



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA GEN
MUTASYONLARI VE PRODROMAL SEMPTOMLARIN
İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Pelin ERDEM ERDOĞAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Edip UÇAR
Doç. Dr. Mete PEKDİKER**

HATAY – 2025

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA GEN
MUTASYONLARI VE PRODROMAL SEMPTOMLARIN
İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Pelin ERDEM ERDOĞAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Edip UÇAR

Doç. Dr. Mete PEKDİKER

HATAY-2025

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Adı:

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA GEN
MUTASYONLARI VE PRODROMAL SEMPTOMLARIN İLİŞKİSİ:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Pelin ERDEM ERDOĞAN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Cahit ÖZER
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Edip UÇAR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Hasan KAYA
2. Prof. Dr. Edip UÇAR
3. Doç. Dr. Mete PEKDİKER

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ	v
V. ŞEKİL LİSTESİ	vi
VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
VII. TEŞEKKÜR	ix
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tanım.....	3
2.2.Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etyopatogenez	6
2.4.1. Genetik faktörler	6
2.4.2.Epigenetik faktörler	9
2.4.3. Çevresel faktörler.....	9
2.5. İmmunpatogenez	10
2.5.1. Defektif pirin proteini	10
2.5.2 C5a İnhibitör protein eksikliği.....	12
2.5.3. Katekolamin metabolizma bozukluğu	12
2.5.4. Nötrofillerin rolü.....	13
2.5.5. Proinflamatuvar sitokinler	13
2.5.6. Lipokortin yetersizliği.....	15
2.6. Klinik bulgular	15
2.6.1. Ateş	17
2.6.2.Serözit	17
2.6.3. Eklem tutulumu (artralji/artrit)	21
2.6.4. Erizipel benzeri eritem.....	22
2.6.5. Uzamış febril miyalji	23

2.6.6.Vaskülit.....	23
2.6.7. Amiloidoz	24
2.6.8. Organomegali.....	26
2.7. Prodromal semptomlar	26
2.8. Tanı.....	26
2.8.1. Tanı kriterleri	27
2.8.2.Kolşisin tedavisine yanıtın değerlendirilmesi.....	30
2.9. Laboratuvar bulguları	30
2.10. Ayırıcı tanı.....	31
2.11. Tedavi.....	32
2.11.1. Kolşisin	33
2.11.2. İnterlökin-1 antagonistleri.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1 Çalışmanın türü	39
3.2 Evren ve örneklem.....	39
3.3 Veri toplama araçları	39
3.4. Çalışmanın yapıldığı yer	40
3.5 Etik İzin	41
3.6 İstatistiksel yöntem.....	41
4. BULGULAR	42
4.1. Tanımlayıcı bulgular	42
4.3.Prodromal bulgular	45
4.4. Hastaların MEFV mutasyonları ile prodromal semptomların ilişkisi	48
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER	82
Ek 1:Etik Kurul İzin Belgesi	82
9. ÖZGEÇMİŞ	83

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. MEFV Gen Varyantlarının Sınıflandırılması (39).....	8
Tablo 2. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulguların Etnik Gruplara Göre Dağılımı	16
Tablo 3. Tel-Hashomera Tanı Kriterleri (128).....	27
Tablo 4. Livneh Tanı Kriterleri (1997) (129).....	28
Tablo 5. AAA Genetik Tanı Algoritması (130)	29
Tablo 6. Periyodik Ateş Sendromlarının Klinik Özellikleri (139).....	32
Tablo 7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisinde Kullanılan IL-1 Antagonistleri (153, 154).....	37
Tablo 8. Çalışma grubunun demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri.	42
Tablo 9. Hastaların MEFV Gen Mutasyon Dağılımı	43
Tablo 10. Hastaların MEFV Genindeki Mutasyon Sayıları.....	44
Tablo 11. MEFV Gen Mutasyonlarının Alel Durumları.....	44
Tablo 12. Çalışmaya Alınan Hastaların Prodromal Semptomları.....	45
Tablo 13. Toplam Prodromal Semptom Sayıları	46
Tablo 14. Birliktelik Gösteren Prodromal Semptomlar (en sık olanlar gösterilmiştir).....	46
Tablo 15. Cinsiyet İle Prodromal Semptom İlişkisi.....	47
Tablo 16. M694V, R202Q ve V726A Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptomların Sıklığı ve Dağılımı.....	51
Tablo 17. A165A, M680I, E184 Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptomların Sıklığı ve Dağılımı	56
Tablo 18. M694V Mutasyonu ile Prodromal Semptom İlişkisi.....	59
Tablo 19. Herhangi Bir Patojenik Homozigot Mutasyon Varlığı İle Prodromal Semptom İlişkisi	60

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Farklı Toplumlara Ait MEFV Mutasyon Dağılımı (36).....	7
Şekil 2. Pirin Proteini Fonksiyonel Bölgeleri (52).....	11
Şekil 3. Erizipel Benzeri Eritem	22
Şekil 4. M694V, R202Q, V726A Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptom Varlığı	53
Şekil 5. A165A, M680I ve E148Q Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptom Varlığı.....	58



VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- AAA** : Ailevi Akdeniz Ateşi
ARA: Akut Romatizmal Ateş
BT: Bilgisayarlı Tomografi
C5a: Kompleman 5a
CYP3A4: Sitokrom P3A4
CRP: C-reaktif protein
EBE: Erizipel Benzeri Eritem
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR: European League Against Rheumatism
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
HLA-B27: İnsan Lökosit Antijeni B27
HSP: Henoch-Schönlein Purpurası
IgA: Immunglobulin A
IL-1: İnterlökin 1
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin 8
JİA: Juvenil İdiyopatik Artrit
KDa: kilodalton
kg: Kilogram
mg: Miligram
MEFV: Ailevi Akdeniz Ateşi İle İlgili Geni
MICA: Majör Histouyumluluk Kompleksi
MMP: Matriks Metalloproteinaz
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ng: Nanogram
NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
PAN: Poliarteritis Nodosa
SAA: Serum Amiloid A
SAA1: Serum Amiloid A1
sIL-2R: İnterlökin-2 Reseptör

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa



VII. TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan, özveri ve desteğini esirgemeyen asistanlığım süresince her zaman bana yol gösteren değerli hocalarım tez danışmanlarım Prof. Dr. Edip UÇAR'a ve Doç. Dr. Mete PEKDİKER'e özellikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, zorda kaldığım zamanlarda yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hasan KAYA'ya, Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN'a, Prof. Dr. Mehmet DEMİR'e, Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT'a, Doç. Dr. Eren GÜRKAN'a, Doç. Dr. Müge ÖZSAN YILMAZ'a, Doç. Dr. Gezmiş KİMYON'a teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamamda büyük emekleri olan, asistanlığım boyunca her zorlukta yanımda olan kardeşim Halk Sağlığı Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Mehmet ERDEM'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca iyi ve kötü günlerimizde birbirimize destek olup sırt sırta verdiğimiz halen birlikte çalıştığımız veya çeşitli nedenlerle aramızdan ayrılan değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistan arkadaşlarımın hepsine ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

Uzun ve zorlu mesai ve nöbet saatlarını kolay hale getiren sevgili hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve moralimi yüksek tutmamı sağlayan, iyi ve kötü tüm anlarda hayatı benimle paylaşan eşim Op. Dr. Nail ERDOĞAN'a, hayatıma anlam katan, koşulsuz sevgileri ile beni destekleyen çocuklarım Hatice Asya ve Kerem Ayberk'e sonsuz teşekkürler.

Tüm hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen ve en zor günlerimde yanımda olan sevgili annem Yüksel ERDEM ve babam İhsan ERDEM'e, kardeşim ve aynı zamanda meslektaşım Dr. Sinem ERDEM TAŞDEMİR'e, kardeşim Servet TAŞDEMİR'e çok teşekkür ederim.

VIII. ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Gen Mutasyonları ve Prodromal Semptomların İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

Amaç: Prodromal semptom, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) atağı başlamadan önce hastaların tanımladıkları ancak hakkında yeterli veri olmayan bir semptomlar kümesidir. Bu çalışmada AAA için temel genetik faktör olan MEFV gen mutasyonları ile prodromal semptomlar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Ünitesi'nde 2021–2024 yılları arasında Tel-Hashomer Kriterleri'ne göre AAA tanısı almış erişkin hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. MEFV gen analizi bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi ilişkili veriler hasta dosyalarından; prodromal semptomlar ise telefonlar hasta görüşmeleriyle elde edildi.

Bulgular: Toplam 233 hastadan 202'si çalışmaya alındı, 21 hastanın genetik sonuçlarına ulaşamadı; ortalama yaş $34,90 \pm 13,95$ yıl olup hastaların 119'u (%58,9) kadın, 83'ü (%41,1) erkekti. Hastaların %89,6'sında MEFV mutasyonu, %51,0'inde M694V mutasyonu saptandı. Hastaların %89,1'inde prodromal semptom saptandı ve en yaygın anksiyete/irritabilite (%53,0) idi ve bu semptomla M694V mutasyonu anlamlı ilişki ($p=0,036$) saptandı. Bulantı, M694V ($p<0,001$) ve E148Q ($p=0,004$) mutasyonları ile ilişkilendirildi. Ön kol ağrısı ise erkek cinsiyette anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,008$).

Sonuç: Bu çalışma, prodromal semptomların MEFV gen mutasyonlarıyla ilişkisini detaylı olarak analiz eden ilk çalışmadır ve AAA hastalarında yüksek oranda prodromal semptom saptanmıştır. Prodromal semptomlarla ilişkili ileri çalışmalar özellikle atak öncesi dönemde AAA yönetimine olumlu katkı yapabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV Geni, Prodromal Semptom

IX. ABSTRACT

The Relationship Between Gene Mutations and Prodromal Symptoms in Patients with Familial Mediterranean Fever: A Single Center Experience

Objective: Prodromal symptoms are a set of clinical manifestations described by patients prior to the onset of Familial Mediterranean Fever (FMF) attacks, yet they remain insufficiently investigated in the literature. This study aimed to examine the relationship between prodromal symptoms and MEFV gene mutations, the primary genetic factor in FMF.

Methods: This retrospective study included adult patients diagnosed with FMF based on the Tel-Hashomer criteria between 2021 and 2024 at the Rheumatology Unit of Hatay Mustafa Kemal University Hospital. Patients without MEFV gene analysis were excluded. Demographic, clinical, laboratory, and treatment-related data were collected from medical records, while information on prodromal symptoms was obtained through telephone interviews with the patients.

Results: Out of a total of 233 patients, 202 were included in the study, and the genetic results of 21 patients could not be obtained. The mean age was 34.90 ± 13.95 years, and 119 (58.9%) were female while 83 (41.1%) were male. MEFV mutations were detected in 89.6% of the patients, with M694V being the most common mutation (51.0%). Prodromal symptoms were present in 89.1% of the patients. The most frequently reported symptom was anxiety/irritability (53.0%), which was significantly associated with the M694V mutation ($p=0.036$). Nausea was significantly associated with both M694V ($p<0.001$) and E148Q ($p=0.004$) mutations. Forearm pain was more commonly reported in male patients ($p=0.008$).

Conclusion: This study is among the first to comprehensively analyze the relationship between prodromal symptoms and MEFV gene mutations. A high frequency of prodromal symptoms was observed in FMF patients. Further studies focusing on these symptoms, particularly in the pre-attack period, may contribute positively to the clinical management of FMF.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV Gene, Prodromal Symptom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serözit atakları ile karakterize edilen bir oto-inflamatuvar hastalıktır. Bu hastalık, Akdeniz havzasında endemik olarak görülmektedir. Hastalığın patogeneğinde MEFV genindeki mutasyonların önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. MEFV gen mutasyonları, pirin proteininin yapısında değişikliklere neden olarak inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde bozulmaya yol açar (1). Bunun sonucunda hastalarda tekrarlayan ateş, serözit ve artrit/artralji gibi semptomlar ortaya çıkar (2). Hastalarda atak başlamadan 12-24 saat önce prodromal semptomlar olarak adlandırılan bazı erken belirtiler görülebilmektedir. Bu prodromal semptomlar, hastaların yaklaşık %30-50'sinde bildirilmektedir ve genellikle yorgunluk, halsizlik, irritabilite, eklem ağrıları veya ateş olmadan üşüme hissi gibi belirtileri içermektedir (2). Prodromal belirtilerin fark edilmesi, hastaların yaklaşan atakları önceden öngörebilmesine yardımcı olarak tedavi modifikasyonu ile günlük yaşamlarını daha etkili planlamalarına ve böylece yaşam kalitelerinin artmasına katkı sağlayabilir (3). Bununla birlikte, prodromal semptomların AAA ilişkili risk faktörleri ve özellikle MEFV gen mutasyonları arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir.

Literatürde, MEFV genindeki mutasyonların farklı fenotipik yansımalar gösterebildiği bildirilmiştir. Özellikle M694V homozigot mutasyonunun erken yaşta başlangıç, sık ataklar ve amiloidoz gelişimi gibi ciddi klinik sonuçlarla bağlantılı olabileceği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (4). Bunun yanı sıra, E148Q mutasyonunun genellikle daha hafif seyirli klinik bulgularla ilişkili olabileceği öne sürülmekte; bazı çalışmalarda ise bu mutasyonun patojenitesinin sınırlı olabileceği ve polimorfizm olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (5). Mevcut literatür, özellikle M694V, V726A ve E148Q gibi mutasyonların hastalığın klinik gidişatını ve semptom yelpazesini etkileyebileceğini göstermektedir (6). Bu çerçevede, prodromal semptomların MEFV gen mutasyonları ile ilişkisinin araştırılması bilimsel açıdan önem taşımaktadır.

Bu alışma, AAA tanılı bireylerde gözlenen prodromal semptomların sıklığı ve özelliklerinin, taşıdıkları MEFV gen mutasyonları ile olan ilişkisini incelenmeyi amaçlamaktadır. Bu doğrultuda, çalışmamızın temel amacı; AAA hastalarında genotip-fenotip ilişkisine dair yeni bilgiler sunmak ve atağın erken tanısına yardımcı olarak hastalık yönetim sürecine katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi; ateş, serözit ve artrit gibi semptomların ataklar şeklinde tekrar ettiği, kendini sınırlayan ve genetik yatkınlığın belirgin olduğu bir otoinflamatuvar hastalıktır. Periyodik ateş sendromları grubunda yer alan AAA, bu sendromlar arasında Dünya genelinde ve ülkemizde en sık karşılaşılanıdır. Hastalık, özellikle Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi kökenli bireylerde görülmekle birlikte, zamanla Avrupa, Afrika ve Amerika gibi farklı kıtalarda da raporlanmış ve ismini aldığı Akdeniz coğrafyasının ötesine yayılmıştır (7). Otoinflamatuvar hastalıklar, belirli aralıklarla tekrarlayan sistemik inflamasyon ataklarıyla karakterize edilen bir hastalık grubudur. Bu tabloya en sık eşlik eden belirti ateş olmakla birlikte; deri, göz ve gastrointestinal sistem gibi spesifik organlara yönelik doku inflamasyonu da klinik bulgular arasında yer alabilir. Bu hastalıkların patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca, otoimmün hastalıklarda sıkça rastlanan yüksek düzeyde otoantikolar veya antijene özgü T hücreleri, otoinflamatuvar hastalıklarda tipik olarak saptanmaz (8). Kromozom 16'nın kısa kolunda yer alan 'MEFV' geninde (16p13.3) meydana gelen bazı mutasyonlar, 'Pyrin (Marenostrin)' adlı proteinin sentezinde bozukluklara yol açmakta ve bu durum doğal immun sistem yanıtının düzenlenmesini olumsuz etkilemektedir. Defektif Pyrin sentezinin yol açtığı bozulmuş immün regülasyon, tekrarlayan ateşli serozit atakları şeklinde kendini göstermekte ve zamanla AA tip amiloidoz gelişimi ile sonuçlanabilmektedir (9, 10).

2.2.Tarihçe

İlk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal, tekrarlayan yüksek ateş, karın ağrısı ve lökositöz şikayetleri olan 16 yaşındaki Yahudi kökenli bir kadın hastayı 'sıradışı paroksizmal peritonit' (an unusual paroxysmal peritonitis) ifadesiyle tanımlayarak tıbbi literatüre kazandırmışlardır (11). İlk olgunun tanımlanmasını takiben, 1945 yılında Siegal, hem kendisinde hem de New York'ta yaşayan 10

Askenazi Yahudi bireyde benzer klinik tabloyu gözlemlemiş ve bu vakaları 'Benign Paroksizmal Peritonit' başlığı altında bilimsel olarak yayımlamıştır (12). Daha sonra ise 1948 yılında Reimann, periyodik ateş, paroksizmal peritonit, siklik nötropeni ve aralıklı artralji ile seyreden vakaları tanımlayarak bu klinik tablonun çeşitliliğini ortaya koymuştur (13). Mamau ve Kattan ise 1952 yılında AAA'nın kalıtsal özellik taşıdığını öne sürmüş ve hastalığın ailesel geçiş gösterdiğine dair ilk bulguları paylaşmışlardır. Aynı araştırmacılar, ayrıca AAA ile amiloidoz gelişimi arasındaki ilişkiyi de ortaya koyarak hastalığın uzun dönem komplikasyonları hakkında önemli katkılar sağlamışlardır (14). Heller ve Sohar'ın 1955 yılında yürüttüğü çalışmalar, AAA'nın o döneme kadar yeterince aydınlatılamamış olan yönlerine açıklık getirmiştir. Devamında, Sohar ve arkadaşları tarafından 1967 yılında Tel-Hashomer Hastanesi'nde, çoğunluğu Yahudi kökenli 470 hasta üzerinde gerçekleştirilen geniş çaplı klinik araştırmalar sonucunda AAA tanı kriterleri ilk kez tanımlanarak literatüre kazandırılmıştır (15, 16). 1997 yılında Goldfinger ve çalışma arkadaşları, Ailevi Akdeniz Ateşi'nden sorumlu olan MEFV genini tanımlayarak hastalığın moleküler temeline ilişkin önemli bir dönüm noktası oluşturmuşlardır (17). Martinon ve çalışma arkadaşları tarafından 2002 yılında 'inflamozom' olarak adlandırılan kaspaz-1'i aktive eden bir protein kompleksinin keşfi, pyrin proteininin AAA patogenezindeki rolünü açıklayan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır (18). İsviçre'den Papin ve çalışma arkadaşları 2007 yılında pyrin proteininin inflamozom kompleksinin çeşitli bileşenleriyle, özellikle kaspaz-1 ve interlökin-1 β ile etkileşim kurduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, Ailevi Akdeniz Ateşi'nin moleküler düzeydeki patogenezini aydınlatan önemli bir bilimsel gelişme olarak kabul edilmektedir (19). Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi'ne ilişkin ilk olgu bildirimini, 1946 yılında A. Marmaralı tarafından yapılmış ve bu tablo, 'garip bir karın ağrısı sendromu' başlığıyla Türk Tıp Mecmuası'nda yayımlanmıştır (20).

2.3. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi, özellikle Doğu Akdeniz kökenli topluluklar olan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar arasında görülmektedir. Bununla birlikte, nadir de olsa Yunan, İtalyan, Kübalı ve Belçikalı bireylerde de vakalar bildirilmiştir. Aşkenazi olmayan Yahudilerde AAA prevalansı 1/250 ile 1/500 arasında değişmekte

olup, Türk popülasyonunda genel prevalans yaklaşık 1/1000'dir. Ancak bu oran, Orta Anadolu gibi bazı endemik bölgelerde 1/395 gibi daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (21, 22). Türkiye'deki AAA prevalansının bölgesel dağılımı incelendiğinde, heterojen bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, Tunca ve arkadaşları tarafından yürütülen ve 2838 AAA hastasının değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmada ortaya konmuştur (23). Söz konusu çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi olgularının İç Anadolu, Karadeniz Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde, Türkiye'nin diğer bölgelerine kıyasla daha yüksek sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir. İlginç bir şekilde, hastalık ismini aldığı Akdeniz Bölgesi illerinden çok, Sinop, Kastamonu, Bayburt, Gümüşhane, Ankara, Sivas, Kayseri, Tokat, Kars, Ağrı, Erzincan, Erzurum ve Malatya gibi illerde daha yaygın olarak raporlanmıştır. Ayrıca, Söylemezoğlu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka çalışmada kadın/erkek oranı 6 olarak saptanmıştır (24).

Başlangıçta yalnızca Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde görüldüğü düşünülen Ailevi Akdeniz Ateşi, zamanla göç hareketleriyle Kuzey Afrika, Avrupa ve Amerika kıtalarına taşınmış ve bu bölgelerde de vakalar rapor edilmiştir. Yunanistan, İtalya ve Fransa gibi Akdeniz'e komşu ülkelerin yanı sıra, Japonya gibi Uzak Doğu ülkelerinde de hastalığın varlığı bildirilmiş ve AAA'nın küresel düzeyde yayılım gösterdiği anlaşılmıştır (10, 25). Türkiye ile birlikte AAA'nın sık görüldüğü ülkelerden biri olan Ermenistan'da, hastalığın prevalansı yaklaşık 1/500 olarak bildirilmiş; taşıyıcılık oranı ise oldukça yüksek olup 1/7 düzeyindedir (15). Hastalığın yüksek prevalans gösterdiği ülkelerden biri de, yaklaşık 1/1000 oranıyla İsrail'dir. Özellikle Seferad Yahudileri arasında bu oran daha da yükselmekte olup, prevalansın 1/250 ile 1/1000 arasında değiştiği bildirilmektedir (10, 26).

