

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DİRENÇLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
OLGULARININ TEDAVİSİNDE
IL-1 ANTAGONİSTLERİNİN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HATİCE KÜBRA ÖZSOY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. OĞUZ SÖYLEMEZOĞLU**

**ANKARA
AĞUSTOS 2020**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DİRENÇLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
OLGULARININ TEDAVİSİNDE
IL-1 ANTAGONİSTLERİNİN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HATİCE KÜBRA ÖZSOY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. OĞUZ SÖYLEMEZOĞLU**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 22/05/2020-348 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2020**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
İçindekiler.....	ii
Resim, Şekil ve Tablolar Dizini.....	iv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)	4
2.2.Tarihçe.....	4
2.3.Epidemiyoloji	5
2.4.Genetik.....	7
2.5.Etyopatogenez.....	10
2.5.1.Bozulmuş Pürin Sentezi.....	10
2.5.2.Diğer Hipotezler.....	14
2.6.Klinik Tablo	15
2.6.1.Yaygın Görülen Belirtiler	15
2.6.2.Ateş	18
2.6.3.Peritonit	18
2.6.4.Eklemler Tutulumları	19
2.6.5.Plörezi	20
2.6.6.Perikardit	21
2.6.7 Erizipel Benzeri Eritem	21
2.6.8.Nadir Görülen Semptomlar	22
2.6.9.Amiloidozis	23
2.7. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Tanı Kriterleri	25

2.7.1.Tel-Hashomer Tanı Kriterleri	26
2.7.2.Livneh Tanı Kriterleri	27
2.7.3.Türk Pediatrik FMF Kriteri	28
2.7.4.Genetik Mutasyonların Tanıda Kullanımı	29
2.7.5.Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Ağırlık Skorlaması	31
2.7.6.FMF50 Skoru	35
2.8.Ayrıcı Tanı	35
2.9.Laboratuvar	37
2.10.Tedavi	38
2.10.1.Kolşisin	39
2.10.2.Kolşisinin Etki Mekanizması	39
2.10.3.AAA Hastalığında Kolşisin Kullanımı ve Dozajı	39
2.10.4.Amiloidoz ve Kolşisin Kullanımı	41
2.10.5.Kolşisinin Yan Etkileri	42
2.10.6.IL-1 Reseptör Antagonistleri	42
2.10.7.IL-1 Antagonist Yan Etkileri.....	44
2.10.8.Diğer Tedavi Yöntemleri	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM	45
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMA.....	63
6.SONUÇLAR	71
7.KAYNAKLAR	73
8.ÖZET	93
9.SUMMARY.....	95

10.ÖZGEÇMİŞ.....	97
------------------	----

Resim, Şekil ve Tablolar Dizini

Resim 1. Akdeniz Ateşi Hastalığının Görüldüğü Bölgeler	6
Şekil 1. 16. Kromozomdaki MEFV Geni Haritası	8
Şekil 2. Pyrinin 4 ana domainden oluşan yapısı ve tek nükleotid polimorfizm mutasyonları	10
Şekil 3. Pyrin proteininin FMF hastalığındaki rolü	11
Şekil 4. Pyrinin inaktif formdan aktif forma dönüşümü	12
Şekil 5. Temel monogenik otoinflamatuvar sendromların patogenezi	13
Şekil 6. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin klinik bulgu spektrumu	17
Tablo 1. Livneh Kriterleri (Livneh ve arkadaşları, 1997)	27
Tablo 2. Türk FMF Pediatrik Kriterleri Yalçınkaya ve Ark. 2009	28
Tablo 3. Çok merkezli kanıta dayalı öneri kılavuzunun FMF tanı aşamasında genetik testin kullanım önerileri (2015)	30
Tablo 4. Modifiye Pras Hastalık Ağırlık Skorlaması	32
Tablo 5. Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları için Uluslararası Hastalık Ağırlık Skoru.....	33
Tablo 6. AAA Hastalarında Semptomlara Göre Ayırıcı Tanı	36
Tablo 7. Örneklem Demografik Dağılımı	49
Tablo 8. Anakinra Akut Faz Değerleri	52
Tablo 9. Kanakinumab Akut Faz Değerleri	59
Tablo 10. Amiloidozisli Hastalarda Anakinra Tedavisi Sırasındaki Proteinüri Değerleri	55

Tablo 11. Amiloidozisli Hastalarda Kanakinumab Tedavisi Sırasındaki Proteinüri Değerleri	56
Tablo 12. Anakinra Tedavisinin 6. Ayında FMF50 Yanıtı	57
Tablo 13. Anakinra Tedavisinin 12. Ayında FMF50 Yanıtı	58
Tablo 14. Kanakinumab Tedavisinin 6. Ayında FMF50 Yanıtı	58
Tablo 15. Kanakinumab Tedavisinin 12. Ayında FMF50 Yanıtı	58
Tablo 16. HAS ve Akut Faz Değerleri Korelasyon Analizi	60
Tablo 17. FMF50 ve Akut Faz Değerleri Korelasyon Analizi	61
Tablo 18. IL-1 Antagonist Tedavisi ile Atak Sıklığının Değişimi	62
Tablo 19. IL-1 Antagonist Tedavi Öncesi ve Sonrası Atak Şiddetinin Karşılaştırılması.....	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), genellikle Akdeniz bölgesinde yaşayan Yahudi, Ermeni, Arap ve Türklerin etkilendiği otozomal resesif kalıtımla geçen paroksizmal poliserözittir. Hastalık tekrarlayan ateşli ataklar ve karın, göğüs veya eklem ağrısıyla seyreden serozal inflamasyonla tanımlanır. Ayak ve bacaklarda erizipel benzeri eritem görünümü ve eforla ilişkili miyalji daha az sıklıkla görülen semptomlardır (1,2). Hastalığın majör komplikasyonu renal amiloidoz gelişimidir (2).

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosental tarafından, 16 yaşında tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda ‘paroksizmal bir hastalık’ olarak tanımlanmıştır. İlk tanımlanan olgudan sonra, 1945 yılında Siegal, kendisinde ve New York’ta yaşayan 10 Aşkenazi Yahudisinde aynı tablonun olduğu gözlemlemiş ve bu olguları ‘benign paroksizmal peritonit’ olarak yayınlamıştır. 1952 yılında ilk defa, Fransız Mamou ve Cattan tarafından hastalığın ailesel olduğu ve FMF’li hastalarda amiloidoz riskinin olduğu bildirilmiştir. ‘Ailevi Akdeniz Ateşi’ tanımı ise, 1955 yılında Heller ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (3,4).

1997 yılında AAA ile ilişkili MEFV geni izole edilmiştir. Bu gen 16p13.3 kromozomu üzerinde bulunur, 781 aminosidi içeren proteini kodlar ve genellikle lökositlerde eksprese olur. Vakaların %80’inde mutasyonlar ekzon 10 üzerindedir. Diğer nadir alel mutasyonları ekzon 2,3, ve 5. Ekzonlarda olduğu gösterilmiştir. Günümüzde fenotip ilişkili tüm raporlanmış MEFV mutasyonları INFEVERS veri tabanına kaydedilmiştir ve burada MEFV geninin bilinen 300’den fazla sekans

varyantı bulunmaktadır (5,6). En sık görülen mutasyonlar M694V (%39,6), V726A (%13,9), M680I (%11,4), E148Q (%3,4) ve M694I (%2,9) dir. Hastaların %28,8’inde tanımlanmış mutasyon bulunmamaktadır (7).

