeyin etkilenmediği gösterilmiş. Sağlıklı heterozigot MEFV gen mutasyonu taşıyıcılarında da yine hafif yüksek saptanmış. Bu durumun subklinik enflamasyon ve amiloidoz gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş (46).

Bizim çalışmamızda literatür verilerine benzer şekilde enfeksiyöz veya septik durumlarda SAA'nın oldukça yüksek değerlerde (normalin ortalama 40 – 60 katı) arttığı tekrar gösterildi, CRP'nin ise SAA'ya paralel olarak arttığı ve daha düşük katlarda yükseldiği (normalin 20 – 35 katı) gösterildi. Enflamatuvar yanıt varlığını saptamada, literatür verilerine benzer şekilde CRP ile SAA arasında duyarlılık farkı olmadığı tekrar gösterildi.

Son yıllarda uluslararası referans merkezlerce, SAA ile hastalık aktivitesinin takibi önerilmekte. Özellikler İL-1 β birikimi ile giden otoinflamatuvar hastalıklar grubunun amiloidoza neden olabilmesi ve SAA'nın da bu patolojik birikimin prekürsörü olması, dikkatleri bu markır üzerine çekmekte. Fakat büyük hasta gruplarına ait daha ayrıntılı incelemeler elimizde mevcut değil (47). Bu önerinin bir kesinliği bulunmamakta.

Bizim çalışmamızda AAA grubunda ataksız olarak bakılan markır değerlerinin ileri analizinde; ataksız periyotta alınan 23 hastaya ait 25 sonucun yakın analizinde SAA normal aralıkta olan 12 ölçümün, 4 tanesinde CRP normal aralığın üzerindeydi. SAA artmış olan diğer 9 ölçümün 3 tanesinde CRP artmamıştı. Bu durum bize en duyarlı markırın hangisi olduğuna dair seçim imkânı vermemekte. Mevcut bulgularla SAA takibinin CRP'ye kıyasla ek bir bilgi sağlamayacağı gösterildi.

S100A12 ile ulaşılan sonuçlar ise genel olarak aktif enfamasyonun olduğu dönemleri ve sağlıklı dönemleri yansıtmamaktaydı. Sonuçların birbirine çok yakın olması markırın klinik kullanımını sınırlamaktadır. Bu noktada literatür ile uyumlu sonuçlara ulaşılamadı. Mevcut ELİSA kitinin içeriği ile ilgili teknik bir problemle ilişkili olduğu düşünüldü. Akut fazların aktif takibini gerektiren durumlarda kullanımı önerilmemektedir.

İL-1 β ; nadir kullanılan araştırma kiti olması nedeniyle kitin kendisine ait belirlenmiş normal aralığı bulunmamaktaydı. Saptanan sonuçlarla da kitin duyarlılık ve özgüllüğünün yetersiz olduğu görüldü. Akut fazların aktif takibini gerektiren durumlarda kullanımı önerilmemektedir.



6. SONUÇ

Serum Amiloid A'nın AAA ataklarında yükseldiğini ve ataklar arası periyotlarda normale geldiğini gördük. Benzer şekilde apandisit preop ve aktif JİA gruplarında da yükseklikler saptandı. Akut veya kronik enfeksiyöz hastalıklarda markırların en yüksek düzeylere çıktığına dair literatür verileri de mevcut, bizim çalışmamızda da sepsisli grupta markır düzeyleri çok yüksek saptandı.

SAA, CRP'ye kıyasla daha fazla yükselme ve CRP'ye benzer şekilde ataksız/postoperatif periyotlarda normale gelme eğilimindeydi. Ataklı ve ataksız dönemlerin tamamında yapılan analizlerde CRP ve SAA arasında pozitif korelasyon olması ve subklinik enflamasyonu saptamada da duyarlılıkları arasında fark olmaması CRP'yi ön plana çıkarmakta. Maliyet ve ulaşılabilirlik açılarından CRP daha geniş bir kullanım sahasına sahip. Uzun dönem sonuçları yansıtmada olabilecek CRP ile SAA arasındaki etkinlik farkı, bu markırları kullanan merkezler arasındaki karşılaştırmalarla daha iyi belirlenecektir.