Doğu Akdeniz'de yer alan Ürdün, Suriye ve Lübnan gibi ülkelerde Ailevi Akdeniz Ateşi sıklığına dair net veriler bulunmamakla birlikte, bu bölgelerde çok sayıda hastanın bulunduğu tahmin edilmektedir. Nadir görüldüğü İskandinavya bölgesinde ise, özellikle İsveç'te yapılan çalışmalarda yaklaşık 300 vaka rapor edilmiştir; bu vakaların büyük bir kısmının etnik kökeninin Doğu Akdeniz ülkelerine dayandığı belirtilmiştir. Daha önce AAA'nın hiç görülmediği ya da bildirimini yapılmadığı Güney Asya bölgesinde yer alan Kore'de ise ilk erişkin AAA vakası 2012 yılında tanımlanmış ve bu vakanın Doğu Akdeniz popülasyonlarıyla etnik bir ilişkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir (9, 10, 27, 28). Hastalığın şiddeti ve klinik

özellikleri, etnik köken, coğrafi bölge ve ülkelere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu farklılıkların, MEFV gen mutasyonlarının çeşitliliğiyle birlikte, diğer genetik etkenler ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

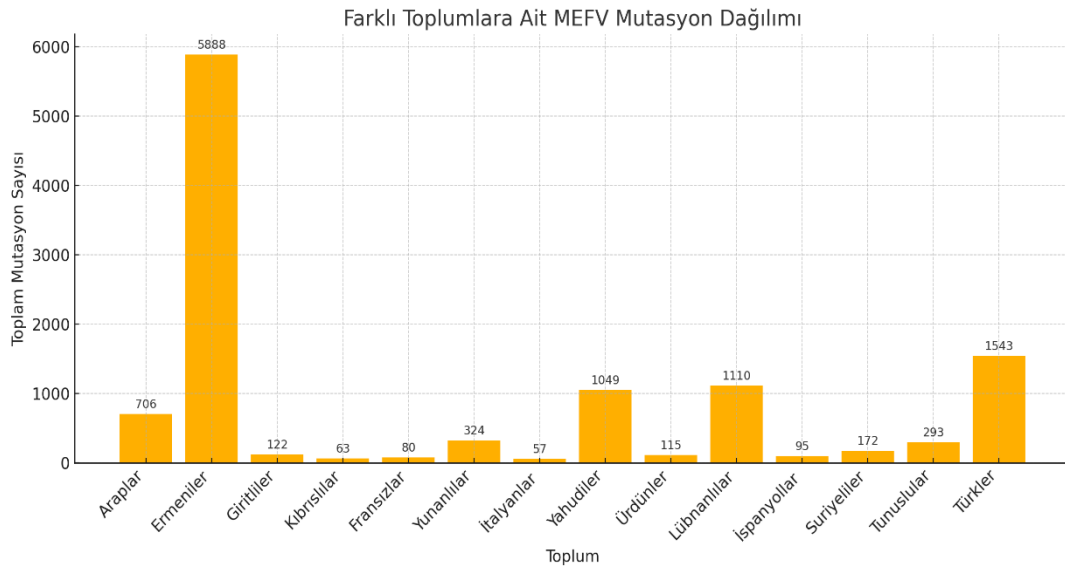
2.4. Etyopatogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin etyopatogenezi hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüş olsa da, hastalığın altında yatan mekanizmalar tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Mevcut veriler doğrultusunda, en yaygın kabul gören görüş; atakların, inflamatuvar yanıtın kontrolüyle ilişkili mekanizmalardaki düzensizliklerden kaynaklandığı yönündedir (29). Hastalık etyopatogenezi kompleks olup genetik, epigenetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır.

2.4.1. Genetik faktörler

Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV geninin tanımlanmasından önce otozomal resesif geçişli bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. İki bağımsız araştırma konsorsiyumu tarafından 1997 yılında MEFV geni tanımlanarak, hastalığın genetik temelini anlaşılmasında büyük ilerleme sağlanmıştır. Bu gen, otozomal resesif kalıtılmakta olup, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer almakta ve toplamda 10 ekzon içermektedir (30). MEFV geni, Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından Fransızca 'Akdeniz' anlamına gelen 'marenostin'; Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından ise 'pyrin' olarak adlandırılan ve 781 amino asitten oluşan bir proteini kodlamaktadır (4). Pyrin proteini; dendritik hücreler, sinoviyal fibroblastlar ile periferik kanda bulunan nötrofiller ve eozinofillerde ekspresse edilir ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir (31). MEFV genindeki mutasyonlar, pyrin (marenostin) proteininde işlev kaybına yol açarak inflamatuvar sitokinlerin— özellikle interlökin-1 (IL-1)—kontROLSÜZ bir şekilde aşırı üretilmesine neden olur. Bu durum, nötrofillerin artmış göçü ve AAA atakları sırasında gözlenen belirgin inflamasyonun temelini oluşturur. Bununla birlikte, ataklar arasında inflamasyon bulgularının klinik olarak saptanmaması, pyrin (marenostin) proteininin bazı dönemlerde fonksiyonunu sürdürebildiğini göstermektedir. Bu durum hastalığın yalnızca genetik mutasyonlarla açıklanamayacağını; epigenetik ve çevresel faktörler

gibi gen ekspresyonunu etkileyen çok sayıda faktörün de AAA patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (31-33). Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili MEFV gen mutasyonlarının büyük çoğunluğu 2., 3., 5. ve özellikle 10. ekzonlarda lokalizedir. En sık karşılaşılan beş mutasyon ise; ekzon 10 üzerinde yer alan M694V, V726A, M694I, M680I ile ekzon 2’de bulunan E148Q olup bu mutasyonlar tüm olguların yaklaşık %75’inde saptanmaktadır (4). Etnik dağılımlara göre yapılan çalışmalar, M694V mutasyonunun Non-Aşkenazi Yahudiler ve Türk bireylerde; M680I mutasyonunun Ermeni popülasyonunda; V726A mutasyonunun ise Aşkenazi ve Irak Yahudileri arasında daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (Şekil 1). Ayrıca, M694I mutasyonunun Arap kökenli bireylerde yüksek sıklıkta olduğu bildirilmiştir (23, 34) Kaşifoğulları ve arkadaşları tarafınca 2014 yılında Türkiye’de yapılan çok merkezi bir çalışma sonucunda en yaygın genetik paternin M694V mutasyonunun homozigot formu olduğu görülmüştür (35). Farklı toplumlara ait MEFV gen mutasyonu dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Farklı Toplumlara Ait MEFV Mutasyon Dağılımı (36).

Gen mutasyon analizinde, aynı mutasyonun her iki alelde bulunması durumu 'homozigot', farklı iki mutasyonun tespit edilmesi 'bileşik heterozigot' ve yalnızca bir alelde mutasyon saptanması ise 'heterozigot' ya da 'taşıyıcı' olarak tanımlanır. Her iki alelde mutasyon tespit edilmesi, AAA tanısını güçlendiren bir bulgu olarak kabul

edilir. Ancak mutasyon analizinin negatif çıkması, klinik olarak hastalığın dışlanması için yeterli değildir (23, 37, 38).

Gen mutasyonunun tipi ile birlikte mutasyonun heterozigot ya da homozigot olarak bulunması, hastaların kolşisin tedavisine yanıtlarını ve hastalığın klinik seyrini etkileyebilmektedir. En sık rastlanan mutasyon olan M694V'nin prevalansı çeşitli çalışmalarda %20 ile %65 arasında değişmektedir. Özellikle M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan bireylerde amiloidoz gelişme riski heterozigot mutasyonlu bireylere göre daha yüksektir; hastalık genellikle daha erken yaşta semptom vermeye başlar ve klinik belirtileri kontrol altında tutmak için daha yüksek dozda kolşisin tedavisi gerekebilir (6).

Tüm MEFV gen mutasyonları AAA ile ilişkili değildir. MEFV geni varyantları, hastalık oluşturma potansiyoneline göre üç gruba ayrılır:

- Patojenik varyant: AAA ile kesin olarak ilişkisi kanıtlanmış,
- Önemi bilinmeyen varyant: Günümüzdeki mevcut bilgiler ışığında AAA ile ilişkisi net olarak bilinmeyen varyant,
- Klinik öneme sahip olmayan varyant: AAA ile ilişkisiz varyant (Tablo 1).

Tablo 1. MEFV Gen Varyantlarının Sınıflandırılması (39)

Sınıflandırma	Ekzon	Varyantlar
Patojenik	Ekzon 10	M694V, M694I, M680I, V726A
	Ekzon 10	R761H, A744S, I692del
Klinik Önemi Bilinmeyen (VUS)	Ekzon 2	E148Q, P369S
	Ekzon 3	F479L
	Ekzon 10	K695R
Klinik Öneme Sahip Olmayan	Ekzon 2	E167D, T267I

Kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklara ilişkin genetik bilgilerin toplandığı INFEVERS veri tabanına göre, MEFV geninde bugüne kadar 340'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Ancak bu varyantların büyük bir kısmının klinik anlamı ve patojenik etkisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (40).

Gen mutasyonları hastalığın temel genetik nedeni olmakla birlikte, hastalık gelişiminde doğrudan etkili olmayan ancak klinik tabloyu şekillendirmede rol oynayabilen çeşitli modifiye edici faktörler de tanımlanmıştır. Bu faktörlerden birisi olan Majör Histokomaptobilite Kompleksi Sınıf I Zincir İlişkili Gen A (MICA)'nın bazı allelik varyantları AAA seyrini etkileyebilmektedir. MICA geni, MEFV geni dışında AAA ile ilişkisi gösterilen ilk genidir. Örneğin, MICA-A9 varyantı hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilirken, MICA-A4 daha hafif klinik formlarla bağlantılıdır. Öte yandan, MICA-A5 allelinin amiloidoz gelişimine karşı koruyucu bir özellik taşıdığı bildirilmektedir (4). Bir diğer modifiye edici genetik faktör olan Serum Amiloid A1 (SAA1) geninin alfa/alfa genotipine sahip bireylerde, AA tip amiloidoz gelişimine olan yatkınlığın arttığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (41).

2.4.2. Epigenetik faktörler

Son yıllarda otoinflamasyon kavramı gelişmiş ve MEFV gen mutasyonlarının Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkisi netleşmiştir. AAA, genetik kökenli olmakla birlikte çevresel ve epigenetik faktörlerle şekillenen karmaşık bir hastalıktır. Epigenetik düzensizliklerin, inflamasyonun kontrolsüz seyrinde ve hastalığın klinik görünümünde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (42).

2.4.3. Çevresel faktörler

Ailevi Akdeniz Ateşi üzerine yapılan ikiz çalışmaları, hastalığın genetik temeline dair önemli bilgiler sunmaktadır. Shohat ve arkadaşlarının 1992 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, 10 monozigot (tek yumurta) ikiz çiftinin tamamında AAA semptomları gözlemlenmişken, 11 dizigot (çift yumurta) ikiz çiftinden yalnızca 3'ünde hastalık belirtileri saptanmıştır. Bu bulgular, monozigot ikizlerde konkordans oranının %100, dizigot ikizlerde ise yaklaşık %27 olduğunu göstermektedir (43). Ayrıca AAA'lı olgularda aile öyküsü %30-50 civarındadır (44). Ailevi Akdeniz Ateşi'nin genetik temeli olmakla birlikte, çevresel faktörler hastalığın şiddetini ve atak sıklığını önemli ölçüde etkileyebilir. Coğrafi bölge, enfeksiyonlar, stres ve mikrobiyota gibi etmenler inflamatuvar yanıtları tetikleyerek semptomları

şekillendirebilir. Ayrıca çevresel faktörlerin epigenetik mekanizmalar yoluyla MEFV gen ekspresyonunu değiştirebildiği gösterilmiştir (45).

2.5. İmmunpatogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi , doğuştan gelen immün sistemin düzenlenmesindeki bozukluklar sonucu gelişen ve adaptif immün yanıtın doğrudan rol almadığı, monogenik bir otoinflamatuvar hastalıktır (46). MEFV genindeki mutasyonlar, pyrin proteininin fonksiyonunu bozarak inflamamazom aktivasyonunu artırmakta ve buna bağlı olarak IL-1 β ile IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına yol açmaktadır (47, 48). Bu immünolojik süreçler, AAA'nın otoinflamatuvar hastalıklar sınıfı içinde yer almasını bilimsel olarak desteklemektedir (49).

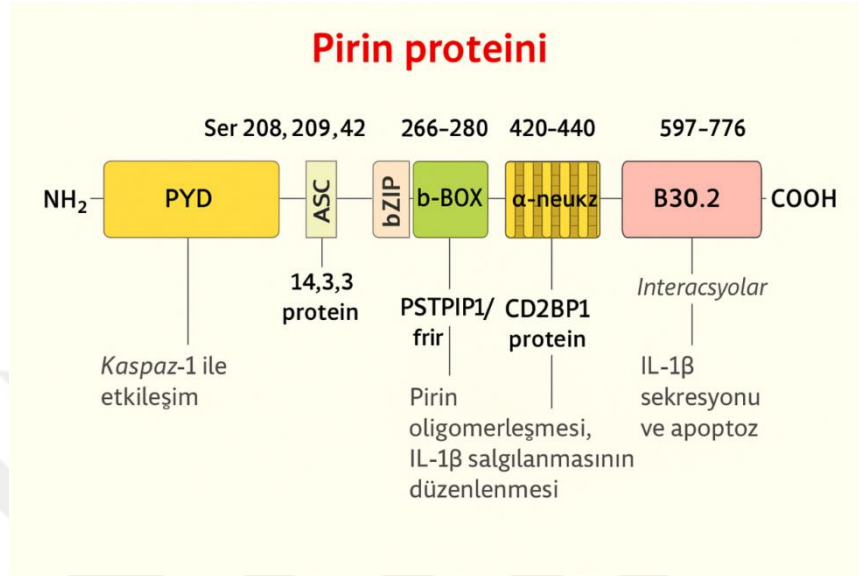
2.5.1. Defektif pirin proteini

MEFV genindeki mutasyonlar, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) patogenezinde merkezi bir rol oynamakta olup, hastalığın başlıca genetik nedenini oluşturmaktadır. Bu gen, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde görev alan pirin (veya marenostri) adlı proteinin sentezinden sorumludur (29). Pirin, 781 amino asitten oluşan, yaklaşık 86 (kDa) moleküler ağırlığa sahip ve pozitif yüklü bir proteindir. Yapısal olarak dört temel fonksiyonel domain (bölge) içermekte olup, bu bölgeler aracılığıyla inflamasyonun düzenlenmesinde çeşitli hücrel süreçlere katılır (50).

Pirin proteininin fonksiyonel bölgeleri:

- PYD (Pyrin Domain): Amino asit pozisyonları 1–92 arasında bulunur ve inflamasyonla ilişkili proteinlerle etkileşimde rol oynar.
- bZIP Transkripsiyon Faktörü Domaini: Pozisyonları 266–280 arasında yer alır ve NF- κ B aktivasyonunda görev alır (51).
- B-box Zinc Finger Domaini: Pozisyonları 370–412 arasında bulunur ve protein-protein etkileşimlerini düzenler (52).
- α -Heliks Coiled-Coil Domaini: Pozisyonları 420–440 arasında yer alır ve protein oligomerleşmesine katkıda bulunur.

- B30.2 (PRY-SPRY) Domaini: Pozisyonları 597–776 arasında bulunur ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynar (52), (Şekil 2).



Şekil 2. Pirin Proteini Fonksiyonel Bölgeleri (52)

Pirin proteini, başta periferik kanda bulunan granülositlerin sitoplazmasında yer almakta olup, uyarılmamış nötrofillerde ya hiç yoktur ya da minimal düzeydedir (52). MEFV gen ekspresyonu başta polimorfonükleer lökositler olmak üzere hematolojik hücrelerde belirgindir; buna karşılık lenf nodları, dalak ve çeşitli non-hematolojik dokularda bu genin ekspresyonuna rastlanmamıştır (53, 54). Pirin proteini, hücrel stres koşullarında inflamatuvar yanıtı dengeleyici bir rol üstlenerek aşırı inflamasyonu sınırlandırır. Ancak AAA hastalarında, pirinin bu düzenleyici işlevi bozulur ve inflamatuvar süreçler kontrolsüz şekilde ilerleyerek atakların ortaya çıkmasına neden olur (54, 55). Pirin proteininin işlevi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, bazı araştırmacılar bu proteinin kemotaktik ateşi başlatan kompleman 5a (C5a) ya da interlökin-8 (IL-8) üzerinde inhibitör etkisi olabileceğini öne sürmektedir. Literatürde yer alan bazı görüşlere göre pirin, nükleusta C5a inhibitörünün sentezini düzenleyen bir transkripsiyon faktörü rolü üstlenmektedir. Bu proteinin işlevsel bozukluğu durumunda ise, bu inhibitörün üretimi engellenmekte; dolayısıyla fizyolojik olarak inflamatuvar yanıt oluşturulmaması beklenen uyarılar, serozal yüzeylerde anormal inflamasyon tepkilerine yol açabilmektedir (56).

Fizyolojik koşullarda normal düzeyde bulunan pýrin, inflamatuvar uyarılara karşı ortaya çıkan hedef kemotaktik faktörleri baskılayarak inflamasyonun sınırlandırılmasında rol oynar. Pirinin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleyici ya da antiinflamatuvar sitokinlerin sentezini artırıcı bir düzenleyici faktör olabileceği düşünölmektedir. Ailevi Akdeniz Ateři hastalarında ise pirinin bu düzenleyici işlevi bozulduğu için kemotaktik sinyallerin inhibisyonu sağlanamaz ve inflamatuvar yanıt kontrolsüz hale gelir (57).

2.5.2 C5a İnhibitör protein eksikliği

Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezine ilişkin öne sürölen alternatif hipotezlerden biri de C5a inhibitör protein eksikliğidir. C5a, nötrofiller üzerinde güçlü kemotaktik etkisi olan bir kompleman bileşenidir. Bu inhibitör proteinin yetersizliği durumunda, C5a ve aynı zamanda etkili bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'in baskılanamaması sonucu inflamatuvar süreç kontrolsüz şekilde ilerler. Serözal sıvılarda C5a inhibitörünün bulunmadığına dair bulgular, bu molekülün hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşöndürmektedir (58, 59).

2.5.3. Katekolamin metabolizma bozukluğu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında katekolamin metabolizmasına ilişkin olası bozukluklar, Hayashi ve arkadaşlarının 1976 yılında gerçekleştirdiği çalışmada değerlendirilmiştir. Bu alışmada, AAA'lı bireylere noradrenalin infüzyonu uygulandığında atakların tetiklendiği ve idrarda noradrenalin atılımının belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Öte yandan, noradrenalin depolarını boşaltarak sinaptik boşluğa nörotransmitter salınımını azaltan reserpin uygulandığında, akut AAA ataklarının baskılandığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, otonom sinir sistemi aracılığıyla inflamatuvar süreçlerin düzenlenebileceğine işaret etmektedir (60). Bu alanda yapılan bir diğer çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı 22 hastaya ortalama 13.6 ay boyunca düşük dozda reserpin tedavisi uygulanmış; olguların %60'ında atakların ya tamamen baskılandığı ya da atak sıklığında belirgin bir azalma sağlandığı gözlemlenmiştir (61). Aynı araştırma grubu, AAA'da gözlenen semptomlara benzer bir tablo oluşturmak amacıyla hem AAA hastalarına hem de sağlıklı bireylere

sempatomimetik etkili bir ajan olan metaraminol infüzyonu uygulamış ve infüzyon sonrası AAA ataklarına benzer, ancak daha hafif seyreden bir klinik tablo geliştiğini gözlemlemiştir. Bu yöntemin AAA tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, Barakat ve arkadaşları, dopaminin noradrenaline dönüşümünü katalizleyen dopamin β -hidroksilaz enziminin düzeylerindeki artışın, AAA ataklarını tetikleyebileceğini ileri sürerek hastalığın patogenezinde katekolamin metabolizmasının rolüne dikkat çekmişlerdir (61). Ancak bazı diğer çalışmalarda, AAA hastaları ile sağlıklı bireyler arasında dopamin β -hidroksilaz düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (62-64).

2.5.4. Nötrofillerin rolü

Ailevi Akdeniz Ateşi atakları sırasında, seröz yüzeylerde nötrofil ağırlıklı inflamatuvar infiltrasyon gelişmektedir. Bu bağlamda, nötrofillerin hastalık patogenezindeki rolünü değerlendirmek amacıyla AAA tanılı bireylerden ve sağlıklı kontrollerden elde edilen nötrofiller, in vitro koşullarda karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, AAA hastalarına ait nötrofillerin fonksiyonel olarak normal özellikler sergilediği belirlenmiştir (65).

2.5.5. Proinflamatuvar sitokinler

2.5.5.1. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin patogenezinine ilişkin öne sürülen hipotezlerden biri de tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ile ilgilidir. Bu sitokin endotel hücrelerine lökosit göçünü artıran, nötrofillerin aktivasyonunu sağlayan ve akut faz yanıtını başlatan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Ataklar sırasında TNF- α düzeylerini değerlendiren çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir; bazı araştırmalarda TNF- α düzeyleri düşük saptanırken, bazılarında ise bu düzeylerin belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Bu çelişkili bulgular, TNF- α 'nın AAA fizyopatolojisindeki yerinin henüz net olarak ortaya konamadığını göstermektedir (66-68).

2.5.5.2. İnterlökin-1

İnterlökin-1, başlıca monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sentezlenir. Bu sitokin, pro-IL-1 β formunda üretilir ve inflamamazom aktivasyonu sonrası kaspaz-1 aracılığıyla aktif hale gelir. IL-1 β , ateşin indüklenmesi, lökosit aktivasyonu ve akut faz proteinlerinin üretimi gibi inflamatuvar yanıtları başlatır (69). İnterlökin-1 β , hipotalamusta prostaglandin E2 üretimini uyararak vücut ısısını artırır. Bu, enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir adaptif yanıt olan ateşe neden olur. Karaciğerde C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin sentezini artırarak inflamasyon yanıtını güçlendirir. IL-1, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak nötrofillerin inflamasyon bölgesine geçişini kolaylaştırır. Ayrıca monosit ve makrofajları aktive eder. T hücrelerini ve B hücrelerini uyararak adaptif immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunur. IL-1, bazı bağ dokusu hücrelerinde fibroblastları ve endotel hücrelerini aktive ederek yara iyileşmesi sürecine katılır. Kemik iliğinde koloni stimüle edici faktörlerin salınımını artırarak nötrofil, monosit ve diğer bağışıklık hücrelerinin üretimini uyarır (70).

İnterlökin-1, AAA patogenezinde merkezi bir rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Kontrolsüz IL-1 β salınımı, tekrarlayan ateş, serozit ve artrit gibi tipik AAA ataklarının başlıca tetikleyicisidir (71). IL-1'in baskılanması (örn. anakinra veya canakinumab ile) kolşisine dirençli AAA hastalarında klinik düzelme sağlamış ve bu da IL-1'in hastalık sürecindeki belirleyici rolünü desteklemiştir (72).

2.5.5.3. Diğer sitokinler

Ailevi Akdeniz Ateşi fizyopatolojisinde IL-1 β dışında rol oynayan diğer önemli proinflamatuvar sitokinler şunlardır: İnterlökin-6, interlökin-18, İnterlökin-18.

İnterlökin-6, akut faz yanıtının başlatılmasında ve sürdürülmesinde kritik rol oynar. Karaciğerde CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin üretimini uyarır. Atak dönemlerinde IL-6 düzeyleri anlamlı şekilde artar ve serum CRP düzeyiyle korelasyon gösterir. Bu nedenle AAA aktivitesinin biyobelirteci olarak değerlendirilebilir (73).

İnterlökin-18 doğal öldürücü (NK) hücreleri ve T hücrelerini aktive eder; interferon-gamma (IFN- γ) üretimini artırır. MEFV mutasyonları, inflamamazom aktivasyonu yoluyla IL-18 düzeyini artırır. IL-18, AAA hastalarında kronik inflamasyonu ve bazı atipik semptomları tetikleyebilir (74).