Klinik bulgularla başvuran hastaların MEFV geni analizi, bizlere hem hastalığın tanısını desteklemede hem de klinik gidişatı öngörmede fikir vermektedir. E148Q alelini taşıyan hastalarda hastalığın daha hafif seyirli olduğu gösterilmiştir (8). Çocuklarda genç yaşta M694V mutasyonu saptanması şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiş ve genellikle artrit bulgularıyla seyretmiştir (9). Çekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, M694V genotipine sahip olan hastalarda, diğer genotiplere kıyasla karın ağrısı ve artrit bulgularının iki önemli klinik semptom olarak görüldüğünü, M694V ve M680I aleline sahip olan hastaların diğer genotipe sahip olanlara göre klinik semptomlarının daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (8). Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 proteinürik hastanın 12’sinde homozigot M694V mutasyonu olduğu homozigot M694V mutasyonu olan hastaların artmış amilodoz riski taşıdığı gösterilmiştir (10).

MEFV geninin ‘pyrin’ olarak adlandırılması hastalığın ateşle ilişkili olmasındandır. AAA’nin patogenezi günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir. MEFV geni enflamasyonu azaltan sitokinlere benzeyen bir proteini kodladığından, ateş cevabına benzer bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür. AAA hastalarında kalıtsal defekte bağlı olarak bu proteinin eksikliği ya da aktivitesinin azlığında, inflamatuvar olaylarda inhibisyon veya supresyonun olmaması inflamasyonun atağa geçmesine neden olur (11). MEFV geninin kodladığı pyrin, IL-1 β üretimi için gerekli bir hücre içi organel olan inflamazom kompleksinin

(NLRP3) bir parçasıdır (12). Pyrinin inflamazom adaptör proteini ASC ile etkileşime girdiği öne sürülmüştür ve bu da kaspaz-1 aktivasyonunun ve IL-1 β üretiminin artması ile sonuçlanmaktadır (13).

Kolşisin 1972 yılından itibaren AAA hastalığının tedavisinde hala ana tedavi olarak kullanılmaktadır. Tedavinin amacı akut atakları ve amiloidozu önlemek, kronik inflamasyonu azaltmak ve kabul edilebilir bir yaşam kalitesi sağlamaktır. AAA patogeneziyle ilişkili yapılan son çalışmalar, kolşisin dirençli ya da kolşisin intoleranslı hastalarda, IL-1 tedavilerinin önemini ortaya koymaktadır (14). Bu tedavi seçeneklerinden Anakinra, Kanakinumab ve Rilonacept günümüzde kullanılan anti-IL-1 tedavilerindendir. Anakinra rekombinant IL-1 reseptör antagonisti, IL-1 α ve IL-1 β 'nin IL-1 reseptörüne bağlanmasını rekabetçi bir şekilde önler. Kanakinumab, insan IgG1 monoklonal antikoru, IL-1 β 'yi antagonize eder. Rilonacept IL-1 α ve IL-1 β 'nin ekstraselüler alanına bağlanan ful insan dimerik füzyon proteinidir (15). Etanercept, İnfliksimumab veya Adalimumab'ın AAA hastalarında kullanımı araştırılmaktadır. Anti-TNF ajanlarla yapılan tedavi özellikle kronik artrit veya sakroileiti olan hastalarda atakları kontrol altına almada faydalı olabilir (16).

Bizim bu çalışmadaki amacımız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında AAA tanısı ile izlenen, kolşisin tedavisine dirençli olan hastalarda, alternatif tedavi seçeneklerinden IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra ve anti IL-1 β monoklonal antikoru olan Kanakinumab tedavisi verilen hastaların, tedaviye yanıtlarını ve yaşam kalitelerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)

Ailevi Akdeniz Ateşi, ateşin eşlik ettiği peritonit, plevrit, artrit veya erizipel benzeri döküntülerle karakterize belirli aralıklarla ataklar şeklinde tekrarlayan otozomal resesif bir hastalıktır (1,17). Klasik AAA atakları yaklaşık 3 gün sürer. Atakların sıklığı haftada bir- yılda birkaç kez aralığında değişir. Majör komplikasyon amiloidoz nedeniyle oluşan renal yetmezliktir (18).

Tanısı klinik bulgular, aile hikayesi, biyokimyasal ve genetik analiz, tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanmasıyla konulur (19). Genetik analiz yapılması AAA tanısını desteklese de kesin tanı için yeterli değildir (20).

Kolşisin tedavisi 1972'den beri AAA tedavisinde kullanılmaktadır (14). Kolşisin, kemokin ve prostanoit üretiminin modülasyonunu sağlar, nötrofil ve endotel hücre adezyon moleküllerinin inhibisyonu ile iltihabın oluşmasını engeller (21). 1-2 mg/kg dozunda oral kolşisin alımı atak oluşumunu, sıklığını, şiddetini ve süresini çoğu hastada azaltır, amiloidoz oluşumunu önleyebilir (22).

2.2. Tarihçe

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin (AAA) hastalık olarak ilk tanımlandığı zaman 1900'lü yılların başıdır. 1908'de Janeway ve Mosenthal tekrarlayıcı ateş yükseklikleri, karın ağrısı ve lökositozisi olan 16 yaşında Yahudi bir kadın olguyu 'an unusual paroxysmal peritonitis' tanımıyla dünya literatürüne duyurmuşlardır

(23). İlk tanımlanan olgudan sonra, 1945 yılında Siegal, kendisinde ve New York'ta yaşayan 10 Aşkenazi Yahudisinde aynı tablonun olduğu gözlemlemiş ve bu olguları 'benign paroksizmal peritonit' olarak yayınlamıştır (3). 1948 yılında Reimann, periyodik ateş paroksizmal peritonit sıklık nötropeni ve intermittant artraljiyle seyreden vakaları yayınlamıştır (24). 1952 yılında Mamau ve Kattan hastalığın ailesel geçiş gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Yine aynı bilim adamları tarafından AAA hastalığının amiloidoz ile ilişkisi bulunmuştur (25). 1955 yılında Heller ve Soharın yaptığı çalışmayla hastalığın bilinmeyen yönleri ortaya konulmuştur. Sohar ve arkadaşları 1967 yılında Tel-Hashomer Hastanesinde çoğu Yahudi kökenli 470 hasta üzerinde yapılan çalışmalarla FMF tanı kriterlerini oluşturmuşlardır (26,27). 1997 yılında Goldfinger ve arkadaşları tarafından MEFV geni tanımlanmıştır (5). Ülkemizde AAA hastalığının ilk bildirimi 1946 yılında A. Marmaralı tarafından 'garip bir karın ağrısı sendromu' adıyla Türk Tıp Mecmuasında yayınlanmıştır.

2.3. Epidemiyoloji

AAA neredeyse tamamen Türk, Ermeni, Arap ve Yahudilerde görülen bir hastalıktır. Dünyanın geri kalanında nadir bir hastalık olmasına rağmen Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinden, Amerika ve Avustralya'dan bildirilmiş vakalar bulunmaktadır (28,29).

Ermenistan AAA hastalığının dünyada en sık görüldüğü ülkedir, prevalansı 1/150 oranındadır. MEFV geni mutasyonu taşıyıcılığı 1/3'tür (30).

İsrailde, etnik gruba göre değişmekle birlikte AAA prevalansı 1/1000'den fazladır, tüm etnik gruplarda ortalama taşıyıcılık oranı 1/7.8'dir (31,32). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise AAA prevalansı 1/400- 1/1000 arasında değişmektedir (33). Hastalığın sık görüldüğü ülkelerin haricinde Kuzey Afrika ülkeleri, Almanya, Fransa, İtalya ve Japonya'da önemli rakamlarda vaka bildirimleri olmaktadır (34,35).