Büyük hasta gruplarında, daha büyük hasta yıllarını içeren analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi, Akut Apandisit, Juvenil İdiopatik Artrit ve Sepsiste İnflamasyon Markır Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda 4 farklı klinik durumda akut faz reaktanlarının düzeylerini karşılaştırarak, AAA hastalarının takibi açısından markırların duyarlılık ve özgüllüklerini değerlendirmeyi planladık.

Yöntem: 23 AAA, 12 JİA, 17 akut apandisitli hastadan ataklı/preoperatif ve ataksız/postoperatif, 43 tane sepsisli hastadan serumlar alınarak çalışıldı. 19 kişiyle de sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. C-Reaktif Protein (CRP), Serum Amiloid A (SAA), S100A12 ve interlökin-1 (İL-1) düzeyleri çalışıldı. CRP normali <5 mg/dL, SAA normali <6,8 mg/dL, S100A12 normali <22 ng/mL.

Bulgular: AAA grubunda atak anında CRP ve SAA'da yükselme ve atak sonrası ortalama düzeylerinde normale gerileme görüldü (Atakta ortalama CRP ve SAA düzeyleri sırasıyla $78,88 \pm 67,92$ ve $310,14 \pm 397,20$ 'ydi). Apendektomili grup ile JİA grubunda ameliyat ve atak tedavilerinin ardından ortalama CRP ve SAA normal aralığa geriledi. Apendektomi, JİA ve AAA gruplarının tamamında aktif klinik dönemde CRP ve SAA arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,01$). Sepsisli grupta ortalama CRP ve SAA düzeyleri sırasıyla $221,21 \pm 95,05$ ve $402,2 \pm 255,4$ 'ydi. Sepsisli hastaların 19'undan 3 gün art arda bakılan CRP ve SAA değerlerinin analizinde de pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p < 0,01$, $p = 0,01$, $p = 0,01$). Sağlıklı kontrollerde CRP ve SAA normal aralıktaydı. S100A12 ve İL-1'in ataklı/preop bakılan değerlerinin, CRP ile yapılan analizlerinde pozitif korelasyon ve istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Sonuç: SAA ve CRP'nin atak/preop dönemler ile, ataksız/postop dönemlerde birbirlerine benzer duyarlılık ve özgüllükte olduğu görüldü. Ataksız dönemlerde subklinik enflamasyonun saptanması açısından CRP'nin yeterli olduğu, SAA'nın ek bir faydasının olmadığı saptandı. İL-1 ve S100A12 değerleri muhtemel ticari kite bağlı sorunlar nedeniyle literatür ile uyumlu değildi.

8. ABSTRACT

Which is the most sensitive acute-phase reactant when used in Familial Mediterranean Fever?

Objectives: We aimed to compare the behaviour of four acute phase reactants in four different clinical conditions, to evaluate their role while following a case with FMF.

Method: Our study has a prospective design. Blood samples from 23 FMF, 17 acute appendicitis, 12 juvenile idiopathic arthritis patients (once during the attack/preoperatively, once when it subsided or postoperatively) 43 patients with sepsis and 19 healthy controls. Serum Amyloid A (SAA), C-Reactive Protein (CRP), S100A12 and Interlukin – 1 (IL-1) levels were measured (normal values: CRP <5 mg/dL, SAA <6,8 mg/dL, S100A12 <22 ng/mL).

Results: In appendectomy group JIA and FMF patients, CRP and SAA mean levels were returned to the normal values after the operation/attack treatment. Both attack/preoperative and attack free/postoperative, positive correlation was detected between CRP and SAA levels, in these groups ($p < 0,001$). In sepsis group mean SAA and CRP levels were $221,21 \pm 95,05$ ve $402,2 \pm 255,4$, respectively. CRP and SAA were consecutively measured in 19 patients with sepsis, positive correlation also detected between these markers ($p < 0,01$). In healthy controls, SAA and CRP levels were in normal range. S100A12 and IL-1 levels were not found to be correlated with CRP in attack/preoperative and attack free/postoperative measures.