İnterlökin-17, özellikle Th17 hücreleri tarafından salınan bir proinflamatuvar sitokindir. Nötrofil aktivasyonunu artırır, epitel ve endotel hücrelerinde kemokin üretimini uyararak inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünü kolaylaştırır. AAA hastalarında özellikle atak dönemlerinde IL-17A düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu artış, hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermekte ve kronik inflamasyonun sürdürülmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yükselmesi, Th17 yanıtını güçlendirerek IL-17 salımını tetikler (75).

2.5.6. Lipokortin yetersizliği

Lipokortin, kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu mekanizmalardan biri olup, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek fosfolipidlerin araşidonik aside dönüşümünü engeller. AAA patogeneğinde lipokortin eksikliği olası bir faktör olarak öne sürülmüşse de, bugüne kadar yapılan çalışmalarda AAA hastalarında lipokortin düzeylerinde belirgin bir yetersizlik gösterilememiştir (76, 77).

2.6. Klinik bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi , klinik olarak tekrarlayan ateş, serözit (peritonit, plevrit, perikardit, orşit..), artrit/artralji ve erizipel benzeri cilt döküntüleriyle karakterize ve 1-3 gün süren ataklarla seyreden bir hastalıktır. Bu ataklar genellikle yüksek ateş, karın veya göğüs ağrısı ve eklem ağrısı gibi semptomlarla kendini gösterir ve hastaların başvuru nedenlerinin başında yer alır. Semptomlar ilk gün en şiddetli olup zamanla spontan olarak iyileşme görülür (78-80). Ateş değişmez bir bulgudur. İkinci en sık bulgu zeröz zar inflamasyonu olup seröz zarlar içerisinde ise en sık periton daha sonra ise plevra etkilenir. Ataklar genellikle 12 ila 72 saat arasında sürer. Ataklar arasında hastalar tamamen asemptomatik bir dönem geçirirler. (61). Ateşin eşlik ettiği akut serözit atakları çok şiddetli bir klinik tablo oluşturmasından dolayı özellikle tanısız olgularda sıkça acil servise başvuru hikayesi mevcuttur (81).

Ailevi Akdeniz Ateşi semptomları, olguların yaklaşık %60'ında yaşamın ilk on yılı içerisinde başlarken, hastaların %90'ında ise belirtiler 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (80, 82). Klinik belirtilerin ortaya çıkış yaşı, bazı vakalarda 6 aya kadar erken döneme uzanabilmektedir (83). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 4-5 civarındadır ve bu durum, onun esasen bir çocukluk dönemi hastalığı olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır (84). Kırk yaş ve sonrasında AAA semptomlarının başlangıcı oldukça nadirdir ve bu geç başlangıç genellikle daha hafif seyirli bir klinik tablo ile ilişkilidir (85).

Ataklar arasındaki süre belirli bir düzen göstermemekte olup, bu nedenle atakların ne zaman meydana geleceğini öngörmek güçtür (86). Ataklar dışında hastalar tamamen asemptomatiktir ve bu durum, tanı koymada önemli bir ipucu sunar. Çoğu vakada ataklar herhangi bir belirgin tetikleyici olmaksızın gelişmektedir. Ancak, egzersiz, emosyonel stres, cerrahi girişimler ve menstrüel döngüler gibi bazı durumların atakları provoke edebileceği bilinmektedir (83).

Ailevi Akdeniz Ateşi üç farklı fenotip altında sınıflandırılmaktadır: Fenotip 1, genellikle çocukluk döneminde başlayan, kısa süreli ateş ve serözit ataklarıyla seyreden en yaygın formdur. Fenotip 2, AA tipi amiloidoz ve böbrek tutulumu ile karakterizedir. Fenotip 3 ise, MEFV geninde sessiz homozigot veya kombine heterozigot mutasyonlar taşımasına rağmen klinik olarak AAA ya da amiloidoz bulgusu göstermeyen bireyleri tanımlar (87).

Farklı etnik gruplara göre klinik bulguların sıklığı değişmektedir, bu dağılım Tablo 2'de gösterilmiştir (88).

Tablo 2. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulguların Etnik Gruplara Göre Dağılımı

Klinik Bulgular (%)	Türkler	Yahudiler	Araplar	Ermeniler
Ateş	100	100	100	100
Peritonit	93	96	94	89
Plörit	33	40	40	53
Artrit	54	76	37	21
Erizipel benzeri eritem	30	41	12	20

2.6.1. Ateş

Ateş, AAA'nın en karakteristik ve değişmez bulgularından biridir ve atak esnasında neredeyse tüm olgularda gözlemlenir. Genellikle 38°C ile 40°C arasında seyreden yüksek ateş saptanırken, bazı hafif ataklarda subfebril düzeyde (37,5°C–38°C) kalabilir. Yüksek ateşe sıklıkla halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, artralji, baş ağrısı ile bel ve sırt ağrısı gibi özgül olmayan semptomlar eşlik eder. Ateşin süresi tipik olarak kısadır ve çoğunlukla 12 ila 72 saat arasında sürer. Özellikle küçük çocuklarda ateş, AAA'nın ilk ve bazen tek belirtisi olabilir. Kolşisin tedavisi alan bazı hastalarda ise ateş olmaksızın da akut ataklar gelişebilmektedir (80).

2.6.2.Serözit

2.6.2.1.Peritonit

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en yaygın görülen atak tipi peritonittir (karın ağrısı); bu bulgu olguların yaklaşık %95'inde saptanmakta olup, hastaların yarısında ise ilk semptom olarak ortaya çıkabilmektedir (23). Klinik ve patolojik bulgular genellikle yaygın peritoniti işaret etmektedir. Atak sırasında kabızlık sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte, hastaların %10–20'sinde ishal de görülebilmektedir (21, 89). Ataklar, prodromal belirti veya semptom olmaksızın aniden başlayabilir ve ağrı, tek bir abdominal kadrana sınırlı olabileceği gibi tüm karına da yayılabilir. Klinik tablo, hafif abdominal distansiyondan şiddetli peritonit bulgularına kadar geniş bir spektrumda değişkenlik gösterebilir. Fizik muayenede karında distansiyon, rebound hassasiyeti, palpasyonda duyarlılık ve barsak seslerinde azalma gözlenebilirken; radyolojik değerlendirmede küçük çaplı hava-sıvı seviyeleri saptanabilir. Genellikle 12–24 saat içinde karın ağrısında belirgin azalma olur ve atak 1 ila 3 gün içerisinde tamamen sonlanır (21). Klinik tablo, akut batın ile benzerlik gösterebilir ve bu durum bazı olgularda gereksiz apendektomi ya da laparotomiye yol açabilmektedir (21, 89). Önleyici amaçla yapılan apendektomi, yanlış tanıların ve bazı gereksiz acil cerrahi girişimlerin önlenmesine katkı sağlayabilir; ancak bu uygulama klinisyenler tarafından genel olarak önerilmemektedir. Ayrıca, bu tür bir yaklaşım akut peritonite yol açabilecek diğer nedenleri dışlamaz ve peritoneal yapışıklık ile fibrotik bant oluşumu

gibi istenmeyen komplikasyonlara zemin hazırlayabilir (21). Abdominal atakların etnik gruplar arasında farklı oranlarda görüldüğü bildirilmiştir; bu oran Türk hastalarda %93,7, Ermeni hastalarda %96, Yahudi bireylerde %95 ve Arap kökenli hastalarda %82 olarak raporlanmıştır. Ayrıca, Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı almış bireylerin yaklaşık %19'una apandektomi uygulandığı belirtilmiştir (23, 34, 90). Retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, AAA hastalarında abdominal cerrahi girişimlerin büyük çoğunluğunun (%90) tanı konulmadan önce yapıldığı, tanı sonrası ise bu oranın yaklaşık %10'a gerilediği belirlenmiştir. Aynı çalışmada, tanı öncesi yapılan operasyonların genellikle akut apandisit ön tanısıyla gerçekleştirildiği; tanı sonrası uygulanan cerrahilerin ise daha çok ileus nedeniyle yapıldığı bildirilmiştir (91). Türkiye'de yürütülen bir başka çalışmada ise, AAA tanısı alan her beş hastadan birinin akut apandisit şüphesiyle opere edildiği saptanmıştır (92). Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında inflamatuvar barsak hastalıklarının, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek oranda görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, MEFV gen mutasyonlarının Crohn hastalığının gelişimindeki olası rolü halen tartışmalı bir konudur. Ailesel Akdeniz Ateşi ile Crohn hastalığı birlikteliği bulunan olgularda, hem amiloidoz gelişme riski hem de AAA ataklarının sıklığı artış göstermektedir (93).

AAA hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, olguların %30–40'ında splenomegali ve %3'ünde hepatomegali saptanmıştır. Dalak büyümesi çoğunlukla persistan inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak gelişmektedir. Ancak nadir durumlarda, splenomegalinin nedeni dalakta amiloid birikimi olabilir (77, 94).

2.6.2.2. Plevrit

Hastaların yaklaşık üçte birinde plevrit gelişmekte ve buna bağlı olarak göğüs ağrısı şikâyeti ortaya çıkmaktadır. Bu durum bazı olgularda, özellikle de hastaların %5'inde, hastalığın ilk belirtisi olabilir. Göğüs ağrısı genellikle aniden başlar, tek taraflıdır ve nefes alma ya da vücut pozisyonundaki değişikliklerle şiddetlenir; keskin ve batıcı bir karakterdedir. Bazı hastalarda ise bu tabloya, tutulan akciğer tarafında eksüda özelliğinde, çoğunlukla 48 saat içinde kalıcı hasar bırakmadan gerileyen plevral efüzyon eşlik edebilir. Muayene sırasında oskültasyonda sürtünme sesi duyulabilir, solunum seslerinde azalma veya perküsyonda matite saptanabilir (95-97).

Göğüs radyografisi çoğu hastada normal sınırlarda olmakla birlikte, bazı olgularda plevral efüzyona bağlı kostofrenik açların silinmesi veya atelegtaziye ait radyolojik bulgular saptanabilir (98). Semptomlar genellikle 1 ila 4 gün süresince devam eder ve hastalar çoğunlukla analjezikler ile non-steroid antiinflatuvar ilaçlara (NSAİİ) olumlu yanıt verir (99). Göğüs bölgesinde hissedilen ağrı, bazı hastalarda karın bölgesine doğru yayılım gösterebilir. Bu semptom, izole olarak ortaya çıkabileceği gibi abdominal ya da eklem ataklarıyla eş zamanlı da görülebilir (26). Ayrıca, M694V homozigot mutasyon taşıyıcılığı ile plevrit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (100). Bunun yanı sıra, amiloidoza bağlı gelişen nefrotik sendrom vakalarında artmış tromboembolik eğilim nedeniyle pulmoner emboli riski de dikkate alınmalıdır (5, 21, 98).

2.6.2.3. Perikardit

Çeşitli çalışma ve vaka raporlarında, AAA hastalarında akut ve tekrarlayan perikardit, konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad gibi perikardiyal tutulum biçimlerine yer verilmiştir. Olgularda perikardit yaklaşık dört gün süren göğüs ağrısı ile kendini gösterir ve genellikle ek bir komplikasyon gelişmeden kendiliğinden düzelme eğilimindedir (101). Akut perikardit, perikard dokusunun ani başlangıçlı inflamasyonu ile karakterizedir ve tanı, aşağıdaki dört klinik bulgudan en az ikisinin varlığı ile konur: (1) Tipik göğüs ağrısı – erişkin hastaların neredeyse tamamında gözlenir; (2) Perikardiyal frotman – olguların yaklaşık üçte birinde duyulabilir; (3) Yeni gelişen, yaygın ST segment elevasyonu ya da PR segment depresyonu gibi elektrokardiyografik değişiklikler – hastaların %50–60'ında saptanabilir; (4) Hafif düzeyde (genellikle 10 mm'den az) perikardiyal efüzyon – olguların yaklaşık %60'ında görülür. Akut perikardit, ateş, artralji veya plevral tutulum gibi altta yatan sistemik bulgular eşliğinde de seyredebilir (102).

Tekrarlayan perikardit, ilk akut epizottan sonra en az 4–6 haftalık semptomsuz bir dönemin ardından yeniden ortaya çıkan ataklarla tanımlanır. Nükslerde klinik bulgular ve elektrokardiyografik değişiklikler, genellikle ilk atak ile benzerlik gösterir. Vakaların yaklaşık %80'inde yükselen C-reaktif protein (CRP), en güvenilir biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Daha önce de belirtildiği üzere, nükslerin görülme sıklığı %15 ila %50 arasında değişmekte olup, çoğu zaman yetersiz

ya da uygun olmayan ilk tedaviye bağlı olarak gelişmektedir. Şüpheli veya atipik klinik durumlarda, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile perikardiyal inflamasyonun varlığı — T2 ağırlıklı görüntülerde ödem veya geç gadolinyum tutulumu ile tanı koymada yardımcı olabilir (102).

2.6.2.4.Orşit

Peritonun bir uzantısı olan tunika vaginalisin inflamasyonu sonucunda, AAA hastalarında %4–8 oranında orşit başta olmak üzere çeşitli skrotal bulgular gelişebilmektedir. Bu durum genellikle tek taraflı olarak ortaya çıkar ve 24 ila 72 saat içinde, herhangi bir kalıcı hasar bırakmadan, kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Klinik olarak skrotal bölgede şişlik, ağrı ve kızarıklık en sık gözlenen belirtilerdir (103). Her ne kadar çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde daha sık gözlenirse de, bazı olgularda bu durum hastalığın ilk belirtisi olarak da ortaya çıkabilmektedir (104). Nadiren, tekrarlayan skrotal ataklar sonucunda hidrosel, adezyon, vasküler strangülasyon ve buna bağlı nekroz gelişimi bildirilmiş; bazı vakalarda bu durum orşiektomi gereksinimine kadar ilerlemiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde görülen ateş ve ağrının görece olarak daha yavaş seyretmesi ile birlikte sintigrafik görüntülemeye artmış testiküler perfüzyonun saptanması, bu durumu testis torsiyonundan ayırt etmede yardımcı olabilir (82, 105).

2.6.2.5.Menenjit

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında menenjit nadir görülmekle birlikte, literatürde bazı vakalar bildirilmiştir. Bu vakalar, AAA'nın nadiren merkezi sinir sistemi tutulumu ile prezente olabileceğini ve tekrarlayan aseptik menenjit vakalarında ayırıcı tanıda AAA'nın da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (106).

2.6.3. Eklem tutulumu (artralji/artrit)

Artralji ve artrit, AAA'nın atakları sırasında en yaygın görülen klinik belirtileri arasında yer alır. Görülme sıklığı çalışmalara göre %20 ile %70 arasında değişkenlik göstermektedir. Artralji, artritiden daha sık bir klinik bulgudur. Ataklar sırasında çoğunlukla tek eklemi etkileyen (monoartiküler) bir tutulum söz konusudur ve büyük eklemlerden özellikle diz ve ayak bileği gibi alt ekstremitte eklemleri etkilenir. Artritli vakalarda eklem üzerinde kızarıklık sık görülür. Ayrıca bazı araştırmalarda, vakaların %40'ına kadarında erizipel benzeri eritemin (EBE) eşlik ettiği raporlanmıştır. Artrit atakları, AAA atağının bitmesiyle genellikle bir hafta içerisinde geriler. Sinoviyal sıvı analizi yapıldığında, sıvının belirgin şekilde nötrofil baskın ve inflamatuvar nitelikte olduğu görülmektedir. Bazı durumlarda lökosit sayısındaki belirgin artış, septik artrit ile ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. Artrit ataklarının tekrarlayıcı olmasına rağmen, eklem erozyonları genellikle gelişmez. Diz eklemindeki iltihaplanma genellikle büyük hacimli sıvı birikimiyle seyreder ve sekel bırakmadan düzelir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne sahip olguların bir kısmında ise ataktan bağımsız kronik artrit tablosu görülebilir; diz, dirsek, el bileği ve kalça eklemi gibi bir çok eklemi etkileyebilir. En sık görülen kronik artrit ise kalça eklemi tutmaktadır (76). Özellikle kronik kalça tutulumları tek taraflı ve eroziv seyir göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, kalça artritli olan hastaların yaklaşık %30'unun total kalça artroplastisine ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (107). Kronik eklem tutulumları genellikle monoartrit, oligoartrit ve nadiren de poliartrit formunda ortaya çıkar. Bu durumlarda eklem hareketlerinde kısıtlılık gelişebilir. Çoğu vakada tutulan eklemler tamamen iyileşme göstermekle birlikte, kalça ekleminde tam ankiloza ilerleyen kronik artrit olguları ile aseptik nekroz gelişimi bildirilmiştir

Ailevi Akdeniz Ateşi olgularında topluma göre 'seronegatif spondiloartrit (SpA)' prevalansı artmıştır ve AAA olgularının % 2.3'üne SpA eşlik etmektedir (108). Ailevi Akdeniz Ateşi'ne eşlik eden seronegatif spondiloartrit (SpA), klasik SpA'dan klinik ve genetik açıdan bazı önemli farklılıklar göstermektedir. AAA'ye eşlik eden SpA olgularında HLA-B27 genellikle negatif bulunurken, MEFV gen mutasyonları (özellikle M694V) daha belirgindir. Klasik SpA'da inflamasyon genellikle kronik seyir gösterirken, AAA ilişkili SpA'da inflamasyon ataklarla seyreder. Ayrıca bu hastalarda sakroiliit daha çok asimetrik ve non-eroziv yapıda olabilir. Tedavi yanıtı

açısından da farklılıklar mevcuttur; AAA'ye eşlik eden SpA'da kolşisin ve IL-1 inhibitörleri etkili olurken, klasik SpA'da NSAİİ ve TNF-alfa blokerleri daha yaygın kullanılır. Bu farklılıklar, AAA ilişkili SpA'nın, klasik SpA'dan ayrı bir klinik fenotip olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (109).

2.6.4. Erizipel benzeri eritem

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında deri lezyonlarının görülme sıklığı çalışmalara göre %12 ile %41 arasında değişkenlik göstermektedir (77). Hastalarda görülebilen dermatolojik bulgular arasında el ayası ve ayak tabanında yaygın eritem, psöriazis benzeri döküntüler, purpurik lezyonlar, subkutan nodüller ve eritema nodosum yer alabilir (110). Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında en karakteristik ve patognomonik deri bulgusu, erizipel benzeri eritem (EBE) olarak tanımlanan lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle alt ekstremitelerde, özellikle ayak sırtı, tibianın ön yüzü ve medial malleol bölgesinde ortaya çıkar. Lezyonlar tek taraflı veya çift taraflı olabilir; deriden hafif kabarık, keskin sınırlıdır. Lezyonun üzerinde ve çevresinde ısı artışı eşlik edebilir. Genellikle artrit ataklarına eşlik eder. Lezyonları genellikle 48–72 saat içinde kendiliğinden geriler (71). Lezyonları, klinik olarak sıklıkla selülit ile karıştırılabilir ve ayırıcı tanının net yapılamadığı durumlarda gereksiz antibiyotik tedavisine başvurulmasına yol açabilir (111), (Şekil 3).



Şekil 3. Erizipel Benzeri Eritem

2.6.5. Uzamış febril miyalji

Hastaların %20'den fazlası miyalji yakınması bildirmektedir. Miyalji klinik olarak iki farklı formda değerlendirilmektedir. Daha yaygın görülen hafif formda, genellikle akşam saatlerinde başlayan ve iki günden kısa süren kas ağrıları mevcuttur. Bu ağrılar özellikle alt ekstremitelerde fiziksel aktiviteyle artış gösterir ve istirahat ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıt verir (112).

Daha ağır bir form olan Uzamış Febril Miyalji Sendromu (UFMS), nadir gözlenmekle birlikte klinik açıdan ciddi seyirli bir tablodur. Bu sendrom genellikle yoğun miyalji, persistan ateş ve belirgin inflamatuvar yanıtla karakterizedir ve belirtiler birkaç hafta sürebilir. Literatürde, özellikle M694V homozigotluğu başta olmak üzere MEFV gen mutasyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda ise interlökin-1 (IL-1) inhibitörleri gibi biyolojik ajanların etkili tedavi seçenekleri arasında yer aldığı ifade edilmektedir. AAA'nin klasik atak paterninden farklı bir klinik görünüm sergilemesi, tanısal güçlük yaratmakta ve dikkatli bir ayırıcı tanı sürecini gerektirmektedir (113).

2.6.6. Vaskülit

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, AAA'nin çeşitli vaskülit türleriyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle Henoch-Schönlein purpura (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi küçük ve orta damar vaskülitlerinin, AAA tanılı bireylerde toplum geneline kıyasla daha yüksek sıklıkta ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu birliktelik, hem genetik yatkınlık (örneğin MEFV mutasyonları) hem de AAA'ne özgü inflamatuvar mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (114). Özdoğan ve çalışma arkadaşları, AAA hastalarında HSP insidansını %7, poliarteritis nodosa (PAN) insidansını ise %1 olarak raporlamıştır. Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre bu oranlar HSP için %2,7, PAN için ise %0,9'dur. Literatürde, bir çocuk AAA hastasında hem HSP hem de PAN'nin eş zamanlı olarak görüldüğü ve intravenöz immünoglobulin tedavisine yanıt alındığı bir vaka bildirimi de yer almaktadır (115).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında görülen Poliarteritis Nodosa (PAN), klasik PAN'dan bazı yönleriyle ayrılmaktadır. AAA ile ilişkili PAN olgularında hastalık genellikle daha genç yaşta ortaya çıkar ve abdominal semptomlar (özellikle mezenterik iskemi) ile renal tutulumla daha sık rastlanır. Ayrıca bu olgular, AAA'ya eşlik eden

inflatuvar süreçler nedeniyle yüksek ateş, tekrarlayan karın ağrısı ve inflamatuvar belirteçlerde artış gibi ataklarla seyredebilir. Klasik PAN'da ise daha sistemik, kronik ve vasküler hasarın ön planda olduğu bir seyir izlenir. AAA'ye eşlik eden PAN olguları sıklıkla MEFV gen mutasyonları ile ilişkilidir ve kolşisin tedavisine ek olarak immünsüpresif ajanlara da yanıt verebilir. Bu özellikler, AAA ilişkili PAN'ın patogenez ve klinik seyir açısından klasik PAN'dan ayrılabilceğini göstermektedir (116, 117).

2.6.7. Amiloidoz

Amiloidoz, AAA'nin en sık ve en ciddi komplikasyonudur. Ailevi Akdeniz ateşi seyrinde gelişen amiloidoz sekonder (AA) tip olup Türkiye'deki sekonder amiloidozun en sık nedenidir. AA-amiloidoz, serum amiloid A (SAA) olarak bilinen yüksek dansiteli lipoproteinlerin protein bileşenlerinden türetilen çözünemeyen AA tipi amiloid fibrillerinin organlarda birikmesi ve disfonkisyona yol açması ile oluşur. Amiloid yapıya dönüşüm sürecinde, monositlerden salınan matriks metalloproteinaz enzimleri (özellikle MMP-1, MMP-2 ve MMP-3) rol oynamaktadır (118). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde gelişen sekonder amiloidozun ilk ve en sık etkilediği organ böbrektir; ancak karaciğer, dalak, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, kalp ve testisler gibi diğer organ sistemlerini de etkileyebilir.