Soylemezoglu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada Türkiye'de E/K oranının popülasyonda 1/1.6 olduğunu bildirmişlerdir (37).



Resim 1. Akdeniz Ateşi Hastalığının Görüldüğü Bölgeler

Dünya haritasında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının görece sık görüldüğü yerler gösterilmiştir (Resim 1). Çemberlerin büyüklüğü bulunduğu ülkedeki AAA hastalarının oransal büyüklüğünü, oklar hastalığın muhtemel yayılım yollarını

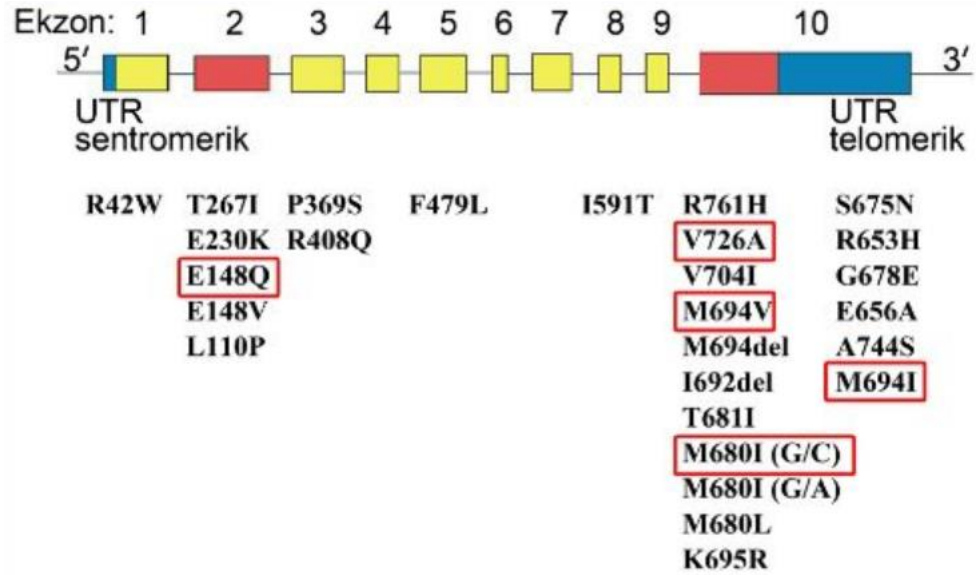
göstermektedir. Kırmızı oklar antik dünyadaki MEFV yayılım yolunu, sarı ok ipek yolunu, siyah oklar dünyadaki göç yollarını işaret etmektedir (17).

2.4. Genetik

16. kromozomda (16p13.3) yer alan MEFV genindeki mutasyonlar pyrin veya marenostrin proteinini kodlar ve 1997 yılında AAA hastalığı ile ilişkili bulunarak, çoğu hastada mendelian otozomal resesif kalıtımla geçtiği keşfedildi (3,38). Zamanla AAA ile ilişkili olan mutasyonların sayısı arttı (5). Mutasyonun ilk keşfedildiği yıllarda genetik testin tanıdaki tüm zorlukları aşabileceğine inanılsa da, ilerleyen yıllarda tek başına genetik mutasyonu olan hastalarda her zaman klinik bulgu olmadığı ve tanı kriterlerine uyan semptomatik hastaların bazılarında MEFV geni ilişkili bir mutasyon saptanmadığı görüldü (39). 2012 yılında Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) tarafından Avrupadaki romatizmal hastalığı olan çocuk ve genç erişkinlerin hastalık yönetim rejimlerini optimize etmek için bir girişim başlatıldı. Amacı, deneyimsiz hekimlere FMF hastalarını en iyi şekilde yönetmeleri için bir teşhis aracı sağlamak, MEFV gen mutasyonlarının AAA fenotipinin öngörülmesinde, mutasyonların klinik uygulamada yorumlanmasını kolaylaştırmaktı. Hastanın sahip olduğu genetik mutasyonla, klinik bulgularının karşılaştırılarak genotip-fenotip ilişkileri ortaya konmaya başlandı (40).

AAA ile ilişkili olduğu bilinen MEFV geni 16p13.3 kromozomu üzerinde bulunur, 781 aminosidi içeren proteini kodlar ve genellikle lökositlerde eksprese

olur (Şekil 1). Vakaların %80'inde mutasyonlar ekzon 10 üzerindedir. Diğer nadir alel mutasyonları ekzon 2,3, ve 5. Ekzonlarda bulunur. En sık görülen mutasyonlar M694V (%39,6), V726A (%13.9), M680I (%11.4), E148Q (%3.4) ve M694I (%2.9) dır, %28.8'inde tanımlanmış mutasyon bulunmamaktadır (7). Yapılan birçok çalışma bu 5 mutasyonun AAA hastalarının %85'inde rol oynadığını işaret etmektedir (1).



Şekil 1. 16. Kromozomdaki MEFV Geni Haritası

Yılmaz ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptıkları çalışmada en sık görülen mutasyonlar; M694V (%51,55), M680I (%9.22), E148Q (%3.55), V726A (%2.88), M694I (%0.44) olarak saptanmış ve Türk popülasyonunda AAA taşıyıcılığı %20 olarak bildirilmiştir (41). Hastalıkla ilişkili bulunan birçok sekans otoinflamatuar mutasyonların kaydedildiği veri tabanı olan Infevers’a

kaydedilmektedir. MEFV geninde saptanan bu diğer mutasyonlar çok nadir mutasyonlardır ve çoğunda hastalık fenotipi/kliniği görülmemektedir (42).

Söylemezoğlu ve arkadaşlarının 500 kişi üzerinde yaptığı bir çalışmada, Türkiye'nin yedi farklı bölgesinde yaşayan insanlardan kan örnekleri alınarak toplumdaki MEFV mutasyonu taşıyıcılığının sıklığı araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda 74 kişide MEFV mutasyonu saptanmıştır. AAA taşıyıcılık oranı %14,8 olarak saptanmıştır (43).

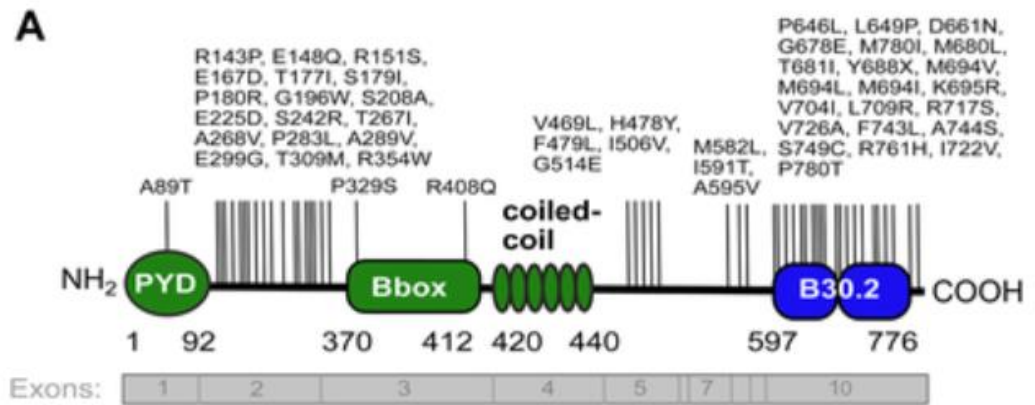
Gentotip fenotip korelasyonu yapılan çalışmalarda M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde artrit, renal amiloidoz, erizipel benzeri döküntü ve splenomegali daha sık bildirilmiş olup bu hastalarda atak sıklığının arttığı ve atak sırasında daha yüksek ateşin olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak da bu hastalarda atakları önlemek için daha yüksek doz kolşisin ihtiyacı olduğu da belirtilmektedir (44). Çekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, M694V genotipine sahip olan hastalarda, diğer genotiplere kıyasla karın ağrısı ve artrit bulgularının iki önemli klinik semptom olarak görüldüğünü, M694V ve M680I aleline sahip olan hastaların diğer genotipe sahip olanlara göre klinik semptomlarının daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (8). Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 proteinürik hastanın 12'sinde homozigot M694V mutasyonu olduğu homozigot M694V mutasyonu olan hastaların artmış amilodoz riski taşıdığı gösterilmiştir (10). E148Q alelini taşıyan hastaların ise hastalığının daha hafif seyirli olduğu belirtilmiştir (8).