Conclusion: We report that, SAA and CRP levels were correlated in various disease settings. IL-1 and S100A12 values were not compatible with the literature due to probable commercial kits. We suggest that, CRP measures are adequate while evaluating acute inflammatory conditions and follow-up with SAA doesn't contribute to the early recognition of subclinical inflammation.

9. KAYNAKLAR

1. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* (1997)17(1):25-31.
2. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum.* (2004); 33, 273–82.
3. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians.* (1908); 23:504–518.
4. Pras M. FMF: Past, present and future. *Clin Exp Rheumatol.* (2002); 20(26):S–66.
5. Siegal S. Benign Paroxysmal Peritonitis. *Ann. Int. Med.* (1945); 28: 1-21.
6. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* (2006); 26: 489-96.
7. Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol.* (2000); 18:292.
8. 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. *J Rheumatol.* (1998); 25:2445–2449.
9. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Sengul B, Yavuzsen TU et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* (2002); 10:786–789.
10. 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. *Eur J Hum Genet.* (2001); 9:553–555.
11. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* (1967); 43:227.
12. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient

- mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, Baltimore. (1998); 77:268.
13. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. (1997); 90:797.
 14. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. (2000); 95:1451.
 15. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med*. (2004); 200:551.
 16. Drenth JPH, van der Meer JWM. The inflammasome – a linebacker of innate defense. *N Engl J Med*. (2006); 355:730.
 17. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisan M, Dargemont C et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the maresnostrin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet*. (2000); 9:3001.
 18. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F et al. Familial Mediterranean fever in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, Baltimore. (2005); 84: 1-11.
 19. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever mutations. *Eur J Hum Genet*. (2001); 9:473.
 20. 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. *Eur J Hum Genet*. (2001); 9: 553-5.
 21. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*, Oxford. (2000); 39:1275.

22. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* (2000); 27:1703-7.
23. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: A casecontrol study. *Orphanet J Rare Dis.* (2015); 10:34.
24. Pras M. Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever and the MEFV gene. *Amyloid.* (2000); 7:289.
25. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: A prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* (2006); 33:1089-92.
26. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* (2009); 48:523-6.
27. Hunter J, McGregor L. Do inflammatory rheumatic diseases still cause as much harm through amyloidosis? *Amyloid.* (2011); 18 Suppl 1:208.
28. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, Yildiz I, Yildirim ZN, Turunc G et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatric Rheumatology.* (2015); 13:59.
29. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther.* (2014); 5: 248.
30. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? *Arthritis Rheum.* (2009); 60:1851.
31. Pras M. Familial Mediterranean fever: From the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol.* (1998); 27:92-7.
32. Girnius S, Dember L, Doros G, Skinner M. The changing face of AA amyloidosis: A single center experience. *Amyloid.* (2011); 18 Suppl 1:226.

33. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* (2000); 14:477-498.
34. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum.* (2007); 56:3183-3188.
35. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med.* (1974); 291:934-7.
36. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* (1974); 81:792-4.
37. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the Amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New Engl J Med.* (1986); 314:1001-5.
38. Ben-Zvi I, Livneh A. Colchicine failure in familial Mediterranean fever and potential alternatives: embarking on the anakinra trial. *Isr Med Assoc J.* (2014); 16:271-3.
39. 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. *Ann Intern Med.* (2012);157:533-41.
40. Ozkan E, Okur O, Ekmekçi A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul.* (1972); 5:44-9.
41. Sarı İ, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review *Eur J Rheum.* (2014); 1:21-33
42. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med.* (2007); 356:2361-2371
43. Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Güriz H, Elhan AH et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean

- fever associated amyloidosis: A case control study. *Rheumatol Int.* (2007); 27:517–522
44. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology.* (2006); 45:746–750
45. Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, Fellahi S, Georjin-Lavialle S, Amselem S, Grateau G et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients. *Clinical Biochemistry.* (2017); 50:206–209
46. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D et al. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis.* (2010); 69:677–682.
47. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatology International.* (2015); 36(4), 483–487