Amiloidozun görülme sıklığı ise hastaların etnik kökenine ve çevresel faktörlere göre değişmektedir (119). Türk AAA hastalarında diğer etnik gruplara kıyasla daha yüksek oranda (%8,4) görülmektedir. Hastalığın geç başlangıçlı formlarında amiloidoz gelişme riski genellikle daha düşük olarak kabul edilse de, 40 yaşından sonra tanı alan Türk hastalarda bu riskte belirgin bir azalma gözlenmemiştir (23). M694V gen mutasyonu, erkek cinsiyet, ailede amiloidoz öyküsünün bulunması, ebeveynler arasında akrabalık ilişkisi, kronik artrit varlığı, persistan mikroalbuminüri ve β 2-mikroglobulinüri, AAA ilişkili amiloidoz açısından risk faktörüdür. Atak sayısı, atak şiddeti ve atak anındaki SAA dahil akut faz yanıtlarındaki artış derecesinin amiloidoz ile ilişkisi yoktur. Yapılan bir çalışmada, ailesinde amiloidoz öyküsü bulunan Türk AAA hastalarında bu komplikasyonun gelişme riskinin, aile öyküsü olmayanlara göre yaklaşık altı kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (120). Kolşisin tedavisi öncesinde ülkemizde daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda amiloidozun

AAA hastalarında görülme sıklığı yaklaşık %60 iken, erken tanı olanaklarının gelişmesi ve kolşisin tedavisinin yaygınlaşması sayesinde 2005 yılında yapılan bir çalışmada bu oranın %12,9'a kadar düştüğü raporlanmıştır (23, 80). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde amiloidoz gelişimi, genellikle son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanan ilerleyici bir nefropatik süreçle ilişkilidir (121).

Amiloidoz, başlangıçta genellikle böbrek tutulumu ile ilgili klinik belirtilerle kendini gösterir. Bu bulgular, başlangıçta aralıklı proteinüri şeklinde ortaya çıkar ve zamanla sürekli proteinüriye dönüşür. Hastalığın seyri beş evreye ayrılmaktadır: preklinik, proteinürik, nefrotik, azotemik ve üremik dönemler. Proteinüri başlangıcından itibaren genellikle 2 ila 13 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Amiloidoz gelişen olgularda genellikle 40 yaşından önce son dönem böbrek yetmezliği gelişir (82). Tanı, tutulan organdan elde edilen doku örneklerinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. Biyopsi materyali, kongo kırmızısı ile boyandığında, polarize mikroskop altında karakteristik çift kırılma özelliği sayesinde amiloid tanısı doğrulanabilir. En yüksek tanısal duyarlılık, %88 oranıyla böbrek biyopsisinde sağlanmaktadır. Rektal submukozal biyopsi ise %70–80 doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda en sık tercih edilen yöntemdir. Ayrıca, dişeti, kemik iliği ve subkutan yağ dokusundan alınan biyopsiler de alternatif tanı araçları arasında yer almaktadır (80). Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında amiloidozun erken tanısı açısından düzenli aralıklarla tam idrar tetkiki yapılması büyük önem taşımaktadır. Çünkü amiloid birikiminin erken evrelerinde en sık gözlenen bulgu proteinüridir. Bu bulgunun saptanması durumunda, amiloidoz tanısının doğrulanması için mutlaka biyopsi ile histopatolojik inceleme yapılmalıdır (122).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında, amiloid A (AA) tipi amiloidoz, böbreklerin yanı sıra testis, gastrointestinal sistem (GİS), pankreas ve kalp gibi diğer organlarda da birikerek çeşitli klinik belirtilere yol açabilir. Testislerdeki amiloid birikimi, erkeklerde infertiliteye neden olabilirken, GİS tutulumu ishal, kabızlık, malabsorpsiyon ve gastrointestinal kanamalar gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Pankreas tutulumu, özellikle endokrin fonksiyonları etkileyerek glukoz metabolizmasında bozulmalara yol açabilir. Kalpteki amiloid birikimi ise kardiyomiyopati, ritim bozuklukları ve kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu organ tutulumları, AAA hastalarında sistemik amiloidozun

ciddiyetini artırmakta ve hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, AAA hastalarının düzenli olarak izlenmesi ve kolşisin tedavisine uyumlarının sağlanması, amiloidoz gelişiminin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (123, 124).

2.6.8. Organomegali

Yapılan çeşitli çalışmalarda, Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında %30–40 oranında splenomegali, %3 oranında hepatomegali ve %6 oranında lenfadenopati (LAP) saptandığı bildirilmiştir (125).

2.7. Prodromal semptomlar

Prodromal belirtiler, Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının yaklaşık yarısında gözlemlenmektedir. Genellikle ataklardan 12-24 saat önce başlayan bu belirtiler atağın başlamasıyla birlikte sonlanmaktadır. Prodromal semptom, atağın geliş sürecinde hissedilen hafif bir huzursuzluk (diskomfort prodrom) ya da fiziksel, emosyonel ve psikolojik yakınmalarla karakterize olabilir (55, 65). Sinirlilik, irritabilite, baş dönmesi, artmış iştah, tat alma duyusunda değişiklik gibi çeşitli duysal ve fiziksel yakınmalar prodromal semptomlar arasında tanımlanmıştır (3, 89). Lidar ve çalışma arkadaşlarının yürüttüğü araştırmada, hastaların yaklaşık %50'sinde atak öncesi prodromal semptomların mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu belirtiler arasında hafif huzursuzluk hissi ile birlikte fiziksel, duysal ve nöropsikiyatrik yakınmalar yer almıştır. Prodrom dönemine, halsizlik, yorgunluk, kırgınlık, miyalji, artralji, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi çok sayıda sistemik belirti de eşlik edebilir. (3). Günümüzde prodromal semptomların kesin bir sınıflandırması yoktur.

2.8. Tanı

Ailesel Akdeniz Ateşi, yineleyen ateşli atakları olan, özellikle peritonit, sinovit ya da plörit gibi serozit bulguları eşlik eden, tekrarlayan erizipel benzeri deri lezyonları olan, açıklanamayan akut batın nedeniyle birden fazla laparotomi geçiren bireylerde akla gelmelidir. Tanı esas olarak klinik semptomlara dayanmakta olup, etnik köken ve

aile öyküsü gibi destekleyici bilgilerle güçlendirilir. AAA'ne özgü genetik testler, klinik kriterleri karşılayan olgularda tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır. Klinik olarak AAA düşündüren ancak MEFV gen mutasyonu negatif ya da yalnızca heterozigot olan hastalarda, 6 aylık kolşisin tedavisine verilen yanıt (atak sıklığında azalma ve remisyon) tanısal değerlendirmede yol gösterici olabilir (126).

2.8.1. Tanı kriterleri

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne yönelik ilk tanı kriterleri, 1967 yılında Sohar ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu kriterler; tekrarlayan ve kısa süreli ateş atakları, bu ataklara eşlik eden abdominal, torakal veya artiküler ağrı ile cilt lezyonlarının varlığı, bu klinik tabloyu açıklayabilecek alternatif bir hastalığın bulunmaması, sistemik heredofamilial amiloidoz bulguları ile birlikte serumda amiloid A protein düzeylerinin artışı, otozomal resesif kalıtım özellikleri ve Akdeniz kökenli olmak (özellikle Sefarad Yahudileri ve Ermeni kökenli bireyler) gibi unsurları içermektedir (15). Daha sonra, 1997 yılında Tel Hashomer Hastanesi'nde yürütülen çalışmalar sonucunda Sohar ve arkadaşları tarafından bu ilk kriterler genişletilmiş ve daha tanımlayıcı hâle getirilmiştir. Bu yeni yaklaşım, literatürde 'Tel-Hashomer Tanı Kriterleri' (Tablo 3) olarak anılmaktadır (127).

Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı için 2 majör kriterin ya da 1 majör ve 2 minör kriterin sağlanması gerekmektedir. 1 majör ve 1 minör kriter varlığında ise bu durum 'olası AAA' tanısı olarak değerlendirilir.

Tablo 3. Tel-Hashomera Tanı Kriterleri (128)

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Tekrarlayan ateşli serozit atakları (peritonit, sinovit, plörit)	Tekrarlayan febril ataklar
Predispozan başka bir faktör olmadan AA amiloidoz gelişmesi	Birinci derece akrabalarında ailevi Akdeniz ateşi olması
Düzenli kolşisin tedavisine klinik yanıt	Erizipel benzeri eritem

Tanı Kriterleri:

- Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter

- Olası tanı: 1 majör + 1 minör kriter

Livneh ve çalışma arkadaşları, 1997 yılında mevcut tanı kriterlerini geliştirerek; tipik atak, inkomplet atak ve destekleyici kriterler gibi yeni tanısal öğeler eklemiştir (Tablo 4). Geliştirilen bu kriter seti, yapılan değerlendirmelere göre %95'in üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir . Bu yeni kriter seti, klinik bulgular açısından benzerlik gösterse de, tanı ölçütlerinden amiloidoz bulgusunu dışlamasıyla önceki kriterlerden ayrılmaktadır (129).

Tablo 4. Livneh Tanı Kriterleri (1997) (129)

A) Tipik Ataklar
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tekrarlayan ≥ 3 atak 2. Spontan başlangıç ve sonlanma 3. 12 saat ile 72 saat arasında süren ataklar 4. Ateşe eşlik eden peritonit, plörit, sinovit ya da skrotal ataklar
B) İnkompel Ataklar
<ol style="list-style-type: none"> 1. Atak süresi 6–12 saat veya >72 saat 2. Lokalize abdominal ağrı 3. Ateş olmadan serozit 4. Başlangıçta kolşisine yanıt yetersiz 5. Tek eklem tutulumu 6. Aile öyküsü varlığı
C) Destekleyici Bulgular
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ailede AAA öyküsü 2. Erizipel benzeri eritem 3. AAA ile ilişkili mutasyonların varlığı 4. Ataklar arası dönemde tamamen sağlıklı olma 5. Kolşisin tedavisine yanıt 6. AA tipi amiloidoz gelişimi

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, AA: Amiloid A

Tanı Kriterleri:

- En az bir tipik atak: AAA tanısı için yeterlidir.

- En az iki inkomplet atak ve bir destekleyici bulgu: AAA olası tanısı olarak değerlendirilir.

Livneh ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen bu tanı kriterleri oldukça kapsamlı olduğundan, aynı araştırma grubu klinik uygulamada pratikliği artırmak amacıyla daha sadeleştirilmiş bir versiyonun kullanılmasını önermiştir (129). Bu tanı kriterleri, özellikle AAA'nin sık görüldüğü ülkelerde, klinik uygulamadan ziyade bilimsel araştırmalarda ortak tanı yaklaşımını ve hasta izleminde standartlaşmayı sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Günlük pratikte ise, hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları doğrultusunda, tekrarlayan ateşli serozit atakları ile birlikte karakteristik klinik belirtileri taşıyan, genetik testlerinde MEFV mutasyonu saptanan ya da kolşisin tedavisine olumlu yanıt veren olgular AAA tanısı alabilmektedir (126). Bazı olgularda, mevcut klinik tanı kriterlerini tam olarak karşılamasa da AAA düşündürülen semptomlar gösterebilir. Bu tür belirsiz durumlarda, tanının desteklenmesi amacıyla sık karşılaşılan MEFV gen mutasyonlarının tespiti için genetik testlerden yararlanılabilir. Özen S. ve çalışma arkadaşları, AAA tanı sürecini yönlendirmek amacıyla bir algoritma geliştirmiş ve MEFV mutasyonlarını patojenik ve belirsiz (varyant) olarak sınıflandırmışlardır (Tablo 5) (130).

Tablo 5. AAA Genetik Tanı Algoritması (130)

Genetik Bulgular	Yorum / Ek İnceleme	Tedavi / Sonuç
Patolojik mutasyonlar için homozigot	AAA tanısı kesin; ebeveyn testine gerek yok	Kolşisin başlanır
İki patolojik mutasyon için bileşik heterozigot	Mutasyonların farklı alellerde olduğunu doğrula	Kolşisin başlanır
Bir patojenik mutasyon + bir belirsiz mutasyon	Mutasyonların farklı alellerde olduğunu doğrula ve CRP veya SAA yüksekliğini doğrula	Kolşisin başlanır
İki belirsiz mutasyon veya bir patojenik + bir belirsiz mutasyon	Diğer otoinflatuar hastalık fenotipleri ve durumları için tekrar kontrol et	Atak sırasında yüksek CRP ve/veya ataklar arasında yüksek SAA seviyeleri varsa kolşisin başlanır
Bir belirsiz mutasyon veya mutasyon yok	AAA olasılığı düşük	AAA düşünülmez

CRP: C reaktif Protein, **SAA:** Serum Amiloid A.

2.8.2.Kolşisin tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Ailesel Akdeniz Ateşi şüphesi olan hastalarda tanıya yardımcı olmak amacıyla kolşisin tedavisi başlatılabilir. Bu yaklaşımda, hastaya başlangıç dozu olarak günde 1 mg kolşisin verilir ve 6 aylık bir izlem süreci başlatılır. İzlem döneminde ataklar devam ederse, tedavi dozu sırasıyla 1,5 mg/gün ve ardından 2,0 mg/gün seviyesine çıkarılır.

Eğer hasta, tedavinin başlamasından itibaren 6 ay boyunca atak geçirmezse kolşisin kesilir. Tedavi kesildikten sonraki 12 ay içinde hastalık atağı gözlenirse, bu durum AAA lehine değerlendirilir ve tanı konur. Ancak bir yıl boyunca atak gelişmemesi halinde, kolşisin yanıtı tanısal açıdan belirleyici kabul edilmez.

Bununla birlikte, günlük 2 mg kolşisin tedavisine rağmen atakların devam etmesi durumunda da, bu test tanı sürecine katkı sağlamaz (131).

2.9. Laboratuvar bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı esas olarak klinik belirtilere dayanılarak konur; hastalığa özgü spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. Ancak atak dönemlerinde bazı laboratuvar parametrelerinde belirgin değişiklikler gözlenebilir. Bu süreçte genellikle C-Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, haptoglobulin, kompleman düzeyleri (C3 ve C4) ile SAA gibi akut faz reaktanlarında yükselme saptanır. Atakların sona ermesiyle birlikte bu değerlerin normale dönmesi beklenir. Buna ek olarak, atak sırasında yapılan idrar incelemelerinde geçici olarak proteinüri ve hematüri bulgularına rastlanması da mümkündür. Bu bulgular tanıya yardımcı olmakla birlikte, kesin tanı koydurucu değildir (132). Ataklar sırasında akut faz yanıtlarında yükselme sıklığı CRP için %100, ESH için %88 iken fibrinojen için ise % 63'dür (133).

Atak dönemleri dışında da devam proteinüri varlığı özellikle amiloidoz gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır. Benzer şekilde, kalıcı hematüri saptanması durumunda Immunglobulin A (IgA) nefropatisi gibi spesifik böbrek hastalıkları akla getirilmelidir (15). Ataklar arasında ölçülen İnterlökin-6 (IL-6) ve Serum Amiloid A düzeylerinin yüksek bulunması, AAA hastalarında atak dışı dönemlerde de subklinik

inflamasyonun sürdüğünü göstermektedir (132, 134). Atak dışı dönemlerde yüksek seyreden ESH, CRP, ve SAA düzeyleri, tedavi almayan hastalarda amiloidoz gelişimi açısından önemli bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (41). Günümüzde çözünür İnterlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyleri de, AAA hastalarında hastalık aktivitesini yansıtan bir biyobelirteç olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (135).

Ailevi Akdeniz Ateşi için spesifik bir görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Ancak, bazı atak tiplerinde yardımcı görüntüleme bulguları saptanabilir. Örneğin, peritonit şüphesi olan hastalarda direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyeleri gözlelenebilirken, plevritli olgularda akciğer grafisinde plevral efüzyon izlenebilir. Artrit gelişen vakalarda ise ultrasonografi ile eklem içi sıvı birikimi tespit edilebilir (136). Ayrıca amiloidoz gelişen olgularda, sistemik amiloidozun yaygınlığını belirlemek amacıyla SAP sintigrafisi yol gösterici sonuçlar sunmaktadır (137).

2.10. Ayırıcı tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konmadan önce, benzer klinik tabloya yol açabilecek diğer hastalıkların dikkatle dışlanması gerekmektedir. Bu ayırıcı tanı sürecinde; akut batın ile karışabilen cerrahi aciller, inflamatuvar barsak hastalıkları (örneğin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), akut intermittan porfiri, tekrarlayan pankreatit, abdominal epilepsi, Behçet hastalığı gibi vaskülitler, çeşitli enfeksiyonlar, maligniteler, akut romatizmal ateş ve özellikle diğer periyodik ateş sendromları göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 6). Bu hastalıkların semptomları AAA ile örtüşebileceği için, her biri klinik ve laboratuvar bulguları açısından titizlikle değerlendirilmelidir. Özellikle periyodik ateş sendromları ile olan ayırıcı tanı, tanının doğruluğu ve tedavi sürecinin etkinliği açısından ayrı bir önem taşımaktadır (138).

Tablo 6. Periyodik Ateş Sendromlarının Klinik Özellikleri (139)

Özellik	PFAPA	HIDS	TRAPS	MWS / FCU	AAA
Kalıtım Tipi	Bilinmiyor	Otozomal Resesif (OR)	Otozomal Dominant (OD)	Otozomal Dominant (OD)	Otozomal Resesif (OR)
İlgili Gen	?	MVK (Mevalonat kinaz)	TNFRSF1A (TNF Reseptör Süper Ailesi Üyesi 1A)	NLRP3 (Cryopyrin)	MEFV
Başlangıç Yaşı	Okul öncesi dönemi	Bebeklik	Değişken	Yenidoğan veya bebeklik	Çocukluk çağı
Atak Süresi	3–6 gün	3–5 gün	Günler ile haftalar	Değişken	12–72 saat
Atak Aralığı	3–6 hafta	Haftalar – aylar	Haftalar – aylar	Değişken	Haftalar – aylar
Peritonit	Olmaz	Yok	Bazen	Yok	Tipik
Plörit	Bazen	Yok	Olabilir	Yok	Sıklıkla
Döküntü	Genelde yok	Değişken	Gezici döküntüler	Ürtiker tipi döküntü	Erizipel benzeri döküntü
İşitme Kaybı	Yok	Yok	Yok	MWS’de görülür	Yok
Mukozal Tutulum	Aft, farenjit	Aftöz ülser	Olmaz	Yok	Yok
Eklem Tutulumu	Artralji	Artralji, oligoartrit	Artralji	Artralji	Monoartrit
Baş Ağrısı	Olabilir	Olabilir	Yaygın	Yaygın	Olabilir
Myalji	Nadiren	Nadir	Sıklıkla	Sıklıkla	Nadir
Lenfadenopati	Yaygın	Yaygın	Bazen	Yok	Nadiren
Splenomegali	Yok	Sık	Bazen	Bazen	Nadiren
Amiloidoz Riski	Yok	Olabilir	Olabilir	MWS: Yüksek	Göz önünde bulundurulmalı
Tanya Yardımcı Test	Klinik bulgular	IgD ve IgA yüksekliği	Çözünebilir TNFRSF1A düzeyi	Klinik + genetik inceleme	Kolşisin yanıtı

PFAPA: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit Sendromu, **HIDS:** Hiper İmmünooglobulin D Sendromu, **TRAPS:** Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom, **MWS:** Muckle–Wells Sendrom, **FCU:** Ailesel Soğuga Bağlı Ürtiker

2.11. Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinde temel hedefler; atakların sıklığını, süresini ve şiddetini azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırmak ve kronik subklinik inflamasyonu kontrol altına alarak amiloidoz gelişimini önlemektir. Atakların tipi ve şiddeti bireyler arasında farklılık gösterebildiğinden, tedavi planlaması hasta özelinde

bireyselleştirilmelidir. Tedavi sürecinde hastaların inflamatuvar belirteçleri, biyokimyasal testleri, tam kan sayımı ve proteinüri varlığı düzenli olarak izlenmelidir. Tedavi genel olarak üç ana başlık altında ele alınabilir:

1. Akut atakların yönetimi,
2. AA amiloidozun önlenmesi,
3. Eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonların tedavisi (9).

2.11.1. Kolşisin

Kolşisin, *Colchicum autumnale* bitkisinden (halk arasında sonbahar çiğdemi veya çayır safranı olarak da bilinir) elde edilen doğal bir alkaloiddir. İsmi, bu bitkinin doğal olarak yetiştiği Gürcistan'daki Colchis vadisinden almıştır. Kolşisin'in tıbbi amaçla kullanıldığına dair en eski kayıtlardan biri, Bizans döneminde yaşamış olan Tralles'li (günümüzde Aydın ili) hekim Aleksandros'a (525–605) aittir. Aleksandros, kolşisin'in eklem kaynaklı ağrıların giderilmesindeki etkilerini bildirmiştir. Amerika kıtasında kolşisin'in tanıtımı ise, gut hastalığından muzdarip olan Benjamin Franklin (1706–1790) aracılığıyla gerçekleşmiştir. Etken maddenin bilimsel olarak ilk kez bitkiden izole edilmesi ise 1820 yılında Fransız kimyagerler Pelletier ve Caventou tarafından yapılmıştır (140). Kolşisini AAA tedavisinde ilk kullanan hekim İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Prof.Dr.Emin Özkan olup 1967 senesinde AAA tanılı hastalarda ilacı kullanmaya başlamış ve ilacın etkinliğini 1972 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlamıştır (141). Literatürde ise aynı yıl Goldfinger S.E. AAA olgularında kolşisin'in etkinliğini rapor etmiş ve yurt dışı dergide yayınlamasından dolayı 'AAA tedavisinde kolşisini ilk kullanan hekim' olarak yer almaktadır (142).