2.5. Etyopatogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili son yıllarda önemli gelişmeler olmasına rağmen hastalığın etyopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan popülasyon çalışmalarına göre AAA penetransının beklenenden daha az olması, hastalığın oluşumunda ana nedenin tek başına gen mutasyonlarının olmadığını düşündürmektedir. Hastalığın patofizyolojisiyle ilgili ortaya atılan hipotezlerin başlıcaları; mutant MEFV ürünü olan pyrinin (marenostin) bozulmuş fonksiyonu, lipokortin yetersizliği, katekolaminlerin depolanma ve salıverilmesindeki dengesizlik ve C5a inhibitör proteininin yetersizliğidir.

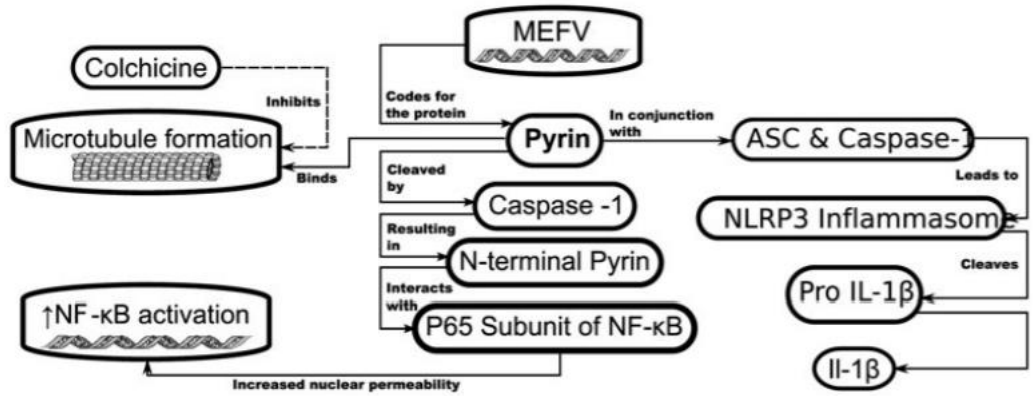
2.5.1. Bozulmuş Pyrin Sentezi

Pyrin proteini, MEVF geni tarafından kodlanır. Bu immunregülatuar protein 781 aminoasit molekülünden oluşur (Şekil 2).



Şekil 2. Pyrinin 4 ana domaininden oluşan yapısı ve tek nükleotid polimorfizm mutasyonları

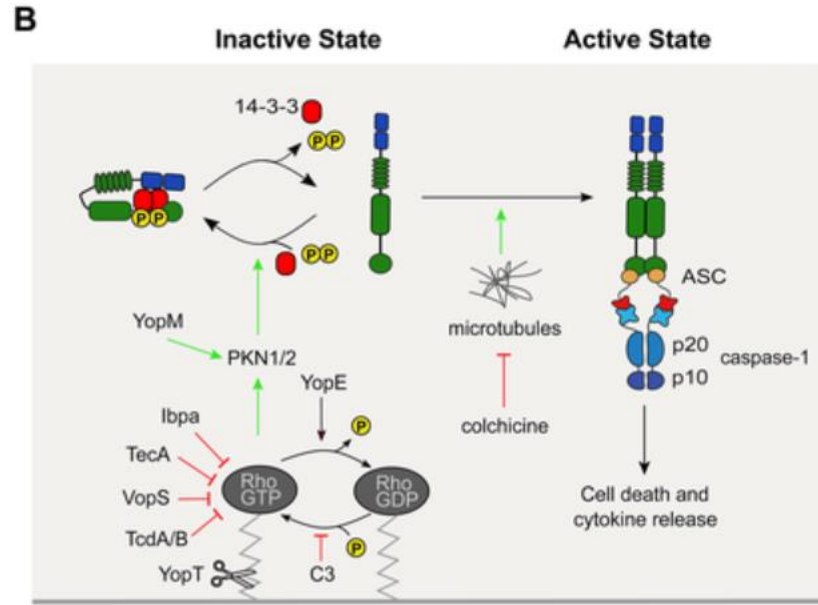
Fizyolojik rolü net olmamakla birlikte proptozisin regülasyonunda, inflamasyonda ve sitokin üretiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Pýrin genellikle nötrofiller, eozinofiller, monositler, dentritik hücreler ve fibroblastlarda exprese edilir (45,46). Birçok çalışma otoinflamasyonda rol oynayan, immun sistemi aktive eden ana faktör olarak NOD-like reseptör ailesini suçlamaktadır. Bu ailenin bir üyesi olan NLRP3 geni cryopyrin proteinini kodlar, bu protein inflammasome kompleksinin yapı taşıdır. Bu inflammasome kompleksleri pyrin domainlerini içerir (PYD)ve pyrin ile birleştğinde, kaspaz-1 bağımlı yolak aracılığıyla interlökin 1 β (IL-1 β) yi aktiveleştirerek inflamasyonun devam etmesini sağlar (şekil 3,5). NLPR3 inflamazomunun aktivasyonunun toplumda sık görülen diyabet, Alzheimer vb. hastalıklar kadar AAA ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (47).



Şekil 3. Pýrin proteininin FMF hastalığındaki rolü.

Pýrin proteininin FMF etyopatogenezinde birden çok rolü olduğu düşünülmektedir.

1. Pyrinin, aktif yapısına dönüşebilmesi ve formasyonunu devam ettirebilmesi için mikrotübüllerle etkileşimi gereklidir (şekil 4). Mikrotübüller aracılığıyla pyrinin aktif haline dönüşmesi, mikrotübül oluşumunu engelleyen kolşisinin etki mekanizmasını göstermektedir.