Kolşisin, mikrotübül oluşumunu inhibe ederek bu yapılarla ilişkili hücresel işlevleri bozar. Mikrotübül sistemine yönelik etkilerinin anlaşılması, ilacın esas olarak hastalıkların tedavisinden ziyade inflamatuvar atakların önlenmesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Mikrotübül yapıları, inflamasyonun erken, proinflamatuvar fazında önemli roller üstlenirken; atağın ilerleyen safhalarında bu sistemin rolü azalmaktadır (143). Kolşisin, polimorfonükleer lökositlerin (özellikle nötrofillerin) sitokin üretimini düzenleyerek inflamatuvar yanıtı modüle eder. Nötrofil aktivitesine etki ederek α -

selektin ekspresyonunu ve endotel hücreleri üzerinde e-selektin oluşumunu değiştirir. Bu adezyon molekülleri, nötrofillerin damar dışına çıkışı (ekstravazasyon) ve inflamasyon bölgesine yönelimi açısından kritik öneme sahiptir (144). Kolşisin, lökositlerin kemotaksisini ve kollajenin ekstrasellüler alana geçişini inhibe ederek antiinflamatuvar etkisini gösterir. Hücre motilitesi ve mitoz için gerekli olan fibriller yapıların oluşumunu baskılar. Ayrıca hücre bölünmesini metafaz evresinde durdurarak, amiloid prekürsörlerinin fibriller yapıya dönüşümünü engelleyebileceği öne sürülmektedir (144, 145). Kolşisin vücuttan başlıca P-glikoprotein aracılığıyla uzaklaştırılır ve karaciğerde hepatositlerde, böbrekte proksimal tübül hücrelerinde, bağırsak epiteli, monositler ve kan-beyin bariyeri hücrelerinde eliminasyona uğrar. Emilimini takiben kolşisinin büyük bir kısmı ya glomerüler filtrasyonla böbreklerden atılır ya da karaciğerde sitokrom P450 izoenzimi sitokrom P3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilir. CYP3A4 enzim sistemi ile etkileşime giren siklosporin, klaritromisin, azol grubu antifungaller, kalsiyum kanal blokerleri, statinler ve bazı antiretroviral ilaçlar kolşisinin plazma düzeylerini artırarak toksik etki riskini yükseltebilir (146).

Avrupa Romatoloji Cemiyeti'nin (EULAR: European League Against Rheumatism) 2016 kılavuzuna göre, AAA tanısı konulan bireylerde mümkün olan en kısa sürede kolşisin tedavisine başlanması önerilmektedir. Kolşisin tedavisi günlük, oral olarak ve eşit süre aralıklarıyla alınmalıdır. Atakların devam ettiği ya da subklinik inflamasyonun varlığında kolşisin dozu artırılabilir. Konsepsiyon dönemi, gebelik ve emzirme sürecinde kolşisin tedavisine devam edilmesi tavsiye edilmektedir. Erkek hastalarda ise genellikle tedavinin kesilmesi önerilmez; ancak nadiren görülen azospermi veya oligospermi gibi durumlarda ilacın dozu geçici olarak azaltılabilir ya da tedaviye kısa süreli ara verilebilir (147). Erişkinlerde kolşisin için önerilen günlük doz aralığı genellikle 1–1.5 mg'dır. Ancak atak sıklığında artış ya da ataklar arası dönemde akut faz reaktanlarında yükselme gözleniyorsa, doz 3 mg/gün'e kadar artırılabilir. Standart dozla yanıt alınamayan olgularda, tedaviye küçük artışlarla—tercihen günlük 0.5 mg'lık dozlarla—titre edilerek devam edilmesi önerilmektedir. Özellikle böbrek nakli yapılmış hastalar veya amiloidoz gelişen bireyler gibi yüksek riskli gruplarda 2 mg/gün'ün üzerinde kolşisin dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan bireylerde tedavi daha yakın izlem altında

sürdürülmelidir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 10 ml/dk'nın altına düşen son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ise kolşisin dozu %50 oranında azaltılmalıdır (80, 147).

Kolşisin genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte, bazı hastalarda diyare, bulantı, kusma, laktoz intoleransı, miyopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren de cilt döküntüleri gibi yan etkiler gelişebilir. İlaça karşı intoleransın en sık nedeni diyare olup intolerans gelişen bireylerde, tedaviye düşük dozlarla başlanması ve etkin doza ulaşıncaya kadar kademeli doz artırımı (titre etme) ile ilerlenmesi önerilmektedir (147). Terapötik doz aralığında kullanılan kolşisinin nadiren lökopeni ve trombositopeniye yol açabileceği, çok daha seyrek olarak ise aplastik anemi gelişimine neden olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (148). Serum kolşisin düzeyinin 5 ng/ml'nin üzerine çıkmasıyla birlikte toksik etkiler ortaya çıkabilir. Bu toksisite; kemik iliği hipoplazisi, miyokardiyal yetmezlik, akut respiratuar distres sendromu, akut oligürik böbrek yetmezliği ve çeşitli metabolik bozukluklar şeklinde kendini gösterebilir. Kolşisin intoksikasyonunda hemodiyaliz, periton diyalizi, değişim transfüzyonu ve plazma değişim tedavileri genellikle etkisizdir. İlacın alımını takiben ilk saat içinde mide lavajı önerilmekle birlikte, bu uygulamanın etkinliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır (148, 149).

Genel olarak değerlendirildiğinde, hastaların yaklaşık %60'ı günlük kolşisin tedavisine tam yanıt verirken, %30'luk bir kesimde yalnızca parsiyel yanıt elde edilmektedir. Buna karşılık, olguların %5–10'unda kolşisine karşı klinik yanıt alınmamaktadır (77). Tedavi başarısızlıklarının önemli nedenlerinden biri hasta uyumsuzluğudur. Kolşisin tedavisini etkin dozda ve düzenli olarak kullanan bireylerin yalnızca %5'inde hastalık aktivitesi devam etmektedir. İlacın günlük tek doz şeklinde uygulanması, tedaviye uyumu artırabilecek bir strateji olabilir (150). Tanıdan emin olunan ve tedaviye uyumu tam olan hastalarda, tedavi yanıtı yetersizse yurt dışı kolşisin preparatları alternatif olarak değerlendirilebilir. Bu preparatlar farmakolojik olarak ülkemizde kullanılan kolşisin formlarından farklı olmamakla birlikte, genellikle 1 mg'lık tablet formunda sunulmakta ve içerdikleri yardımcı tuzlar bakımından değişiklik gösterebilmektedir. Eğer bu alternatif kolşisin formlarına da yanıt alınmazsa, ikinci basamak tedavi olarak anti-interlökin-1 (IL-1) etkili biyolojik ajanlara geçilmesi önerilmektedir. AA amiloidozisi tespit edilen hastalarda ise

biyolojik ajanların başlanması yanı sıra, kolşisin tedavisine tolere edilebilecek en yüksek dozda devam edilmesi önerilir (147). Bununla birlikte, kolşisin halen hem atakların önlenmesinde hem de amiloidoz gelişiminin engellenmesinde en etkili ve tercih edilen tedavi seçeneği olma özelliğini korumaktadır. Uzun dönem kullanımda güvenli kabul edilen bu ilacın yerine geçebilecek eşdeğer bir alternatif tedavi yöntemi henüz geliştirilmemiştir (151). Kolşisin tedavisinin AAA olgularındaki olumlu etkileri de özetle şöyle sıralabilir: Atak sayısını ,atak şiddetini ,amiloidoz gelişimininBöbrek yetmezliğini,erken ölüm riskini azaltır.

2.11.2. İnterlökin-1 antagonistleri

Tolere edilebilecek en yüksek kolşisin dozuna rağmen inflamasyon kontrol altına alınmazsa, tedaviye anti-IL-1 gibi biyolojik ajanların eklenmesi gündeme gelebilir. Güncel EULAR 2016 tedavi kılavuzu (The European Alliance of Associations for Rheumatology), kolşisin direncini; en az altı aydır tolere edilebilecek en yüksek dozda kolşisin kullanan ve tedaviye uyumu tam olan hastalarda, ayda bir veya daha fazla atak geçirilmesi durumu olarak tanımlamaktadır (147). Kolşisine dirençli hastalarda, IL-1 antagonisti ilaçların hem klinik belirtileri hem de laboratuvar inflamasyon parametrelerini baskılamada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, kolşisin tedavisine yanıt alınamayan Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) olgularında IL-1 inhibitörleri, önerilen ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (130, 152). Günümüzde FDA (Amerika Gıda ve İlaç Kurumu) ve EMA (Avrupa İlaç Kurumu) tarafından AAA tedavisine kullanımı onaylanmış üç farklı moleküler yapıya sahip olan anti-İL-1 etkili biyolojik ajan mevcuttur (Tablo 7). Bu ilaçların birbirine üstünlüklerini gösteren kafa kafaya çalışması yoktur. Yine anti-IL-1 etkili biyolojik ajanların AAA olgularında amiloidoz gelişimi üzerine etkileri belirsizdir. Ancak atak sayısı, atak şiddeti ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Ülkemizde kolşisin dirençli AAA olgularında Anakinra veya Kanakinumab tedavileri kullanılabilir. Bu ilaçlar, diğer biyolojik ajanlar gibi özel güvenlik izlemine tabidirler (138, 139).

Tablo 7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisinde Kullanılan IL-1 Antagonistleri (153, 154).

Özellik	Anakinra	Rilonasept	Kanakinumab
Etki Mekanizması	IL-1 reseptör antagonisti	IL-1 α ve IL-1 β 'yi bağlayan füzyon proteini	IL-1 β 'ye karşı insan monoklonal antikoru
Uygulama Sıklığı	Günlük	Haftalık	4-8 haftada bir
AAA Dozu	1-2 mg/kg/gün (maksimum 100 mg/gün) SC	160 mg yükleme dozu, ardından haftada 160 mg SC	150 mg/4 haftada bir (\leq 40 kg için: 2 mg/kg) SC
Kullanım Alanları	AAA, CAPS, RA, sJIA, perikardit	AAA, CAPS, sJIA, perikardit	AAA, CAPS, sJIA, TRAPS, HIDS/MKD, periyodik sendromlar
Avantajlar	Etkisi hızlı, kısa yarı ömrü	Haftalık doz, hasta uyumu yüksek	Uzun etkili, daha az enjeksiyon
Dezavantajlar	Günlük enjeksiyon hasta uyumunu azaltabilir	Yüksek maliyet, bazı ülkelerde bulunamayabilir	Pahalı ve erişimi sınırlı olabilir

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, **IL-1 α :** İnterlökin 1 alfa, **IL-1 β :** İnterlökin 1 beta, **SC:** Subkutan, **CAPS:** Kriyopirin ile İlişkili Periyodik Sendromlar, **sJIA:** Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit, **TRAPS:** Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom, **HIDS:** Hiperİmmünoglobulin D Sendromu, **MKD:** Mevalonat Kinaz Eksikliği.

2.11.3 Diğer tedaviler

Düzenli kolşisin tedavisine rağmen atakları devam eden AAA hastalarında, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) atak sıklığını azaltabileceği gösterilmiştir. Bu etkinin, stres ve emosyonel durumların AAA ataklarını tetikleyen başlıca çevresel faktörler arasında yer alması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, proinflamatuvar sitokinlerin hem AAA hem de depresyon patogenezinde ortak bir rol oynaması, SSRI'ların bu hastalıkta dolaylı bir fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (155). Kolşisine dirençli vakalarda, tedaviye alternatif olarak interlökin-6 (IL-6) reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan Tocilizumab, interferon-alfa (IFN- α) ve anti-tümör nekrozis faktör-alfa (anti-TNF- α) gibi ajanlar kullanılabilir. Bu ajanlar, inflamatuvar yanıtın farklı bileşenlerini hedefleyerek klinik ve laboratuvar parametrelerde iyileşme sağlayabilir (156-158).

Azatioprin (AZA), Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında gelişen amiloidozun tedavisinde kolşisine ek olarak kullanılan immünsüpresif bir ajandır. Özellikle kolşisine dirençli olgularda proteinürinin azaltılması ve böbrek fonksiyonlarının korunması açısından etkili bulunmuştur. AZA, inflamasyonu baskılayarak amiloid

birikiminin yavaşlatılmasına katkı sağlayabilir. Bu yönüyle, dirençli veya ilerleyici renal tutulum gösteren AAA hastalarında alternatif bir tedavi seçeneği sunar (159).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın türü

Çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlandı.

3.2 Evren ve örneklem

Araştırma evrenini Ocak 2024-Aralık 2024 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniğine takip ve tedavi amaçlı başvuran AAA tanısı almış hastalar oluşturmaktadır. Herhangi bir örneklem seçimi yapılmamış olup, belirlenen tarihlerdeki dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun hasta dosyaları çalışmaya alındı.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış olmak
- MEFV gen mutasyonunun çalışılmış olması ve sonucuna ulaşılabilmesi
- Düzenli izlem altında olmak

Dışlama Kriterleri:

- MEFV gen mutasyonu sonucu bilinmeyen/ulaşılamayan hastalar
- Veri eksikliği olan hastalar
- Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar

3.3 Veri toplama araçları

Hastaların elektronik dosyalarından hastaların yaşı, cinsiyeti, AAA açısından aile öyküsü (1 ve 2. derece akrabalarda romatoloji uzmanı tarafından tanısı doğrulanmış AAA olmak koşulu ile), komorbid hastalıkları, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, MEFV gen mutasyonları, prodromal semptomları, AAA'ya ait klinik

bulgular, tedavi modaliteleri ve tedavi yanıtları gibi demografik-laboratuvar-klinik-tedavi verileri not edildi.

Amiloidoz tanısı histopatolojik doğrulama ile konulmuştur; bu amaçla, renal, rektal ya da abdominal yağ dokusundan alınan biyopsi örneklerinde kongo kırmızısı ile boyanarak polarize mikroskop altında amiloid birikimi gösterilmiştir.

DNA gen analizi periferik venöz kandan real-time DNA PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tıbbi Genetik uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Değerlendirilen prodromal semptomlar

1. Anksiyete/irritabilite
 2. Baş dönmesi
 3. Ateş olmadan üşüme
 4. İshal
 5. Kabızlık
 6. İştahsızlık
 7. Nefes darlığı
 8. Tat almada değişiklik
 9. Cillte yanma
 10. Boğaz ağrısı
 11. Sırt ağrısı
 12. Ön kol ağrısı
 13. Bacaklarda uyuşma/ ağrı
 14. Bulantı
 15. Prodromal semptom yok
- Şeklinde sıralanıp kodlandı.

Hastaların birden fazla prodromal semptom tanımlamasına izin verildi ve tüm semptomlar kaydedildi. Hastaların kimlik bilgileri ve kişisel bilgileri herhangi bir kimseyle paylaşılmadı ve verilerin gizliliğine riayet edildi.

3.4. Çalışmanın yapıldığı yer

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.5 Etik İzin

Çalışma İçin Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan (08/01/2025 tarihli ve 06 karar no'lu) izin alındı (Ek 1).

3.6 İstatistiksel yöntem

Çalışmanın verileri IBM İstatistik SPSS 21 paket programı kullanılarak veri girişı yapılıp analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında frekans ve yüzde hesaplamaları yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım ölçütlerinden ortalama ve standart sapmalarına yer verildi.

Sürekli iki değişkenin karşılaştırılması öncesinde veriler Shapiro Wilk testi ile normal dağılım uygunluğu açısından test edildi. Veriler normal dağılıma uymadığı için iki bağımsız sürekli değişkenin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki Kare testi, Fisher Exact testi ve Yates Düzeltmeli Ki Kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki de ki-kare testi ile incelendi. Elde edilen sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışma için toplam 223 AAA tanılı hastanın dosyası tarandı. 21 kişinin hasta dosyalarında mutasyon verilerine ulaşılamadığı için çalışmaya toplam 202 hasta alındı. Hastaların %58,9'u (n= 119) kadın ve %41,1'i (n= 83) erkek idi. Hastaların %60,9'unda (n= 123) AAA açısından pozitif aile öyküsü mevcuttu; 84 olguda ise birinci derecede akrabada aile öyküsü mevcuttu. Ortalama hastalık başlangıç yaşı $14,63 \pm 11,21$ yıl idi. En sık klinik bulgu ateş (%95,5) iken onu sırasıyla serözit, akut artrit/artralji ve EBE izlemekteydi. Hastaların % 89,1'inde (n=180) prodromal semptom mevcuttu. Serözit kliniği en sık peritonit iken (n= 172) bunu sırasıyla plörit (n= 67) ve perikardit (n= 17) izlemekteydi. Olguların %5'inde (n= 10) amiloidoz mevcuttu. Olguların %89,6'sında (n=181) MEFV gen mutasyonu mevcuttu. Kolşisin dirençli hastalık nedeniyle hastaların %8,4'ü (n= 17) anti-IL-1 etkili biyolojik ajan kullanmakta idi (**Tablo 8**).

Tablo 8. Çalışma grubunun demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri.

Toplam hasta sayısı , n	202
Kadın cinsiyet, n (%)	119 (58,9)
Erkek cinsiyet, n (%)	83 (41,1)
Yaş, ortalama \pm SD, yıl	34,90 \pm 13,95
AAA için aile öyküsü, n (%)	123 (60,9)
Prodromal semptom, n (%)	180 (89,1)
Ateş, n (%)	193 (95,5)
Serözit, n (%)	186 (92,1)
Akut artrit/artralji, n (%)	128 (63,7)
Erizipel benzeri eritem, n (%)	60 (29,7)
Amiloidoz, n (%)	10 (5,0)
MEFV gen mutasyonu taşıyanlar, n (%)	181 (89,6)
Anti-İnterlökin-1 ajan kullanımı, n (%)	17 (8,4)

4.2.Genetik bulgular

Tablo 9, çalışma kapsamında bireylerin mutasyon taşıma durumu ve tespit edilen mutasyon tiplerine ilişkin verileri sunmaktadır. Katılımcıların %89.6'sında (n= 181) MEFV geninde mutasyon saptanmıştır. En sık mutasyon tespit edilen aleli %51 (n= 103) ile M694V'dir. Bunu sırasıyla %24,8 (n= 50) ile R202Q, %20,8 (n=42) ile V726A, % 18,8 (n= 38) ile A165A, % 12,9 (n= 26) ile M680I, % 11,9 (n= 24) ile E148Q, %5.0 (n= 10) ile G138G, %2.0 (n= 4) ile R761H, % 1,5 (n= 3) ile P369 ve %0,5 (n= 1) ile R408 takip etmektedir.

Tablo 9. Hastaların MEFV Gen Mutasyon Dağılımı

Değişken	Sayı	Yüzde*
Toplam Mutasyon Durumu	181	89,6
Mutasyon Adı		
M694V	103	51,0
R202Q	50	24,8
V726A	42	20,8
A165A	38	18,8
M680I	26	12,9
E148Q	24	11,9
G138G	10	5,0
R761H	4	2,0
P369	3	1,5
R408	1	0,5

*Sütun Yüzdesi

Tablo 10, MEFV geninde mutasyon saptanan alel sayısını vermektedir. Buna göre hastaların %43,6'sında bir adet, %20,3'ünde iki adet, %14,4'ünde üç adet, %8,4'ünde dört adet ve %3,0'unda beş adet mutasyon tespit edildi. Tekli mutasyonlar arasında en sık M694V geni mutasyonu (n= 59) tek başına tespit edilirken bunu E148Q (n= 13) ve V726A (n=5) takip etti.

Tablo 10. Hastaların MEFV Genindeki Mutasyon Sayıları

Mutasyon Sayısı	Sayı	Yüzde
Yok	21	10,4
1	88	43,6
2	41	20,3
3	29	14,4
4	17	8,4
5	6	3,0

Tablo 11, MEFV gen mutasyonlarının ayrıntılı sonuçlarını sunmaktadır. M694V homozigot mutasyonu %37,9 (n= 39), birleşik homozigot olarak %31,1 (n= 32), heterozigot olarak ise %31,1 (n= 32) oranında saptandı. R202Q mutasyonu %12,0 (n= 6) homozigot, %48,0 (n= 24) birleşik homozigot ve %40,0 (n= 20) heterozigot olarak belirlendi. V726A mutasyonu için bu oranlar sırasıyla %14,3 (n= 6), %35,7 (n= 15) ve %50,0 (n= 21) şeklindedir. A165A mutasyonu homozigot %13,2 (n= 5), birleşik homozigot %39,5 (n= 15), heterozigot %47,4 (n= 18) oranında görüldü. M680I mutasyonu %11,5 (n= 3) homozigot, %65,4 (n= 17) birleşik homozigot ve %23,1 (n= 6) heterozigot olarak dağılım gösterdi.

Tablo 11.MEFV Gen Mutasyonların Alel Durumları

Mutasyon	Alel Durumu					
	Homozigot		Birleşik homozigot		Heterozigot	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
M694V	39	37,9	32	31,1	32	31,1
R202Q	6	12,0	24	48,0	20	40,0
V726A	6	14,3	15	35,7	21	50,0
A165A	5	13,2	15	39,5	18	47,4
M680I	3	11,5	17	65,4	6	23,1
E148Q	2	8,3	8	33,3	14	58,3
G138G	1	10,0	5	50,0	4	40,0
R761H	2	50,0	1	25,0	1	25,0
P369SR408	0	0,0	1	33,3	2	66,7
R408QP369S	0	0,0	0	0,0	1	100,0

*Satır Yüzdesi

4.3.Prodromal bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin %89,1'inde (n= 180) en az bir prodromal semptomun bulunduğu saptadık. En sık bildirilen prodromal semptom olguların %53'ünde (n= 107) saptanan anksiyete ve irritabilitedir. Bunu takiben iştahsızlık (%44,6; n= 90), bacaklarda uyuşma veya ağrı (%42,6; n= 86) ve sırt ağrısı (%39,1; n= 79) yer almaktadır. En az saptanan prodromal semptom ise tat alma duyusunda değişikliktir (%4; n= 8). Tablo 12, prodromal semptomları ve sıklığını sunmaktadır.

Tablo 12. Çalışmaya Alınan Hastaların Prodromal Semptomları

Semptom	Sayı	Yüzde*
Herhangi bir prodromal semptom	180	89,1
Anksiyete/irritabilite	107	53,0
İştahsızlık	90	44,6
Bacakta uyuşma/ağrı	86	42,6
Sırt ağrısı	79	39,1
İshal	54	26,7
Ön kol ağrısı	51	25,2
Ateş olmadan üşüme	49	24,3
Bulantı	25	12,4
Kabızlık	24	11,9
Boğaz ağrısı	23	11,4
Nefes darlığı	22	10,9
Cillte Yanma	14	6,9
Baş dönmesi	9	4,5
Tat almada duyusunda değişiklik	8	4,0

*Tüm Hastalar İçindeki Yüzde

Tablo 13 olguların prodromal semptom sayısına göre dağılımlarını sunmaktadır. Hiç prodromal semptomu olmayan bireylerin oranı %10,9 (n=22) olarak belirlendi. Katılımcıların %6,9'u (n= 14) yalnızca bir semptom bildirirken, %17,8'i (n= 36) iki semptom, %19,3'ü (n= 39) üç semptom, %17,8'i (n= 36) dört semptom, %9,9'u (n= 20) beş semptom ve yine %9,9'u (n= 20) altı semptom bildirdi. Yedi semptomu olanların oranı %5,9 (n= 12), sekiz semptomu olanların oranı ise %1,5 (n= 3) olarak saptandı.

Tablo 13.Toplam Prodromal Semptom Sayıları

Prodromal Semptom Sayısı	Sayı	Yüzde*
0	22	10,9
1	14	6,9
2	36	17,8
3	39	19,3
4	36	17,8
5	20	9,9
6	20	9,9
7	12	5,9
8	3	1,5

*Tüm Hastalar İçindeki Yüzde

Tablo 14, çalışmaya katılan bireylerde en sık birlikte bildirilen prodromal semptom çiftlerine ilişkin verileri sunmaktadır. Anksiyete/irritabilite ile iştahsızlık semptomları %30,7 (n= 62) oranında birlikte görüldü. Bunu %25,7 (n= 52) ile anksiyete/irritabilite ve sırt ağrısı, %22,3 (n= 45) ile sırt ağrısı ve bacaklarda uyuşma/ağrı, %21,3 (n= 43) ile anksiyete/irritabilite ve bacaklarda uyuşma/ağrı izlemektedir. Anksiyete/irritabilite ile ateş olmadan üşüme %18,3 (n= 37), ön kol ağrısı ile bacaklarda uyuşma/ağrı %16,8 (n= 34), anksiyete/irritabilite ile ishal %15,8 (n=32), ishal ile iştahsızlık %15,3 (n= 31), ateş olmadan üşüme ile iştahsızlık %13,9 (n= 28) ve anksiyete/irritabilite ile ön kol ağrısı %13,4 (n= 27) oranında birlikte görüldü.

Tablo 14. Birliktelik Gösteren Prodromal Semptomlar (en sık olanlar gösterilmiştir)

Semptom 1	Semptom 2	Sayısı	Yüzde (%)
Anksiyete/irritabilite	İştahsızlık	62	30,7
Anksiyete/irritabilite	Sırt ağrısı	52	25,7
Sırt ağrısı	Bacaklarda uyuşma/ağrı	45	22,3
Anksiyete/irritabilite	Bacaklarda uyuşma/ağrı	43	21,3
Anksiyete/irritabilite	Ateş olmadan üşüme	37	18,3
Ön kol ağrısı	Bacaklarda uyuşma/ağrı	34	16,8
Anksiyete/irritabilite	İshal	32	15,8
İshal	İştahsızlık	31	15,3
Ateş olmadan üşüme	İştahsızlık	28	13,9
Anksiyete/irritabilite	Ön kol ağrısı	27	13,4

Prodromal semptom gösteren hastaların ilk atak yaşı ortalaması $14,8 \pm 11,6$ yıl, göstermeyenlerin ise $13,3 \pm 7,2$ yıl olarak saptandı. İki grup arasında hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı fark yok idi ($p=0,80$).

Tablo 15’de cinsiyet ile prodromal semptom ilişkisi incelendi. Prodromal semptom gösteren hastaların %63,6’sı kadın iken göstermeyenlerin %58,3’ü kadındı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,633$).

Tablo 15.Cinsiyet İle Prodromal Semptom İlişkisi

Prodromal Semptom Durumu		Cinsiyet				p*
		Kadın		Erkek		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Tüm Hastalarda Prodrom	Yok	105	58,3	75	41,7	0,633
	Var	14	63,6	8	36,4	
Anksiyete/İrritabilite	Yok	51	53,7	44	46,3	0,155
	Var	68	63,6	39	36,4	
Baş dönmesi	Yok	113	58,5	80	41,5	0,739 ^a
	Var	6	66,7	3	33,3	
Ateş olmadan üşüme	Yok	89	58,2	64	41,8	0,705
	Var	30	61,2	19	38,8	
İshal	Yok	92	62,2	56	37,8	0,120
	Var	27	50,0	27	50,0	
Kabızlık	Yok	105	59,0	73	41,0	0,951
	Var	14	58,3	10	41,7	
İştahsızlık	Yok	63	56,3	49	43,8	0,391
	Var	56	62,2	34	37,8	
Ağrısız nefes darlığı	Yok	107	59,4	73	40,6	0,659
	Var	12	54,5	10	45,5	
Tat almada değişiklik	Yok	116	59,8	78	40,2	0,277 ^a
	Var	3	37,5	5	62,5	
Cillte yanma	Yok	109	58,0	79	42,0	0,324
	Var	10	71,4	4	28,6	
Boğaz ağrısı	Yok	104	58,1	75	41,9	0,514
	Var	15	65,2	8	34,8	
Sırt ağrısı	Yok	71	57,7	52	42,3	0,669
	Var	48	60,8	31	39,2	
Ön kol ağrısı	Yok	97	64,2	54	35,8	0,008
	Var	22	43,1	29	56,9	
Bacaklarda uyuşma ağrı	Yok	67	57,8	49	42,2	0,699
	Var	52	60,5	34	39,5	
Bulantı	Yok	103	58,2	74	41,8	0,581
	Var	16	64,0	9	36,0	

*Pearson Ki Kare Testi, ^aFisher Exact Testi

4.4. Hastaların MEFV mutasyonları ile prodromal semptomların ilişkisi

Tablo 16; M694V, R202Q ve V726A mutasyonlarına göre prodromal semptomları sunmaktadır. M694V alelinde mutasyona sahip olgularda prodromal semptom sıklığı %51,7 iken bu alelde mutasyonu olmayan olgularda ise %48,3'tür (p=0,746). alelinde mutasyona sahip olgularda prodromal semptom sıklığı %24,4 iken olmayanlarda %75,6 idi (p=0,977). V726A alelinde mutasyona sahip olgularda prodromal semptom sıklığı %21,1 iken olmayanlarda ise %78,9 idi (p=1,000). (Şekil 4).

Anksiyete/irritabilite, M694V mutasyonu olan bireylerde %57,9 oranında mevcutken, olmayanlarda %42,1 idi (p=0,036). R202Q mutasyonu olanlarda bu semptom %25,2; olmayanlarda %74,8 idi (p=0,996). V726A mutasyonu olan olgularda bu semptom %22,4, olmayanlarda %77,6 olarak tespit edildi (p=0,664).

Baş dönmesi, M694V mutasyonu olanlarda %50,3, olmayanlarda %49,7 oranında saptandı (p=0,499). R202Q mutasyonu olan bireylerde bu oran %25,4, olmayanlarda %74,6 olarak saptandı (p=0,457). V726A mutasyonu olanlarda %21,2, olmayanlarda %78,8 olarak saptandı (p=0,688).

Ateş olmadan üşüme, M694V mutasyonu olan bireylerde %61,2, olmayanlarda %38,8 oranında saptandı (p=0,138). R202Q mutasyonu olanlarda %20,4, olmayanlarda %79,6 olarak kaydedildi (p=0,536). V726A mutasyonu olan bireylerde oran %16,3, olmayanlarda %83,7 olarak bulundu (p=0,495).

İshal, M694V mutasyonu olanlarda %46,3, olmayanlarda %53,7 oranında saptandı (p=0,420). R202Q mutasyonu olanlarda %24,1, olmayanlarda %75,9 oranında saptandı (p=1,000). V726A mutasyonu olan bireylerde %22,2, olmayanlarda %77,8 oranında saptandı (p=0,915).

Kabızlık, M694V mutasyonu olan bireylerde %70,8, olmayanlarda %29,2 oranında saptandı (p=0,064). R202Q mutasyonu olanlarda %8,3, olmayanlarda %91,7 olarak saptandı (p=0,083). V726A mutasyonu olanlarda %12,5, olmayanlarda %87,5 oranında saptandı (p=0,422).

İştahsızlık, M694V mutasyonu olan bireylerde %47,8, olmayanlarda %52,2 oranında saptandı (p=0,413). R202Q mutasyonu olanlarda %21,1, olmayanlarda %78,9 olarak saptandı (p=0,362). V726A mutasyonu bulunanlarda oran %16,7, olmayanlarda %83,3 olarak saptandı (p=0,262).

Nefes darlığı, M694V mutasyonu olan bireylerde %72,7, olmayanlarda %27,3 oranında saptandı (p=0,053). R202Q mutasyonu olanlarda %27,3, olmayanlarda %72,7 oranında saptandı (p=0,977). V726A mutasyonu olan bireylerde %22,7, olmayanlarda %77,3 oranında saptandı (p=0,784).

Tat alma duyusunda değişiklik, M694V mutasyonu olan bireylerde %50,0, olmayanlarda %50,0 oranında saptandı (p=1,000). R202Q mutasyonu olanlarda %25,0, olmayanlarda %75,0 oranında saptandı (p=1,000). V726A mutasyonu olanlarda %37,5, olmayanlarda %62,5 oranında saptandı (p=0,367).

Ciltte yanma, M694V mutasyonu olan bireylerde %57,1, olmayanlarda %42,9 oranında saptandı (p=0,841). R202Q mutasyonu olanlarda %7,1, olmayanlarda %92,9 oranında saptandı (p=0,196). V726A mutasyonu olan bireylerde bu semptom %0,0 oranında görülürken, olmayanlarda %100,0 oranında saptandı (**p=0,045**).

Boğaz ağrısı, M694V mutasyonu olan bireylerde %65,2, olmayanlarda %34,8 oranında saptandı (p=0,219). R202Q mutasyonu olanlarda %13,0, olmayanlarda %87,0 oranında saptandı (p=0,260). V726A mutasyonu olan bireylerde boğaz ağrısı %0,0, olmayanlarda %100,0 oranında saptandı (**p=0,005**).

Sırt ağrısı, M694V mutasyonu olan bireylerde %58,2, olmayanlarda %41,8 oranında saptandı (p=0,099). R202Q mutasyonu olanlarda %25,3, olmayanlarda %74,7 oranında saptandı (p=1,000). V726A mutasyonu olan bireylerde %13,9, olmayanlarda %86,1 oranında saptandı (p=0,080).

Ön kol ağrısı, M694V mutasyonu olan bireylerde %62,7, olmayanlarda %37,3 oranında saptandı (p=0,052). R202Q mutasyonu olanlarda %31,4, olmayanlarda

%68,6 oranında saptandı (p=0,280). V726A mutasyonu olanlarda %27,5, olmayanlarda %72,5 oranında saptandı (p=0,248).

Bacaklarda uyuşma/ağrı, M694V mutasyonu olan bireylerde %57,0, olmayanlarda %43,0 oranında saptandı (p=0,143). R202Q mutasyonu olanlarda %29,1, olmayanlarda %70,9 oranında saptandı (p=0,289). V726A mutasyonu olanlarda %17,4, olmayanlarda %82, oranında saptandı (p=0,404).

Bulantı, M694V mutasyonu olan bireylerde %12,0, olmayanlarda %88,0 oranında saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0,001**). R202Q mutasyonu olanlarda %24,0, olmayanlarda %76,0 oranında saptandı (p=1,000). V726A mutasyonu olan bireylerde bulantı %32,0, olmayanlarda %68,0 oranında saptandı (p=0,226).

Tablo 16. M694V, R202Q ve V726A Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptomların Sıklığı ve Dağılımı

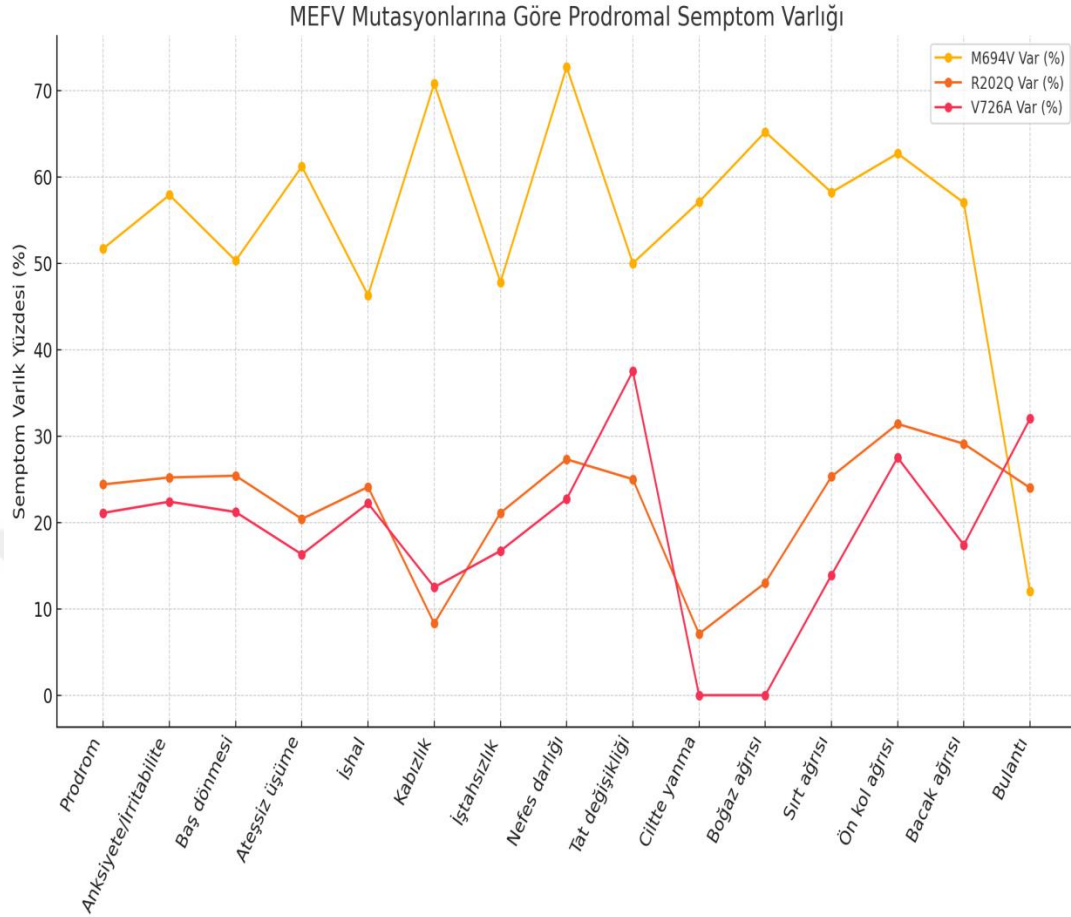
Prodromal Semptom	Mutasyon Türü															
	M694V				P	R202Q				p	V726A				p	
	Yok	Var	Yok	Var		Yok	Var	Yok	Var		Yok	Var				
Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*			
Tüm Hastalarda	Var	87	48,3	93	51,7	0,746 ^b	136	75,6	44	24,4	0,977 ^b	142	78,9	38	21,1	1,000 ^a
Prodrom	Yok	12	54,5	10	45,5		16	72,7	6	27,3		18	81,8	4	18,2	
Anksiyete/irritabilite	Yok	54	56,8	41	43,2	0,036^c	72	75,8	23	24,2	0,996 ^b	77	81,1	18	18,9	0,664 ^b
	Var	45	42,1	62	57,9		80	74,8	27	25,2		83	77,6	24	22,4	
Baş dönmesi	Yok	96	49,7	97	50,3	0,499 ^a	144	74,6	49	25,4	0,457 ^a	152	78,8	41	21,2	0,688 ^a
	Var	3	33,3	6	66,7		8	88,9	1	11,1		8	88,9	1	11,1	
Ateş olmadan	Yok	80	52,3	73	47,7	0,138 ^b	113	73,9	40	26,1	0,536 ^b	119	77,8	34	22,2	0,495 ^b
üşüme	Var	19	38,8	30	61,2		39	79,6	10	20,4		41	83,7	8	16,3	
İshal	Yok	70	47,3	78	52,7	0,420 ^c	111	75,0	37	25,0	1,000 ^b	118	79,7	30	20,3	0,915 ^b
	Var	29	53,7	25	46,3		41	75,9	13	24,1		42	77,8	12	22,2	
Kabızlık	Yok	92	51,7	86	48,3	0,064 ^b	130	73,0	48	27,0	0,083 ^b	139	78,1	39	21,9	0,422 ^a
	Var	7	29,2	17	70,8		22	91,7	2	8,3		21	87,5	3	12,5	
İştahsızlık	Yok	52	46,4	60	53,6	0,413 ^c	81	72,3	31	27,7	0,362 ^b	85	75,9	27	24,1	0,262 ^b
	Var	47	52,2	43	47,8		71	78,9	19	21,1		75	83,3	15	16,7	
Nefes darlığı	Yok	93	51,7	87	48,3	0,053 ^c	136	75,6	44	24,4	0,977 ^b	143	79,4	37	20,6	0,784 ^a
	Var	6	27,3	16	72,7		16	72,7	6	27,3		17	77,3	5	22,7	

^aFisher Exact Testi, ^bYates Düzeltmeli Ki Kare Testi, ^c Pearson Ki Kare Testi

-
Tablo 16'nın Devamı

Prodromal Semptom	Mutasyon Türü															
	M694V					R202Q					V726A					
		Yok		Var		P	Yok		Var		p	Yok		Var		P
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı		Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı		Yüzde*	Sayı	Yüzde*		
Tat almada değişiklik	Yok	95	49,0	99	51,0	1,000 ^a	146	75,3	48	24,7	1,000 ^a	155	79,9	39	20,1	0,367 ^a
	Var	4	50,0	4	50,0		6	75,0	2	25,0		5	62,5	3	37,5	
Cilde yanma	Yok	93	49,5	95	50,5	0,841 ^b	139	73,9	49	26,1	0,196 ^a	146	77,7	42	22,3	0,045^a
	Var	6	42,9	8	57,1		13	92,9	1	7,1		14	100,0	0	,0	
Boğaz ağrısı	Yok	91	50,8	88	49,2	0,219 ^b	132	73,7	47	26,3	0,260 ^b	137	76,5	42	23,5	0,005^a
	Var	8	34,8	15	65,2		20	87,0	3	13,0		23	100,0	0	,0	
Sırt ağrısı	Yok	66	53,7	57	46,3	0,099 ^a	93	75,6	30	24,4	1,000 ^b	92	74,8	31	25,2	0,080 ^b
	Var	33	41,8	46	58,2		59	74,7	20	25,3		68	86,1	11	13,9	
Ön kol ağrısı	Yok	80	53,0	71	47,0	0,052 ^c	117	77,5	34	22,5	0,280 ^b	123	81,5	28	18,5	0,248 ^b
	Var	19	37,3	32	62,7		35	68,6	16	31,4		37	72,5	14	27,5	
Bacakta uyuşma/ağrı	Yok	62	53,4	54	46,6	0,143 ^c	91	78,4	25	21,6	0,289 ^b	89	76,7	27	23,3	0,404 ^b
	Var	37	43,0	49	57,0		61	70,9	25	29,1		71	82,6	15	17,4	
Bulantı	Yok	77	43,5	100	56,5	<,001^b	133	75,1	44	24,9	1,000 ^b	143	80,8	34	19,2	0,226 ^b
	Var	22	88,0	3	12,0		19	76,0	6	24,0		17	68,0	8	32,0	

^aFisher Exact Testi, ^bYates Düzeltmeli Ki Kare Testi, ^c Pearson Ki Kare Testi



Şekil 4. M694V, R202Q, V726A Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptom Varlığı

Tablo 16, A1651, M680I ve E148Q mutasyonlarına göre prodromal semptomları sunmaktadır. A165A mutasyonuna sahip olgularda tüm prodromal semptom sıklığı %18,3, olmayanlarda %81,7 oranında saptandı ($p=0,573$). M680I mutasyonu olanlarda %12,2, olmayanlarda %87,8 oranında saptandı ($p=0,483$). E148Q mutasyonu olanlarda %87,2, olmayanlarda %12,2 oranında saptandı ($p=0,893$), (Şekil 5).

Anksiyete/irritabilite semptomu, A165A mutasyonu olanlarda %19,6, olmayanlarda %80,4 oranında saptandı ($p=1,000$). M680I mutasyonu olanlarda %13,1, olmayanlarda %86,9 oranında saptandı ($p=0,213$). E148Q mutasyonu olanlarda %88,8, olmayanlarda %12,6 oranında saptandı ($p=1,000$).

Baş dönmesi, A165A mutasyonu olanlarda %19,7, olmayanlarda %80,3 oranında saptandı (p=0,213). M680I mutasyonu olanlarda %13,5, olmayanlarda %86,5 oranında saptandı (p=0,608). E148Q mutasyonu olanlarda %88,9, olmayanlarda %13,5 oranında saptandı (p=1,000).

Ateş olmadan üşüme, A165A mutasyonu olanlarda %6,1, olmayanlarda %93,9 oranında saptandı (p=0,016). M680I mutasyonu olanlarda %14,3, olmayanlarda %85,7 oranında saptandı (p=0,925). E148Q mutasyonu olanlarda %89,8, olmayanlarda %14,3 oranında saptandı (p=0,870).

İshal, A165A mutasyonu olanlarda %24,1, olmayanlarda %75,9 oranında saptandı (p=0,341). M680I mutasyonu olanlarda %7,4, olmayanlarda %92,6 oranında saptandı (p=0,245). E148Q mutasyonu olanlarda %87,0, olmayanlarda %14,9 oranında saptandı (p=0,967).

Kabızlık, A165A mutasyonu olanlarda %8,3, olmayanlarda %91,7 oranında saptandı (p=0,263). M680I mutasyonu olanlarda %16,7, olmayanlarda %83,3 oranında saptandı (p=0,522). E148Q mutasyonu olanlarda %83,3, olmayanlarda %16,7 oranında saptandı (p=0,498).

İştahsızlık, A165A mutasyonu olanlarda %18,9, olmayanlarda %81,1 oranında izlendi (p=1,000). M680I mutasyonu olanlarda %11,1, olmayanlarda %88,9 oranında saptandı (p=0,647). E148Q mutasyonu olanlarda %86,7, olmayanlarda %13,3 oranında saptandı (p=0,724).

Nefes darlığı, A165A mutasyonu olanlarda %18,9, olmayanlarda %81,1 oranında saptandı (p=1,000). M680I mutasyonu olanlarda %13,9, olmayanlarda %86,1 oranında saptandı (p=0,320). E148Q mutasyonu olanlarda %11,1, olmayanlarda %88,9 oranında saptandı (p=0,306).

Tat almada duyusubda değişiklik, A165A mutasyonu olanlarda %12,5, olmayanlarda %87,5 oranında saptandı (p=1,000). M680I mutasyonu olanlarda %12,5, olmayanlarda %87,5 oranında saptandı (p=1,000). E148Q mutasyonu olanlarda %12,5, olmayanlarda %87,5 oranında saptandı (p=1,000).

Ciltte yanma, A165A mutasyonu olanlarda %0,0, olmayanlarda %100,0 oranında saptandı (p=0,077). M680I mutasyonu olanlarda %14,3, olmayanlarda %85,7 oranında saptandı (p=0,697). E148Q mutasyonu olanlarda %14,3, olmayanlarda %85,7 oranında saptandı (p=0,675).