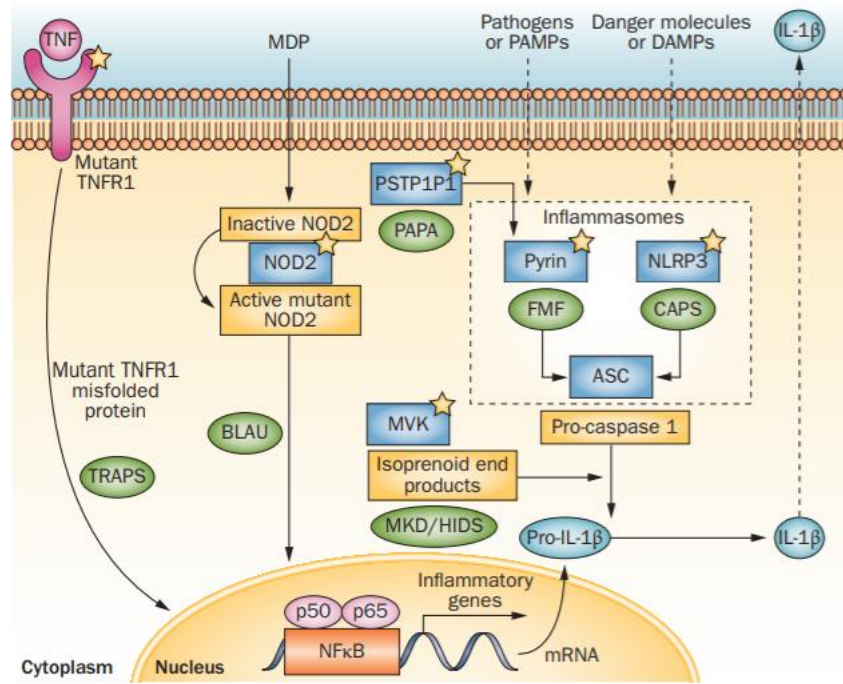


Şekil 4. Pyrinin inaktif formdan aktif forma dönüşümü

2. Pyrin NF- κ B'yi aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu 3 farklı yolak üzerinden artırır (şekil 3):
 - a. Caspaz-1 aracılığıyla yıkılan pyrinin N-terminal parçası NF- κ B'nin alt ünitesi olan p65 ile etkileşime girer.
 - b. N-terminal parça ve p65 subüniti birleştiğinde, tek başına p65'e oranla nükleer geçirgenlikte artışa sebep olur.

c. N-terminal pyrinin I κ B- α ile etkileşiminden, I κ B- α 'da kalpain-aracılı bozulma gerçekleşir, böylece NF- κ B aktive edilir.

3. Pyrin, inflammasome adaptör protein-ASC (apoptozis ilişkili speck-like protein ile kaspaz-güçlendirici domain (CARD)) ile etkileşir, inflammasome kompleksi ilk olarak Pro-IL-1 β 'ya daha sonra olgun proinflamatuvar peptit olan IL-1 β 'ya dönüşür (47) (şekil 5).



Şekil 5. Temel monogenik otoinflamatuvar sendromların patogenezi.

Bu mekanizmalarla FMF hastalarında IL-1 β 'nın artışıyla proinflamatuvar sitokinlerin; tümör nekrozis faktör (TNF- α), IL-6, IL-8 ve IL-2R seviyeleri atak döneminde önemli derecede artar (36).

2.5.2. Diğer Hipotezler

Kolşisinin keşfinden sonra araştırmacılar hastalığın patogenezeine, özellikle lökosit fonksiyonlarına yöneldiler. Bar-Eli ve arkadaşları 1981 yılında, ateşli ataklar sırasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesinin arttığı, kolşisin tedavisi almakta olanlarda bu kemotaktik aktivitenin normalin altında olduğunu bulmuşlardır (48).

Reimann ve arkadaşları 1970’de yaptıkları bir çalışmada C1 esteraz inhibitörü seviyesinin azlığı veya tamamen eksikliğinin patogeneze rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. İnhibitör ve kompleman aktivitesinin özellikle hastalığın atak döneminde azaldığını gösterdiler (49).

Yapılan diğer çalışmalarda hasta bireylerde supresör aktivitenin azaldığı kaydedilmiştir (50,51). Matzner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1984), sinoviyal sıvıdaki kemotaktik inhibitör aktivitesinin AAA hastalarında azaldığı bulunmuş ve bu inhibitör eksikliğinin inflamatuvar cevabın yetersiz supresyonunun sonucunda C5a (sinoviyal sıvıdaki majör inflamatuvar medyatör) salınımına neden olduğu düşünülmüştür. Bunun sonucunda başarısız inflamatuvar cevap oluşmasıyla tipik ailevi Akdeniz ateşi atakların oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (52).

İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda rezerfinin AAA ataklarını baskıladığı bildirilmiştir (53). 1984’de Barakat ve arkadaşları endojen katekoleminlerin patogenezeindeki rolünü araştırmışlardır. Yaptıkları demonstratif çalışmada metaraminol infüzyonunun hastalarda AAA benzeri atakları tetiklediği, metaraminol infüzyonundan önce kolşisinle tedavi edilen hastalarda benzer

atakların önleendiği gözlenmiştir. Ailevi akdeniz ateşi hastalığının, katekolaminin metabolik yolağında genetik bir enzimatik hata sonucunda oluştuğu hipotezi öne sürülmüştür (54).

Yine yapılan çalışmalarda fiziksel ve emosyonel stres, menstürasyon, enfeksiyonların ve yüksek yağlı diyetin ataklarda rolü olduğu öne sürülmüştür (51).

2.6. Klinik Tablo

2.6.1. Yaygın Görülen Belirtiler

Ailevi Akdeniz Ateşi tipik olarak ateşi eşlik ettiği karın ağrısı göğüs ağrısı ve eklem ağrısının olduğu akut epizotlarla seyredir. Akut inflamasyon genellikle periton, plevra ve eklemleri etkiler, fakat hastaların yakınmaları deriden skrotuma kadar vücudun her bölgesinde olabilir. Ataklar genel olarak 12-72 saat sürer, artralji veya artrit bulguları varsa daha uzun sürer. Ataklar arasında hastalar kendilerini tamamen iyi hissederler. Aynı hastada görülen bulgular değişken olabilir, kişinin her atağında aynı klinik tablo görülmeyebilir, aynı aile bireyleri arasında dahi semptomlarda kişisel farklılıklar olabilir (54).

Hastalık ilk kez çocukluk veya genç erişkinlik yaşlarında ortaya çıkar. Hastaların %75'inde yaşamın ilk 10 yılında ilk atak olur. İkinci dekatın sonuna kadar %90 hastada ataklar başlamış olur (55).

Bazı hastalar prodromal bir dönem tarif ederler veya atağın yaklaştığını gösteren bazı uyarıcı semptomlar tanımlarlar. Yaklaşık %50 hastada, semptomlar