Boğaz ağrısı, A165A mutasyonu olanlarda %4,3, olmayanlarda %95,7 oranında saptandı (p=0,085). M680I mutasyonu olanlarda %4,3, olmayanlarda %95,7 oranında saptandı (p=0,321). E148Q mutasyonu olanlarda %13,0, olmayanlarda %87,0 oranında saptandı (p=0,741).

Sırt ağrısı, A165A mutasyonu olanlarda %17,7, olmayanlarda %82,3 oranında saptandı (p=0,894). M680I mutasyonu olanlarda %13,9, olmayanlarda %86,1 oranında saptandı (p=0,886). E148Q mutasyonu olanlarda %15,2, olmayanlarda %84,8 oranında saptandı (p=0,346).

Ön kol ağrısı, A165A mutasyonu olanlarda %23,5, olmayanlarda %76,5 oranında izlendi (p=0,430). M680I mutasyonu olanlarda %15,7, olmayanlarda %84,3 oranında saptandı (p=0,651). E148Q mutasyonu olanlarda %7,8, olmayanlarda %92,2 oranında kaydedildi (p=0,442).

Bacaklarda uyuşma/ağrı, A165A mutasyonu olanlarda %17,4, olmayanlarda %82,6 oranında saptandı (p=0,805). M680I mutasyonu olanlarda %10,5, olmayanlarda %89,5 oranında saptandı (p=0,505). E148Q mutasyonu olanlarda %7,0, olmayanlarda %93,0 oranında saptandı (p=0,102).

Bulantı, A165A mutasyonu olanlarda %24,0, olmayanlarda %76,0 oranında saptandı (p=0,584). M680I mutasyonu olanlarda %12,0, olmayanlarda %88,0 oranında saptandı (p=1,000). E148Q mutasyonu olanlarda %32,0, olmayanlarda %68,0 oranında saptandı (**p=0,004**).

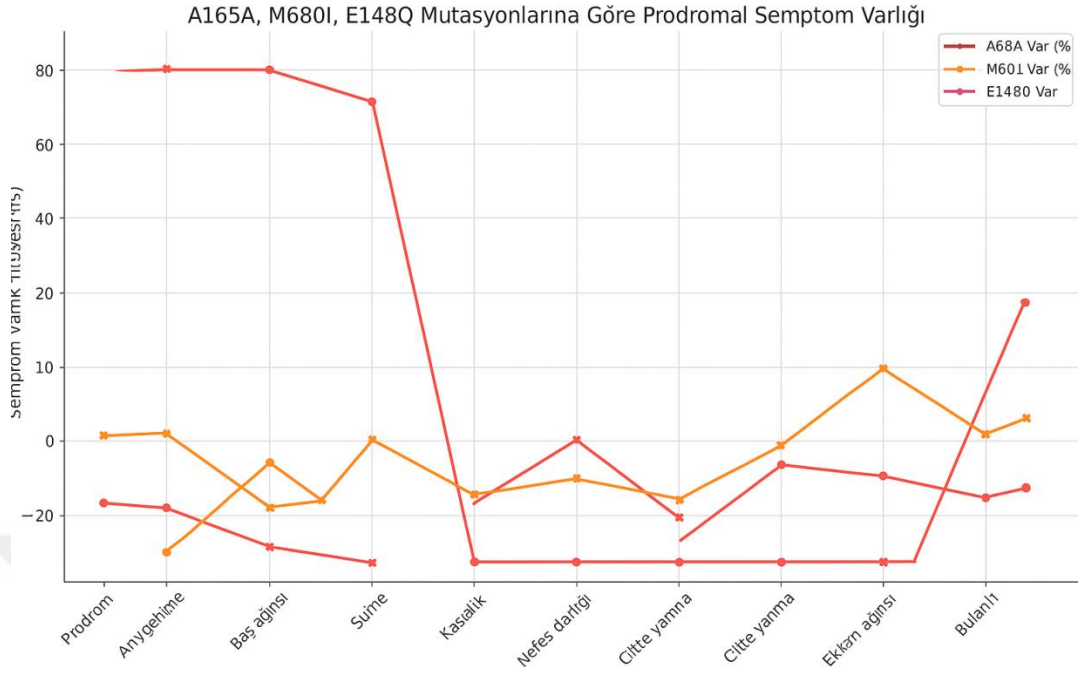
Tablo 17. A165A, M680I, E184 Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptomların Sıklığı ve Dağılımı

Prodromal Semptom	Mutasyon Türü																	
	A165A						M680I						E148Q					
	Var	Yok		Var		P	Var	Yok		Var		p	Var	Yok		Var		P
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*			Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*			Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	
Tüm Hastalarda	Var	147	81,7	33	18,3	0,573 ^a	158	87,8	22	12,2	0,483 ^a	22	12,2	157	87,2	0,893 ^b		
Prodrom	Yok	17	77,3	5	22,7		18	81,8	4	18,2		4	18,2	21	95,5			
Anksiyete/irritabilite	Yok	78	82,1	17	17,9	1,000 ^b	83	87,4	12	12,6	0,213 ^a	12	12,6	83	87,4	1,000 ^a		
	Var	86	80,4	21	19,6		93	86,9	14	13,1		14	13,1	95	88,8			
Baş dönmesi	Yok	155	80,3	38	19,7	0,213 ^a	167	86,5	26	13,5	0,608 ^a	26	13,5	170	88,1	1,000 ^a		
	Var	9	100,0	0	,0		9	100,0	0	,0		0	,0	8	88,9			
Ateş olmadan	Yok	118	77,1	35	22,9	0,016^b	134	87,6	19	12,4	0,925 ^b	19	12,4	134	87,6	0,870 ^b		
üşüme	Var	46	93,9	3	6,1		42	85,7	7	14,3		7	14,3	44	89,8			
İshal	Yok	123	83,1	25	16,9	0,341 ^b	126	85,1	22	14,9	0,245 ^b	22	14,9	131	88,5	0,967 ^b		
	Var	41	75,9	13	24,1		50	92,6	4	7,4		4	7,4	47	87,0			
Kabızlık	Yok	142	79,8	36	20,2	0,263 ^a	156	87,6	22	12,4	0,522 ^a	22	12,4	158	88,8	0,498 ^a		
	Var	22	91,7	2	8,3		20	83,3	4	16,7		4	16,7	20	83,3			
İştahsızlık	Yok	91	81,3	21	18,8	1,000 ^b	96	85,7	16	14,3	0,647 ^b	16	14,3	100	89,3	0,724 ^b		
	Var	73	81,1	17	18,9		80	88,9	10	11,1		10	11,1	78	86,7			

Tablo 17'nin Devamı

Prodromal Semptom	Mutasyon Türü															
	A165A				p	M680I				p	E148Q				P	
	Yok		Var			Yok		Var			Yok		Var			
Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*			
Nefes darlığı	Var	146	81,1	34	18,9	1,000 ^a	155	86,1	25	13,9	0,320 ^a	160	88,9	20	11,1	0,306 ^a
	Yok	18	81,8	4	18,2		21	95,5	1	4,5		18	81,8	4	18,2	
Tat almada değişiklik	Yok	157	80,9	37	19,1	1,000 ^a	169	87,1	25	12,9	1,000 ^a	171	88,1	23	11,9	1,000 ^a
	Var	7	87,5	1	12,5		7	87,5	1	12,5		7	87,5	1	12,5	
Cillte yanma	Yok	150	79,8	38	20,2	0,077 ^a	164	87,2	24	12,8	0,697 ^a	166	88,3	22	11,7	0,675 ^a
	Var	14	100,0	0	,0		12	85,7	2	14,3		12	85,7	2	14,3	
Boğaz ağrısı	Yok	142	79,3	37	20,7	0,085 ^a	154	86,0	25	14,0	0,321 ^a	158	88,3	21	11,7	0,741 ^a
	Var	22	95,7	1	4,3		22	95,7	1	4,3		20	87,0	3	13,0	
Sırt ağrısı	Yok	99	80,5	24	19,5	0,894 ^b	108	87,8	15	12,2	0,886 ^b	111	90,2	12	9,8	0,346 ^b
	Var	65	82,3	14	17,7		68	86,1	11	13,9		67	84,8	12	15,2	
Ön kol ağrısı	Yok	125	82,8	26	17,2	0,430 ^b	133	88,1	18	11,9	0,651 ^b	131	86,8	20	13,2	0,442 ^b
	Var	39	76,5	12	23,5		43	84,3	8	15,7		47	92,2	4	7,8	
Bacakta uyuşma/ağrı	Yok	93	80,2	23	19,8	0,805 ^b	99	85,3	17	14,7	0,505 ^b	98	84,5	18	15,5	0,102 ^b
	Var	71	82,6	15	17,4		77	89,5	9	10,5		80	93,0	6	7,0	
Bulantı	Yok	145	81,9	32	18,1	0,584 ^a	154	87,0	23	13,0	1,000 ^a	161	91,0	16	9,0	0,004^a
	Var	19	76,0	6	24,0		22	88,0	3	12,0		17	68,0	8	32,0	

^aFisher Exact Testi, ^bYates Düzeltmeli Ki Kare Testi, ^c Pearson Ki Kare Testi



Şekil 5.A165A, M680I ve E148Q Mutasyonlarına Göre Prodromal Semptom Varlığı

Tablo 18, M694V homozigot(+), heterozigot(+) ve M694V(-) 3 grup arasında prodromal semptom sıklığı açısından farkı sunmaktadır. Kabızlık, M694V heterozigot(+) olgularıda anlamlı düzeyde daha yüksekti (**p=0,024**). Nefes darlığı, M694V homozigot(+) olgularda anlamlı olarak daha yüksek orana sahipti (**p<0,001**). Bulantı şikayeti olan bireylerin büyük çoğunluğu (%88,0) M694V(-) grupta olup, %12'si M694V homozigot(+) idi ve heterozigot olgularda bu prodromal semptom hiç görülmedi (**p<0,001**). Diğer prodromal semptomlar ise M694V aleli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18.M694V Mutasyonu ile Prodromal Semptom İlişkisi

Prodromal Semptom Durumu		M694V		M694V		M694V Negatif		p*
		Homozigot		Heterozigot				
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Tüm Hastalarda	Yok	8	36,4	2	9,1	12	54,5	0,646
	Var	63	35,0	30	16,7	87	48,3	
Prodrom	Yok	29	30,5	12	12,6	54	56,8	0,105
	Var	42	39,3	20	18,7	45	42,1	
Anksiyete/irritabilite	Yok	67	34,7	30	15,5	96	49,7	0,623
	Var	4	44,4	2	22,2	3	33,3	
Baş dönmesi	Yok	49	32,0	24	15,7	80	52,3	0,208
	Var	22	44,9	8	16,3	19	38,8	
Ateş olmadan üşüme	Yok	53	35,8	25	16,9	70	47,3	0,675
	Var	18	33,3	7	13,0	29	53,7	
İshal	Yok	62	34,8	24	13,5	92	51,7	0,024
	Var	9	37,5	8	33,3	7	29,2	
Kabızlık	Yok	40	35,7	20	17,9	52	46,4	0,604
	Var	31	34,4	12	13,3	47	52,2	
İştahsızlık	Yok	55	30,6	32	17,8	93	51,7	<0,001
	Var	16	72,7	0	,0	6	27,3	
Nefes darlığı	Yok	69	35,6	30	15,5	95	49,0	0,709
	Var	2	25,0	2	25,0	4	50,0	
Tat almada değişiklik	Yok	68	36,2	27	14,4	93	49,5	0,097
	Var	3	21,4	5	35,7	6	42,9	
Cillte yanma	Yok	63	35,2	25	14,0	91	50,8	0,102
	Var	8	34,8	7	30,4	8	34,8	
Boğaz ağrısı	Yok	39	31,7	18	14,6	66	53,7	0,255
	Var	32	40,5	14	17,7	33	41,8	
Sırt ağrısı	Yok	48	31,8	23	15,2	80	53,0	0,136
	Var	23	45,1	9	17,6	19	37,3	
Ön kol ağrısı	Yok	39	33,6	15	12,9	62	53,4	0,255
	Var	32	37,2	17	19,8	37	43,0	
Bacakta uyuşma ağrı	Yok	68	38,4	32	18,1	77	43,5	<0,001
	Var	3	12,0	0	,0	22	88,0	

*Pearson Ki Kare Testi

Tablo 19, MEFV geninde herhangi bir patojenik homozigot mutasyonu sahip olan (örneğin M694V, M680I, V726A vb.) ve olmayan iki grup arasında prodromal semptom sıklığı açısından farkı sunmaktadır. Prodromal semptomlar içerisinde sadece nefes darlığı ile patojenik homozigot mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (**p=0,002**). Bu semptom, homozigot mutasyon taşıyan bireylerde %81,8 oranında görülürken, homozigot mutasyon taşımayanlarda yalnızca %18,2 oranında bildirildi. Bunun dışında, ön kol ağrısı, homozigot grupta daha yüksek oranda gözlemlendi (p=0,052). Diğer semptomlar açısından homozigot mutasyon taşıyıcılığı ile anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo19. Herhangi Bir Patojenik Homozigot Mutasyon Varlığı İle Prodromal Semptom İlişkisi

Prodromal Semptom Durumu	Herhangi Bir Patojenik Homozigot Mutasyon				p*	
		Yok		Var		
		Sayı	Yüzde	Sayı		Yüzde
Tüm Hastalarda Prodrom	Yok	12	54,5	10	45,5	0,582
	Var	87	48,3	93	51,7	
Anksiyete/irritabilite	Yok	52	54,7	43	45,3	0,125
	Var	47	43,9	60	56,1	
Baş dönmesi	Yok	94	48,7	99	51,3	0,744 ^a
	Var	5	55,6	4	44,4	
Ateş olmadan üşüme	Yok	80	52,3	73	47,7	0,100
	Var	19	38,8	30	61,2	
İshal	Yok	75	50,7	73	49,3	0,433
	Var	24	44,4	30	55,6	
Kabızlık	Yok	89	50,0	89	50,0	0,443
	Var	10	41,7	14	58,3	
İştahsızlık	Yok	55	49,1	57	50,9	0,975
	Var	44	48,9	46	51,1	
Nefes darlığı	Yok	95	52,8	85	47,2	0,002
	Var	4	18,2	18	81,8	
Tat almada değişiklik	Yok	96	49,5	98	50,5	0,721 ^a
	Var	3	37,5	5	62,5	
Cillte yanma	Yok	91	48,4	97	51,6	0,528
	Var	8	57,1	6	42,9	
Boğaz ağrısı	Yok	86	48,0	93	52,0	0,444
	Var	13	56,5	10	43,5	
Sırt ağrısı	Yok	63	51,2	60	48,8	0,433
	Var	36	45,6	43	54,4	
Ön kol ağrısı	Yok	80	53,0	71	47,0	0,052
	Var	19	37,3	32	62,7	
Bacakta uyuşma ağrı	Yok	59	50,9	57	49,1	0,541
	Var	40	46,5	46	53,5	
Bulantı	Yok	88	49,7	89	50,3	0,591
	Var	11	44,0	14	56,0	

*Pearson Ki Kare Testi, ^aFisher Exact Testi

5.TARTIŞMA

Tek merkezli ve düzenli takip edilen toplam 202 Türk AAA olgusu ile yaptığımız retrospektif çalışmada hastaların %89'unun en az bir prodromal semptomu sahip olduğunu ve en sık ilk üç prodromal semptomun anksiyete/irritabilite (%53), iştahsızlık (%44,6) ve bacakta uyuşma/ağrı (%42,6) olduğunu saptadık. Bu bulgular, AAA olgularında prodromal semptomların sık görülen bir klinik bulgu olduğunu ve hastalık yönetiminde potansiyel rolü olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, literatürde ilk kez prodromal semptomlar ile genetik faktörler arasındaki ilişkiyi araştırdık ve tüm prodromal semptomlar değerlendirildiğinde herhangi MEFV gen mutasyonunun risk faktörü olmadığını gösterdik. Ayrıca, bazı prodromal semptomların ise spesifik MEFV mutasyonları ile olan ilişkisini ortaya koyduk. Buna göre M694V aleli bulantı negatif ilişki ve anksiyete/irritabilite arasında pozitif ilişki, V726A aleli ile ciltte yanma hissi ve boğaz ağrısı arasında negatif ilişki, A165A aleli ile ateş olmadan üşüme arasında negatif ilişki ve E148Q aleli ile bulantı arasında negatif ilişki olduğunu saptadık. En şiddetli hastalık fenotipi olan M694V aleli sayısı ile prodromal semptom gelişmesi açısından bir ilişki ise yok idi.

Çalışmamızda AAA tanısı almış bireylerin %89'unda en az bir prodromal mevcutken Lidar ve arkadaşları 96 olgu ile yaptıkları çalışmada AAA olgularında ataktan 24 saat önceki dönemde prodromal semptom sıklığını %50 olarak bildirmişler ve en sık görülen prodromal semptomları anksiyete/irritabilite ve sırt/bel ağrısı olarak bulmuşlardır (134). Her ne kadar iki çalışmada da genetik altyapı ve prodromal semptom sıklığı arasında ilişki saptanmamış ve anksiyete en sık prodromal semptom olarak yer almıştır. Ancak prodromal semptom sıklığı gösteren hasta oranı bizim çalışmamızda belirgin olarak daha yüksektir. Bu durum çalışmaya alınan hastaların etnik köken farklarından kaynaklanmakta olabilir çünkü AAA semptomlarında etnik kökene göre belirgin farklar mevcuttur (88).

Cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde, kadın ve erkek hastalar arasında prodromal semptomu sahip olan hasta oranını her iki grupta benzer bulduk ancak erkek

hastalarda ön kol ağrısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). Duruöz M. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da kadın AAA hastalarının baş ağrısı ve migren sıklığını daha istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda bulmuşlardır ancak bu semptomların prodromal dönemde olup olmadığı belirtilmemiştir.(160).

Ülkemizden %60'ı kadın olan toplam 85 AAA olgusu ile yapılan ve prodromal dönemi inceleyen bir başka çalışmada ise hastaların büyük çoğunluğunun atak öncesi prodromal semptomu sahip olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar, bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak yaş, cinsiyet, MFV gen mutasyonu ve hastalık süresi ile prodromal semptom arasında bir ilişki saptanmışlardır. Ancak bu çalışmada prodromal semptomun ne olduğuna dair bir veri yoktur. (Tufan A, Mercan R, Tezcan ME, Kaya A, Bitik B, Oztürk MA, et al. THU0381 Clinical determinants of attack prodrome in patients with familial mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2012;71:284).

Ülkemizden tek merkezli olarak ortalama yaşı 37.7 ± 11.0 yıl ve %61.8'i kadın olan 401 AAA hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise prodromal semptom sıklığı %35 bulunmuştur ve erkek cinsiyet ($p=0.02$), peritonit ($p=0.001$) ve artrit ($p=0.04$) prodromal semptomların bağımsız prediktif klinik determinantları olarak saptanmıştır. Prodromal semptomların sıklığı ise analiz edilmemiş olup sunulan verilerde yorgunluk en yüksek oranda görülen prodromal semptom olarak göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamıza göre yaş ve cinsiyet açısından benzer olan bu çalışmada prodromal semptom sıklığının oldukça düşük olması çevresel faktörlerin rol oynayabileceği öngörülmektedir.

Prodromal dönem, AAA hastalarında ataktan önce gelişen, atağın habercisi niteliğinde semptomlarla karakterizedir. Bu semptomların fark edilmesi ve sistematik olarak değerlendirilmesi, hastalığın erken yönetimi ve atakların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda prodromal dönemde en sık bildirilen semptomun anksiyete/irritabilite olması (%53) dikkat çekicidir. Bu bulgu, AAA'nın yalnızca fizyolojik değil aynı zamanda psikonevrotik yansımaları da olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim otoinflamatuvar hastalıkların, santral sinir sistemi ve duyu

durum düzenleme süreçlerini etkileyebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (161). Kılınç ve arkadaşları tarafınca yapılan 2024 tarihli çalışmada AAA hastalarında ilaç tedavisine uyumun, anksiyete düzeylerini olumlu etkilediği, ilginç şekilde, M694V homozigotluk ve Exon 10 mutasyonlarının anksiyete ve depresyon düzeyleri açısından daha düşük riskle ilişkili olduğu ve genotipin psikolojik etkiler üzerinde belirleyici olabileceği saptanmıştır (162).

Ailevi Akdeniz ateşi tedavisinde kullanılan tedavi ilaçların modifiye edilmiş protokoller ile prodromal dönemde kullanımı ilgili veriler azdır. Wright DG ve arkadaşları atak başlangıcında kısa süreli kolşisin kullanımıyla ağrı ve ateş ataklarının durdurulup durdurulamayacağını belirlemek amacıyla kontrollü, çift kör bir çalışmaya dizayn etmişler ve çalışma süresince FMF ataklarının erken evresinde toplam 28 kolşisin kürü ve 31 plasebo kürü uygulamışlardır. Kolşisin uygulanan 28 kürün 21'i (%75) atağın durdurulmasıyla sonuçlanırken, plasebo verilen 31 kürün yalnızca 3'ü (%10) atağın durdurulmasıyla sonuçlanmıştır. Sonuç olarak hastaların FMF ataklarının prodrom dönemini tanıyabildiğini ve bazı hastaların semptomların başlangıcında alınan kısa süreli kolşisin tedavisi ile ataklarını engelleyebildiğini kanıtlamışlardır (163). Babaoğlu H ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi AAA kohortundan 15 hasta belirgin prodrom ya da atak tetikleyicisi varlığında ihtiyaç halinde (on-demand) anakinra kullanmış (tüm hastalar maksimum tolere edilen dozda kolşisin tedavisi altındayken) ve bu tedavi modalitesi ile atak şiddeti, süresi ve sıklığı anlamlı şekilde azalmış, işe devamsızlık ve işte verimsizlik düzeyleri gerilemiş, atak/prodrom oranı düşmüştür; yani prodromların atağa dönüşmesi engellenmiştir (164). Ayrıca, ihtiyaç halinde anakinra kullanımı MVK eksikliği ve TRAPS gibi diğer oto-inflamatavuar hastalıklarda da etkili bir tedavi modalitesidir (165, 166). Bazı hastalarda, akut FMF atağının erken evresinde interferon-alfa (IFN- α) uygulanması, atak süresini kısaltmış ve inflamatuvar yanıtı baskılamıştır (167). Bu veriler bize prodromal dönemin tedavi açısından bir fırsat penceresi olabileceğini ve ilişkili faktörlerin belirlenmesinin tedavi AAA tedavisinde yeni modalitelerin gelişmesi için bir kapı açacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, prodromal döneme özgü çok sayıda semptomun sistematik biçimde değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde çoğu çalışma

AAA atakları üzerindeyken, prodromal dönem hâlâ görece az çalışılmış bir alandır. Bu bağlamda, çalışmamız hem klinik farkındalığın artırılması hem de bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından özgün katkılar sunmaktadır. Bununla birlikte çalışmamız bazı sınırlılıklar da içermektedir. Örneklem grubumuz yalnızca Türk bireylerden oluştuğu için etnik karşılaştırmalar yapılamamıştır. Ayrıca, semptomların değerlendirilmesi öz bildirim temelli olup, subjektif yanıt önyargısı riski barındırmaktadır. Prospektif tasarlanmış, genotip doğrulamalı daha büyük ölçekli çalışmalar bu sınırlılıkları aşabilir.