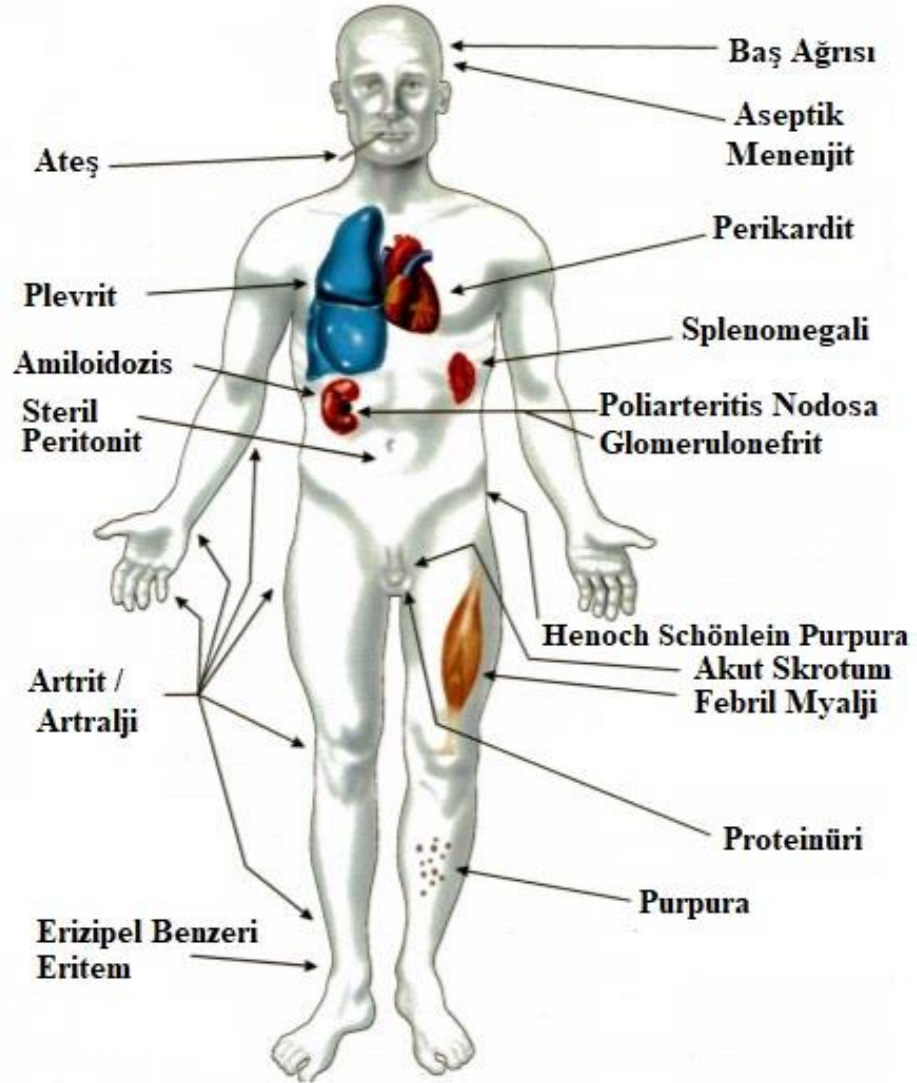
başlamadan 1-2 gün önce prodromal dönemde bazı belirtiler görülür (56). Bunlar anksiyete veya depresyon gibi nöropsikiyatrik veya titreme, ağrı olacak bölgede ısı artışı hissetme gibi fiziksel bulgular olabilir.

Ailesel Akdeniz ateşinin iki farklı fenotipi tanımlanmıştır. Sıklıkla çocukluk veya adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizotları, fenotip I olarak adlandırılırken, kendini başlıca nefropati ile gösteren AA amiloidoz tablosu ise fenotip II olarak bilinir (55).

Klinik bulguların dağılımına bakıldığında, Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır (54). Soylemezoglu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %92.3 hastada en sık görülen semptom karın ağrısı, ikinci sıklıkta %90 oranında ateş görülmüştür. Daha az görülen semptomlar artrit (%43.7), göğüs ağrısı (%19.4), erizipel- benzeri eritem (%7.2), uzamış ateşli myalji (%1.4), uzamış artrit (%0.9)'dir (10).

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Belirti ve Bulgular



Şekil 6. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin klinik bulgu spektrumu.

İllustrasyon erkek anatomisi üzerinde gösterilse de akut skrotum haricindeki bulgular kadın ve erkeklerde ortak bulunur. AAA hastalığında şekil 6'de görülen genel klinik bulguların sıklığı, en az 1 adet tespit edilen MEFV mutasyonu olan 47 Amerikalı hastada yapılan kohort çalışması sonucunda oluşturulmuştur.

Hastalık nadiren kronik bulgularla seyreder, fibrozis ile sonuçlanan peritonit ve özellikle dizleri ve kalçayı etkileyen kronik destrüktif artrittir (57). AAA'nın en ciddi komplikasyonu, amiloidin böbreklerde depolanması ve son dönem böbrek hastalığına ilerleyip böbrek yetmezliğine yol açmasıdır (1).

2.6.2. Ateş

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ateş klasik olarak 38°C ve üzerinde olur ve 2-3 içinde düşer. Çocukluk döneminde tekrarlayan ateş AAA hastalığının tek bulgusu olabilir (59).

Ataklar arasında ateş 38-40 °C arasında olur atak boyunca yüksek kalır, hatta ateşli dönemlerde ateşli konvülsiyon dahi görülebilir. Ancak hafif ataklarda ateş daha düşük görülebilmektedir. Bazı hastalarda ateş subfebril seyrettiğinden gözden kaçabilir. Aynı hastanın bazı ataklarında yüksek bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Ateş ile hastane başvurularında genellikle viral farenjit veya tonsilit teşhisi konularak tedavi verilebilir. Yapılan çalışmalarda ateş sıklığının düşük saptanması yanlış tanı nedeniyle olabilir. Ayrıca kolşisin başlanan hastalarda atakların ateş komponenti olmayabilir (1).

2.6.3. Peritonit

Hasta bireylerin %90'ında ani başlangıçlı ateş ve tüm abdomende yaygın veya lokalize karın ağrısı olur. Fizik muayenede abdominal kaslarda rijidite,

rebound hassasiyet, abdominal distansiyon ve barsak peristaltizminin kaybı görülür. Direk grafide küçük hava sıvı seviyeleri görülebilir. Barsak peristaltizminin yavaşlamasıyla sıklıkla kabızlık ortaya çıkar. Genellikle akut karın teşhisiyle laparotomi yapılır, fakat AAA hastalığına bağlı karın ağrısında belirti ve bulgular sekelsiz 24-48 saat içerisinde düzelir (59). Karın ağrısına yaklaşımda birçok ayırıcı tanı olmasına karşın, hastaların ilk ataklarının 20'li yaşlardan önce olması nedeniyle genellikle akut apandisit tanısına yönelilmiş ve hastalara gereksiz apendektomi yapılmıştır. Apendektomi sonrasında tekrarlayan karın ağrısı atağında hastaların tanı alma olanağı olmuştur. Yine ayırıcı tanıda kadınlarda; endometriyozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve ovaryan kistlerin ekartasyonu için jinekolojik muayene gereklidir. Periyodik tekrarlayıcı karın ağrısı ataklarının olması akla AAA tanısını getirebilir fakat yine de tanı koymak güçtür. Porfiria, hereditör anjioödem, pankreatit gibi epizodik karın ağrısıyla prezente olan hastalıklardan ayrımının yapılması gerekir (58).

2.6.4. Eklem Tutulumları

Hastaların %75'inde görülür, ani başlangıçlıdır, minör travma veya artmış eforla tetiklenmiş olabilir. Artrit ataklarının 3 farklı karakteristik özelliği vardır. 1. İlk 24 saatte yüksek ateşle seyreder, 2. Bacağın büyük eklemlerinde (diz, ayak bileği veya kalça) ortaya çıkar ve 3. 24-48 saat içinde pik yaptıktan sonra belirti ve bulgular kademeli olarak azalır, sekel bırakmadan iyileşir. Sıklıkla steril sinoviyal efüzyon vardır. Ataklar genellikle kalça veya dizdedir fakat ayak bileği, omuz,

temporomandibuler eklem veya sternoklavikuler eklemden görülebilir. Etkilenen eklem şiş ve ağrılıdır. Tekrarlayan artritler AAA'nın tek bulgusu olabilir, doğru tanı genişletilmiş laboratuvar ve radyolojik araştırmalarla diğer tanıları ekarte edilerek konulur. Ataklar birkaç hafta ile aylar arasında kendiliğinden yatıştır; ekleme ciddi hasar verebilir, kalıcı deformiteye neden olabilir (61).

Akut artrit atakların küçük bir kısmında efüzyon aylar boyunca devam eder. Uzamış artrit olarak değerlendirilen bu durum kolşisin kullanımında nadirdir (61).

AAA hastalığındaki gibi monoartiküler epizotlarla seyreden, aralıklı eklem ağrısı nedenlerinin listesi uzundur. Lokalize artritlerden yapılan eklem içi aspirasyon ve kültürler kristal depo hastalıklarını ve enfeksiyonları dışlamak için önemlidir. Yaygın artraljide geniş spektrumda romatolojik hastalıklar ayırıcı tanı içersine girer. Eklem ağrısı sıklığı çocuklarda fazladır bu nedenle sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artritleri tanıda düşünmek gerekir (58).

2.6.5. Plörezi

AAA hastalarının yaklaşık %45'inde plevrada inflamasyon görülür, ani başlangıçlıdır tek taraflı ateşli plevrit şeklinde olur ve 48 saat içerisinde geriler. Direk grafide kostofrenik açıda minimal plevral efüzyon ve atelektazi görülebilir. Tek başına bir bulgu olarak AAA hastalığında görülmesi nadirdir (60). Yahudi, Arap ve Türk hastalarda görülme oranı %50'dir (63).

2.6.6. Perikardit

Perikardit ise nadiren oluşur, yapılan çalışmalarda %0.5'inde bildirilmiştir (80). Retrosternal ağrıyla karakterizedir. Elektrokardiyogramda ST segment elevasyonu görülür, direk grafide kardiyak silüet değerlendirilir, kardiyotorasik oran artışı kalp yetmezliği gelişen hastalarda olabilir. Kesin tanı için yapılan ekokardiyografide perikardiyal efüzyon gösterilebilir (66, 67).

Non-üremik perikardit ve kardiyak tamponad bildirilen vakalar mevcuttur (72,73).

2.6.7. Erizipel-Benzeri Eritem

Erizipel-benzeri eritem AAA hastalığının en karakteristik kutanöz lezyonu olarak bilinir. AAA hastalığında sıklığı %3 ile %46 aralığında bildirilmiştir (63, 64). Eritem olarak adlandırılan derideki ödemli, sıcak lezyonlardır, 10-15 cm çapındaki bölgede ısı artışı görülür, genellikle ayak bileğinin altında, bacağın ön kısmında veya ayak dorsumunda (tek taraflı veya bilateral) ortaya çıkar (58). Enfeksiyöz erizipel veya selülit ile karıştırılabilir (78).

Ateşli bir epizodun, artrit gibi bir bulgunun ardından ya da bu bulgularla birlikte eş zamanlı ortaya çıkabilir. Bu lezyonlar 1-2 gün içerisinde geriler, elevasyon ve soğuk uygulamayla ağrı ve inflamasyonu azaltır (65).

2.6.8. Nadir Görülen Semptomlar

AAA hastalarının küçük bir yüzdesi akut skrotal inflamasyon geliştirir, genellikle tek taraflıdır ve prepubertal erkeklerde hastalığın ilk bulgusu olabilir (68). Bu vakalarda yaklaşık 12 saatte giderek artan ağrı, ateş, skrotal şişme ve ödem oluşur. Bu bulgularla torsiyon ile karışabilir, ayrımında Doppler USG'den faydalanılır. Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strongüstasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir (81,82).

%20'den fazla hasta myaljiden şikayetçidir. Myalji 2 formda ele alınır; hafif tipinde, 2 günden az süren kas ağrısı vardır ve genellikle akşamları ortaya çıkar. Etkilenen hastalarda fiziksel aktivite ile alt ekstremité ağrısı artar, NSAII ilaçlar ve dinlenme ile geriler. Diğer form uzamış febril miyaljidir, daha nadir görülür, 1 aydan uzun süren ateşle beraber kas ağrısı karın ağrısı artrit, diyare ve purpura eşlik eder. Kortikosteroid tedavisine dramatik yanıt verirler (69). ??

Hastalar sıklıkla atakları sırasında baş ağrısından şikayetçi olurlar. Serebral spinal sıvıda protein ve lökosit artışına bağlı meningeal irritasyon vakaları mevcuttur. Ayrıca febril konvülsiyon ve elektroensefalogram anormallikleri rapor edilmiştir (70,71).

AAA hastalarında genel popülasyona göre vaskülitik hastalıklar daha sık görülür. Henoch-Schönlein purpura (HSP), FMF hastalarının %5-7'sinde görülürken, karın ağrısı ve ateşle bulgu veren poliarteritis nodosa (PAN), AAA hastalarının %1'inden az görülür fakat genel popülasyona göre görülme sıklığı artmıştır (74,75).

Ayrıca AAA hastalığında epizodik dağınık purpurik lezyonlar yüz, gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkabilir, sıklıkla çocuklarda görülür. Diğer dermatolojik lezyonlar arasında ürtiker, subkütan nodüller, anjionörotik ödem sayılabilir (78).

Tedavi edilmemiş hastalarda, özellikle çok sayıda atak geçiren veya amiloidozu olan AAA hastalarında infertil olma oranı artmıştır (76).

Tekrarlayan peritoniti olan AAA li 2 hastada malign peritoneal mezotelyoma tanısı konulması AAA ve malign peritoneal mezotelyoma arasında olası bir ilişki olduğu, lokal inflamasyonun aynı bölgede kansere yol açabileceği düşünülmüştür (77).

2.6.9. Amiloidozis

Ailevi Akdeniz Ateşinin en tehlikeli bulgusu amiloid A proteininin depolanmasıdır. Bu protein serum amiloid A (SAA)'nın yıkım ürünüdür ve karaciğerde akut faz reaktanı olarak sentezlenir. Bu proteinin depolanması kalıcıdır, ağır proteinüri nefrotik sendroma sebep olur ve progresif nefropati son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Diyaliz ve/veya renal transplantasyonla sonuçlanır. Amiloid depozitler böbrek, adrenal bezler, barsak, dalak, karaciğer, akciğer, tiroid, kalp, mide ve testis gibi organlarda bulunabilir. Barsaklarda ve adrenal bezdeki birikimi intestinal malabsorbsiyon ve adrenal yetmezliğe sebep olabilir. Amiloidozun en sık tuttuğu organ böbreklerdir, bundan dolayı AAA hastalarında sürekli proteinürinin varlığı amiloidoz gelişimini akla getirmelidir, fakat proteinüri miktarı ile amiloid birikiminin arasında bir korelasyon yoktur.

Amiloidozisin diğerk formlarında görülen nefropati ve artropati AAA amiloidozisinde görülmez (90).

AAA ataklarının başlangıç yaşı düştükçe amiloidozis görülme oranı artar. AAA ilişkili bulgular olan göğüs ağrısı artrit ve erizipel benzeri eritem, amiloidozisli hastalarda daha sık görülür. Hastalığın başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki sürenin artması amiloidozis gelişme riskini artırır (84). AAA hastaları arasındaki amiloidozis prevalansının atak sıklığı, süresi ve şiddetiyle ilişkili olmadığı düşünülmektedir (89). Amiloidozis geliştiren hastaların, fenotip 2 olarak tanımlanan, ateş ve inflamasyonun olduğu ilk ataktan önce amiloid nefropati geliştiren hastalardan oluştuğu gözlemlenmiştir.

Amiloidoz prevalansı etnik yapı, genotip ve cinsiyete göre farklılık gösterir. AA tipi amiloidozis genellikle tedavi edilmemiş kişilerde, özellikle Kuzey Afrika orijinli Yahudilerde (%75) görülür (83). Türk AAA hastalarında amiloidoz sıklığının %7-%13 arasında olduğu bildirilmiştir (85). En sık MEFV gen mutasyonlarından olan V726A ve M694V mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoz ve ciddi artrit bulgularının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (86). Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 proteinürik hastanın 12'sinde homozigot M694V mutasyonu olduğu homozigot M694V mutasyonu olan hastaların artmış amiloidoz riski taşıdığı gösterilmiştir (10). Ailede amiloidoz öyküsünün bulunması amiloidoz gelişme riskini 6 kat artırır (87,88).