6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında MEFV gen mutasyonları ile prodromal semptomların sıklığı ve kliniği arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve hastaların büyük çoğunluğunda prodromal semptomların bulunduğunu ortaya koymuştur. Toplam prodromal semptom sıklığı ile MEFV gen mutasyonları arasında bir ilişki saptanmamış ancak bazı genotiplerde spesifik semptomlar arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgular, belirli MEFV mutasyonlarının bazı prodromal semptomların ortaya çıkışını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Prodromun, günümüzdeki AAA patogenezindeki rolü net değildir. M694V ve E148Q mutasyonlarının hastalık fenotipi ile ilişkili olmasına rağmen prodromal semptom sıklığı üzerine etkisi olmaması, prodromal semptomun sık bir AAA bulgusu olması ve hastaların prodromal semptomları AAA atağından net bir şekilde ifade etmesi gibi özellikler prodromun AAA olgularında ayrı bir klinik dönem olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.

Çalışmamız, MEFV gen mutasyonlarının prodromal semptomlarla ilişkisini ortaya koyarak Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) olgularının klinik yönetiminde yeni bir bakış açısı sunmuştur. Prodromal semptomların değerlendirilmesi, tanısal süreçte olduğu kadar bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında da önemli katkılar sağlayabilir. Bu alanda yapılacak prospektif, sistematik ve geniş hasta gruplarını kapsayan çalışmalar, AAA'nın klinik seyrine ilişkin daha derinlemesine bilgi sunacaktır.

Öneriler:

- Prodromal semptomlar AAA olgularında sık görülmektedir; bu nedenle konunun daha iyi anlaşılması için hem immünolojik hem de klinik temelli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Tanı ve takip sürecinde prodromal semptomların rutin olarak sorgulanması ve kayıt altına alınması gereklidir.
- Tanı gecikmesi, AAA'da ciddi komplikasyonlardan biri olan amiloidoz gelişimi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle tıp eğitimi sürecinde ve klinik pratikte görev alan hekimlerin, AAA belirtileri arasında prodromal döneme özel önem vermesi önemlidir.
- Prodromal dönem, AAA'da atak öncesi ayrı bir klinik evre olarak değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım, bireyselleştirilmiş tedavi modalitelerinin geliştirilmesine ışık tutabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma AAA'nın klinik yönetimine katkı sağlayacak yeni ipuçları sunmuş olup, ileride yapılacak disiplinler arası araştırmaların hem tanı hem de tedavi yaklaşımlarında önemli açılımlar yaratabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever; A review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(6):487-98.
2. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(2):105-12.
3. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh AJTJor. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. 2006;33(6):1089-92.
4. Touitou IJEJoHG. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. 2001;9(7):473-83.
5. Sohar EJJJoO, Medicine E. Familial Mediterranean Fever (A Survey of 470 Cases and Review of the Literature. 1968;10(10):623.
6. 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. 2000;67(5):1136-43.
7. Ates M, Parlar K, Bostanci E, Onal E, Ugurlu SJAotRD. AB1467 POTENTIAL TRIGGERS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER ATTACKS. 2023;82:1962.
8. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DLJCoii. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. 2000;12(4):479-86.
9. Tufan A, LACHMANN HJTJoMS. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. 2020;50(10):1591-610.
10. Ben-Chetrit E, Touitou IJAC, Research. Familial Mediterranean fever in the world. 2009;61(10):1447-53.
11. Janeway TC, Mosenthal HJAoIM. AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING: WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM. 1908;2(3):214-25.
12. Clepet C, Genetics TFFCJAJoH. Localization of the familial Mediterranean fever gene (FMF) to a 250-kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. The French FMF Consortium. 1970;59(3).

13. REIMANN HAJJotAMA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. 1948;136(4):239-44.
14. Cattan R, Mamou HJBMSMH. cas de maladie periodique dont 8 compliques de nephropathies. 1951;67:1104.
15. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller HJTajom. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. 1967;43(2):227-53.
16. Heller H, Kariv J, Sherf L, Sohar E. [Familial Mediterranean fever]. Harefuah. 1955;48(5):91-4.
17. Sarrauste de Menthière C, Terriere S, Pugnere D, Ruiz M, Demaille J, Touitou IJNar. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. 2003;31(1):282-5.
18. Martinon F, Burns K, Tschopp JJMc. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . 2002;10(2):417-26.
19. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer H, et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. 2007;14(8):1457-66.
20. Marmaralı AJTTCM. Garip bir karın ağrısı sendromu. 1946(12).
21. Onen FJRi. Familial mediterranean fever. 2006;26:489-96.
22. Sönmez HE, Batu ED, Özen SJJoir. Familial Mediterranean fever: current perspectives. 2016:13-20.
23. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. 2005;84(1):1-11.
24. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, Kasapcopur O, Baskin E, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. 2015;33(6 Suppl 94):S152-5.
25. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner DJAotrd. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic

- Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November 2005. 2006;65(7):961-4.
26. 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. 1998;77(4):268-97.
 27. Lim AL, Jang HJ, Han JW, Song YK, Song WJ, Woo HJ, et al. Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea. 2012;27(11):1424-7.
 28. Wekell P, Friman V, Balci-Peynircioglu B, Yilmaz E, Fasth A, Berg SJAP. Familial Mediterranean fever—an increasingly important childhood disease in Sweden. 2013;102(2):193-8.
 29. Mkrтчyаn G, Boyajyan A, Ayvazyan A, Beglaryan AJCb. Classical pathway complement activity in Familial Mediterranean fever. 2006;39(7):688-91.
 30. Genet N, Consortium FF. A candidate gene for familial Mediterranean fever. 1997.
 31. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. 2012;44(7):664-73.
 32. Schaner PE, Gumucio DLJCDT-I, Allergy. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. 2005;4(1):67-76.
 33. 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. 2000;95(4):1451-5.
 34. Rawashdeh M, Majeed HJEjop. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. 1996;155:540-4.
 35. 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. 2013;53(4):741-5.
 36. Papadopoulos V, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis KJAohg. The population genetics of familial Mediterranean fever: A meta-analysis study. 2008;72(6):752-61.

37. Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. 2000;15(1):118-9.
38. Ülgenalp AJDEÜTFD. DEGETAM'a yönlendirilen hastalardaki MEFV geni mutasyonlarının dağılımı. 2009;23(2):53-8.
39. 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;71(10):1599-605.
40. Bayrak M, Çadırcı K, Yaralı OJTJoKUFoM. BÖLGEMİZDEKİ AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ MEFV GEN MUTASYON TİPLERİNİN SIKLIĞI. 2019;21(2):254-60.
41. Bakkaloglu AJPN. Familial mediterranean fever. 2003;18:853-9.
42. Lotfy R, Ali O, Zarouk W, El-Bassyouni H, El-Din G. Epigenetics and familial mediterranean fever. Azhar International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences. 2021.
43. Shohat M, Livneh A, Zemer D, Pras M, Sohar E. Twin studies in familial Mediterranean fever. American journal of medical genetics. 1992;44(2):179-82.
44. Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). Gene. 2012;491:260-3.
45. Parlar K, Ates MB, Onal ME, Bostancı E, Azman FN, Uğurlu S. Factors triggering familial mediterranean fever attacks, do they really exist? Internal and emergency medicine. 2024;19(4):1007-13.
46. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective. Cell. 2010;140(6):784-90.
47. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. 2006;103(26):9982-7.
48. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis and rheumatism. 2009;61(10):1447-53.

49. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annual review of immunology*. 2009;27:621-68.
50. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL, Bjoh. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. 2009;146(5):467-78.
51. Di Ciaula A, Stella A, Bonfrate L, Wang D, Portincasa P. Gut Microbiota between Environment and Genetic Background in Familial Mediterranean Fever (FMF). *Genes*. 2020;11.
52. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:9584.
53. Stanchev DB, Janjcevic D, Trajkov D, Mitkovska SH, Kirijas M, Mladenovska OE, et al. A case of a ten-year old girl with dominantly inherited Familial Mediterranean fever in Republic of Macedonia.
54. Haskard DJS. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. 2004;33(5):281-92.
55. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. 2001;98(3):851-9.
56. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene—cloned at last. 1997;337(21):1548-9.
57. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras MJA, et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. 1994;37(12):1804-11.
58. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. 1984;311(5):287-90.
59. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Matzner Y. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. 1993;81(6):1424-7.
60. Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A, Yamamura Y. Periodic fever suppressed by reserpine. 1976;307(7959):592.

61. Barakat M, Gumaa K, El-Khawad A, El-Sobki N, Fenech FJTL. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. 1984;323(8378):656-7.
62. Dislen N, Konice M, Aral O, editors. Our experience with metaraminol provocative test in AAA. The first International Symposium on Recurrent Hereditary Polyserositis Amman Jordan; 1990.
63. Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy MJTL. Dopamine- β -hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. 1990;335(8682):176.
64. Barakat M, Malhas L, Moussa M, Gumaa K, El-Sobki N, Fenech FJTL. Plasma dopamine beta-hydroxylase: rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. 1988;332(8623):1280-3.
65. Territo MC, Peters RS, Cline MJJAJoH. Leukocyte function in familial Mediterranean fever. 1976;1(3):307-11.
66. Erken E, Serum ÖSAAAJVURK. TNF- α Düzeyleri. 1992;22.
67. Ozyilkam E, Simsek H, Telatar HJTajom. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. 1992;92(5):579-80.
68. Schattner A, Lachmi M, Livneh A, Pras M, Hahn TJTajom. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. 1991;90(1):434-8.
69. Chaaban A, Yassine H, Hammoud R, Kanaan R, Karam L, Ibrahim JN. A narrative review on the role of cytokines in the pathogenesis and treatment of familial Mediterranean fever: an emphasis on pediatric cases. *Frontiers in pediatrics*. 2024;12:1421353.
70. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in immunology*. 2022;13:919973.
71. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* (London, England). 1998;351(9103):659-64.
72. Meinzer U, Quartier P, Alexandra J-F, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I, editors. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2011: Elsevier.

73. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*. 2011;50(11):2125-39.
74. Elhani I, Calas L, Bejar F, Pieroni L, Kone-Paut I, Rossi-Semerano L, et al. Performance of serum IL-18 levels for the follow-up of patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2025;13(3):695-7.e1.
75. Haznedaroglu S, Oztürk MA, Sancak B, Goker B, Onat AM, Bukan N, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(4 Suppl 38):S77-80.
76. Shohat M, Livneh A, Zemer D, Pras M, Sohar EJAjomg. Twin studies in familial Mediterranean fever. 1992;44(2):179-82.
77. Ben-Chetrit E, Levy MJTL. Familial mediterranean fever. 1998;351(9103):659-64.
78. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Atas N, Sari A, et al. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage. 2021;60(1):333-9.
79. Rigante DJMJoH, Diseases I. The broad-ranging panorama of systemic autoinflammatory disorders with specific focus on acute painful symptoms and hematologic manifestations in children. 2018;10(1):e2018067.
80. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu TJEjor. Familial Mediterranean fever: an updated review. 2014;1(1):21.
81. Masatlioglu S, Dulundu E, Gogus F, Hatemi G, Ozdogan H. The frequency of familial Mediterranean fever in an emergency unit. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29(4 Suppl 67):S44-6.
82. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al., editors. *The changing face of familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1996: Elsevier.
83. Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. Nelson E, Behrman E. *Textbook of Paediatrics*. Philadelphia, WB Saunders Comp; 2008.

84. Arısoy N, Kasapcopur O, Sever L, Çalışkan S, editors. Familial Mediterranean fever in Turkish children. First International Conference on Familial Mediterranean Fever Proceedings Book, Freund, London and Tel Aviv; 1997.
85. 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. 1999;87(1):30-5.
86. Cobankara VJAaaHTDHÜyA. Kiraz S. 2000;31:310-9.
87. Soriano A, Manna RJA. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. 2012;12(1):31-7.
88. Ozdemir Isik O, Gonul B, Erol A, Tekeoglu S, Temiz Karadag D, Yazici A, et al. SAT0591 Demographic and clinical features of familial mediterranean fever patients. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77:1148-9.
89. Shohat M. Familial mediterranean fever. 2016.
90. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. 1989;34(2):168-72.
91. 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.
92. Hourı T, Osta B, Agha MKJBJ-H, Wellbeing. Familial Mediterranean fever: a general review. 2019;2(1):5.
93. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sidiropoulos P, Rafail S, et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? 2006;51:687-92.
94. Pietzsch J, Hoppmann SJAa. Human S100A12: a novel key player in inflammation? 2009;36:381-9.
95. Karadağlı EE. Ailesel akdeniz ateşi, postenfeksiyöz artritler ve jia hastalarında inflamatuvar süreçte pentraksin-3'ün değişimi ve bunun artrit kliniğinde ayırıcı tanıdaki yeri. 2014.

96. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh AJTJor. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. 2005;32(5):859-62.
97. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, et al. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). 1966;9(1):1-17.
98. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh AJCicm. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). 2002;23(2):505-11.
99. Sunar-Yayla EN, Şenol PE, Yıldırım DG, Söylemezoğlu OJTJop. Chest pain in children with familial Mediterranean fever. 2023;65(6):973-9.
100. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. 2004;5:1-6.
101. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. 2009;48(4):395-8.
102. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di Lenarda A, Gattorno M, Lopalco G, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. 2018;13:475-89.
103. Yilmaz R, Ozer SJIJoP. A rare presentation of familial Mediterranean fever; acute scrotum and hydrocele amyloidosis. 2010;20(3):367.
104. Egeli BH, Ugurlu SJQAIJoM. Familial Mediterranean fever: clinical state of the art. 2022;115(11):711-8.
105. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer DJBjos. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. 1994;81(6):894-6.
106. Hosoi T, Ishii K, Tozaka N, Kishida D, Sekijima Y, Tamaoka A. Familial Mediterranean Fever Is Important in the Differential Diagnosis of Recurrent Aseptic Meningitis in Japan. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2020;59(1):125-8.
107. MM AH, Al-Otaibi T, Donia F, Gheith O, Asif P, Nawas M, et al. Protracted febrile myalgia syndrome in a kidney transplant recipient with familial Mediterranean fever. 2014;13(2):188-92.

108. Tunca M. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine*. 2005;84:1-11.
109. Tuncer Kuru F, Gokcen N, Yazici A, Cefle A. Disease severity and genotype–phenotype correlation in adult patients with familial Mediterranean fever. *Modern Rheumatology*. 2023;34(1):214-9.
110. Majeed H, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani FJQAIJoM. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. 1990;75(3):607-16.
111. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. 2013;27(7):912-5.
112. Langevitz PJJR. Protracted myalgia syndrome in patients with familial Mediterranean fever. 1994;21:1708-9.
113. Tunce E, Ulu K, Taşar S, Sözeri B. Protracted Febrile Myalgia Syndrome: A Rare and Difficult Manifestation of Familial Mediterranean Fever. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2024;30(7):291-6.
114. Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(7):1153-8.
115. Girisgen I, Sonmez F, Koseoglu K, Erisen S, Yılmaz DJRi. Polyarteritis nodosa and Henoch–Schönlein purpura nephritis in a child with familial mediterranean fever: a case report. 2012;32:529-33.
116. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(2):323-7.
117. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2001;30(4):281-7.

118. Stix B, Kähne T, Sletten K, Raynes J, Roessner A, Röcken CJTAjop. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases-1,-2, and-3. 2001;159(2):561-70.
119. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni JJTJHMJ. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. 1982;150(1):22-6.
120. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. 1997;156:619-23.
121. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. 2002;17(11):2003-5.
122. Peleg H, Ben-Chetrit EJTJoR. The kidney in familial Mediterranean fever. The Journal of Rheumatology; 2013. p. 1948-50.
123. Bucurica S, Nancoff AS, Moraru MV, Bucurica A, Socol C, Balaban DV, et al. Digestive Amyloidosis Trends: Clinical, Pathological, and Imaging Characteristics. Biomedicines. 2024;12(11).
124. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine Involvement in Systemic Amyloidosis. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2010;16:1056-63.
125. Baskin E, Saatci UJCRR. Familial Mediterranean Fever. 2006;2(1):101-8.
126. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AYJAM. Familial mediterranean fever. 2014;57(3):97-104.
127. Sohar E, Gafni G, Pras M, editors. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. Proceedings of the First International Conference on FMF London, UK: Freund Publishing House, Tel Aviv; 1997.
128. Pras MJSjor. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene: editorial review. 1998;27(2):92-7.
129. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. 1997;40(10):1879-85.

- 130.Ozen S, Bilginer YJNRR. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. 2014;10(3):135-47.
- 131.Düzova A, Özen sjtkjoims. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. 2006;2(8):12-20.
- 132.Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici HJAotrd. Acute phase response in familial Mediterranean fever. 2002;61(1):79-81.
- 133.Korkmaz c, Ozdoğan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61:79-81.
- 134.Lidar M, Livneh AJNJM. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. 2007;65(9):318-24.
- 135.Erken E, Güneşçar R, Ozbek S, Konca KJAotrd. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. 1996;55(11):852-5.
- 136.Kılınç EA, Kırmızıer G, Oruçoğlu NJJoTSfR. FMF tanılı, geçmeyen karın ağrısı ile başvuran bir vaskülit olgusu. 2022;14.
- 137.Sachchithanatham S, Wechalekar AD. Imaging in systemic amyloidosis. British medical bulletin. 2013;107:41-56.
- 138.Lachmann HJJBP, rheumatology rC. Periodic fever syndromes. 2017;31(4):596-609.
- 139.Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan İBJGp. Periyodik ateş sendromları. 2007;5(2):57-61.
- 140.Nerlekar N, Beale A, Harper R. Colchicine — A short history of an ancient drug. The Medical journal of Australia. 2014;201:687-8.
- 141.Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag TJMBI. A new approach to the treatment of periodic fever. 1972;5(1):44-9.
- 142.Goldfinger SJTNEjom. Colchicine for familial Mediterranean fever. 1972;287(25):1302-.
- 143.Padeh S, Gerstein M, Berkun YJTJop. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. 2012;161(6):1142-6.
- 144.Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, Baraf HS, Evans RR, Wang J, et al. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. 2013;15:1-10.

- 145.Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. 2001;19(5; SUPP/24):S-68.
- 146.Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MHJR. Update on colchicine, 2017. 2018;57(suppl_1):i4-i11.
- 147.Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. 2016;75(4):644-51.
- 148.Topçu YC. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında kullanılan konvansiyonel kolşisinler ile yurt dışı kolşisin preparatlarının etkilerinin karşılaştırılması: Bursa Uludag University (Turkey); 2023.
- 149.Maxwell M, Muthu P, Pritty PJEMJ. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. 2002;19(3):265-6.
- 150.Melikoglu MA, Senel KJIJoRD. Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. 2017;20(12):2118-21.
- 151.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. 2007;119(2):e474-e83.
- 152.Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al., editors. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. Seminars in arthritis and rheumatism; 2013: Elsevier.
- 153.Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. Frontiers in immunology. 2022;13:888392.
- 154.Malcova H, Strizova Z, Milota T, Striz I, Sediva A, Cebecauerova D, et al. IL-1 Inhibitors in the Treatment of Monogenic Periodic Fever Syndromes: From the Past to the Future Perspectives. 2021;Volume 11 - 2020.
- 155.Onat A, Oztürk M, Özçakar L, Ureten K, Kaymak S, Kiraz S, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Reduce the Attack Frequency in Familial Mediterranean Fever. The Tohoku journal of experimental medicine. 2007;211:9-14.

156. Tunca M, Akar S, Soytürk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(4 Suppl 34):S37-40.
157. Ugurlu S, Hacıoğlu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Özdoğan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):105.
158. Haj-Yahia S, Ben-Zvi I, Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever (FMF)-response to TNF-blockers used for treatment of FMF patients with concurrent inflammatory diseases. *Joint bone spine*. 2021;88(5):105201.
159. Sargin G, T. S, and Cildag S. Effective treatment with azathioprine for renal amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2016;45(4):337-8.
160. Duruoğuz M, Ozer A, Gezer HH, Melikoglu M, Hizmetli S, Baklacioğlu H, et al. POS1354 GENDER DIFFERENCES IN CLINICAL FEATURES AND BURDEN IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: PRELIMINARY REPORT 2021. 959.2-60 p.
161. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(3):135-47.
162. Kilinc OC, Kilinc A, Azman FN, Ardac S, Egeli B, Demirel OF, et al. Anxiety and depression among patients with familial Mediterranean fever. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2024;83(Suppl 1):236-41.
163. Wright DG, Wolff SM, Fauci AS, Alling DW. Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med*. 1977;86(2):162-5.
164. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF). *Clinical Rheumatology*. 2019;38(2):577-81.
165. Grimwood C, Despert V, Jeru I, Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(9):1749-51.

166. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2155-8.
167. Tunca M, Tankurt E, Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gönen Ö. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *British journal of rheumatology.* 1997;36:1005-8.



8. EKLER

Ek 1:Etik Kurul İzin Belgesi

HMKÜ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL

KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06	Tarih: 08/01/2025
	KARAR 06- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Edip UÇAR'ın (Arş.Gör.Dr.Pelin ERDEM ERDOĞAN'ın uzmanlık tezi) "FMF hastalarında gen mutasyonları ve prodromal semptomların ilişkisi. Tek merkez deneyimi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL ÜYELERİ		
Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ	

ETİK KURUL ÜYELERİ								
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki		Katılım		İmza
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner	HMKÜ Veteriner Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr. Emre DİRİCAN Başkan Yrd.	Biyostatistik	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ERDEM	Halk Sağlığı	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Adem YAPICI Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ Beden Eğitimi ve Spor Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Fatma ÖZ Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr Fundagül B. ZORTUK Üye	Diş Hekimi	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Geçmiş KİMYON Üye	İç Hastalıkları Romatoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sibel SEVİNÇ Üye	Hemşirelik	HMKÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Ertan YILMAZ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

9. ÖZGEÇMİŞ

İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Kırıkhan'da 1996 yılında tamamladım. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2004 yılında mezun oldum. 2004-2011 yılları arasında Hatay, Ankara, Kırşehir illerinde çeşitli özel ve kamu sağlık kurumlarında pratisyen hekim olarak hizmet verdim. 2012-2021 yılları arasında Hatay ilinin Kırıkhan ilçesinde Toplum Sağlığı Merkezinde ve çeşitli Aile Sağlığı Merkezlerinde Aile hekimi olarak çalıştım. 2021 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Halen burada Arş. Gör. Dr. olarak görev yapmaktayım .