Tüm vücudu etkileyebilen bir protein olan amiloid ayrıca gastrointestinal sistem, adrenal glandlar, dalak, karaciğer, mide, tiroid bezi, kalp ve akciğer gibi çok çeşitli organları tutabilmektedir (64,79).

Ailevi Akdeniz Ateşli hastalarda ayrıca IgM nefropatisi, IgA nefropatisi, fokal ve difüz glomerulonefrit, mezenjial proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen glomerulonefrit gelişimi de bildirilmiştir (91).

2.7. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Tanı Kriterleri

AAA için oluşturulan ilk tanı kriteri 1967’de Sohar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (64).

- Çeşitli aralıklarla tekrarlayan kısa süreli ateş, ataklar
- Ateşe eşlik eden karın, göğüs, eklem ağrısı ve deri lezyonu
- İn-vivo ya da postmortem bu tabloyu açıklayacak başka bir tablonun yokluğu
- Sistemik heredofamilial amiloidoz kliniği ve serumda Amiloid A protein varlığı
- Otozomal resesif kalıtım belirtileri
- Akdeniz ülkelerinden, özellikle Sefardik Yahudi ve Ermeni halkından olma

Sohar ve ekibi 1997 yılında Tel Hashomer hastanesinde izlenen hastalardan yapılan çalışma sonucunda daha kapsamlı ve tanımlayıcı tanı kriterleri oluşturmuşlardır. Bu kriterlere hastane ile aynı adı taşıyan Tel-Hashomer tanı kriterleri adı verilmiştir (92).

2.7.1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Majör kriterler:

- Poliserozit ile birlikte ortaya çıkan ve tekrarlayan ateş atakları
- Başka bir nedeni bulunamayan AA tipi amiloidoz
- Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler:

- Tekrarlayan ateşli ataklar
- Erizipel benzeri cilt döküntüsü
- Birinci derecede akrabasında FMF varlığı

2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter varlığı kesin tanı, 1 majör + 1 minör kriter varlığı ise olası tanı koydurur.

Livneh ve arkadaşları aynı yıl Tel-Hashomer kriterlerini revize ederek yeni bir kriter tanımlamışlardır. Klinik özelliklerde farklılık olmamakla beraber tanı kriterlerinden amiloidoz çıkarılmıştır (93).

2.7.2. Livneh Tanı Kriterleri

Tablo 1. Livneh Kriterleri (Livneh ve arkadaşları, 1997)

Majör Kriterler
Tipik atak
1. Peritonit
2. Plevrit (unilateral ve perikardit)
3. Monoartrit (Kalça, diz, AB)
4. Ateş
Minör Kriterler
Aşağıdaki 1-3'üncü kriterlerden bir veya fazlasının atipik atağı
1. Karın ağrısı
2. Göğüs ağrısı
3. Eklem tutulumu
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5. Kolşisine yanıt olması
Destek Kriterleri
1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik gruptan olmak
3. Şikayetlerin başladığında 20 yaşında küçük olmak
4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arasının semptomsuz olması
7. Geçici inflamatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi.
8. Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı
9. Sonuçsuz laparotomi girişimi veya beyaz apendiksın alınması
10. Ebeveynlerin akraba olması

Kesin tanı:

- 1 majör kriter veya,
- En az 2 minör kriter veya,
- 1 minör 5 destekleyici kriter veya,
- 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesi

Tel Hashomer ve Livneh kriterleri (tablo 1) erişkin hastalar için tanımlanmış olup çocuk olgularda atakların daha kısa sürmesi, göğüs ağrısının her zaman tek

tarafli olmaması, ateş sıklığının daha düşük olması ya da izole ateş şikayetinin olması gibi bazı klinik özelliklerin erişkinlerden farklı seyretmesi hekimleri çocuklar için kullanılabilecek yeni tanı kriterleri oluşturmaya yönlendirmiştir. 2009 yılında Türk ve Fransız hastalar üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda Yalçinkaya ve arkadaşları Türk FMF Pediatrik kriterlerini (tablo 2) tanımlamışlardır. Bu kriterin sensitivitesi %86,5 spesivitesi %93,5 olarak bildirilmiştir (94).

2.7.3. Türk Pediatrik FMF Kriteri

Tablo 2. Türk FMF Pediatrik Kriterleri Yalçinkaya ve Ark. 2009

Kriter	Tanımlama
Ateş	Aksiler >38° C, 6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	6–72 saat boyunca, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede AAA öyküsü	

Kondi ve arkadaşlarının Fransız çocuk hastalar üzerinde yaptığı çalışmada Tel Hashomer kriterleri ve Türk pediatrik kriterleri 100 AAA hastası ve kontrol grubu olarak 40 hasta (tekrarlayan ateş, nedeni bilinmeyen ateş, farenjit, adenit tanılarıyla izlenen) üzerinde karşılaştırılmış. Tel Hashomer kriterlerinde sensitivite %99 spesifite %45 bulunurken; Yalçinkaya kriterlerinde sensitivite %100 spesifite

%50 bulunmuştur. Yalçınkaya kriterlerinden hastada en az 3 tanesinin bulunma şartı konulduğunda sensitivitenin %77, spesifitenin %95 olduğu gözlenmiştir. Bu tanı kriterlerinin kolay uygulanabilir olması ve yanlış tanıları önlemesi nedeniyle kullanımının yaygınlaştırılması önerilmiştir. Ayrıca bu tanı kriterleri ile tek allel pozitifliği olan heterozigot hastalara tanı konulmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (95).

2.7.4. Genetik Mutasyonların Tanıda Kullanımı

AAA hastalığı için ilk yıllardaki gen çalışmaları, tanıdaki probleminin genetik tarama yapılarak basitçe çözülmesi için bir yol olarak görülmüştür. Tanımlanan çok sayıdaki mutasyona rağmen çoğu merkezde tüm mutasyonların bakılamaması, AAA hastalığının penetransının düşüklüğü (AAA semptomları olmayan sağlıklı kişilerde saptanan homozigot mutasyonlar ve serbest toplumda taşıyıcılık oranının yüksek olması) ve değişken ekspresyonu (klinik olarak AAA tanısı alan hastaların %15-%20 kadarında tek mutasyon bulunmakta), etyolojide suçlanan düzenleyici genlerin olması, genetik tetkiklerin tek başına kesin tanı koymada ve AAA hastalığını ekarte etmede kullanılmasını engellemektedir (97). Bunların sonucunda genetik test endikasyonunda zorluklar, profilaksi ve tedavide şüpheler oluşmuştur. 2015 yılında yayınlanan çok merkezli kanıta dayalı öneri klavuzunda genetik test önerileri oluşturulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Çok merkezli kanıta dayalı öneri kılavuzunun FMF tanı aşamasında genetik testin kullanım önerileri (2015)

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında genetik tanı kullanım önerileri	Kanıt derecesi
1. FMF hastalığı klinik bir tanıdır, genetik testle tanı dışlanamaz fakat desteklenebilir	B
2. Homozigot M694V mutasyonu olan hastaların ağır fenotipik özelliklerle hastalığı geliştirme riski yüksektir	B
3. Homozigot veya kompaund heterozigot allel taşıyan FMF hastalarından özellikle M694V mutasyonu olan veya ekson 10 üzerinde 680-694 pozisyonunda mutasyon varlığında, şiddetli hastalık geliştirme riski dikkate alınmalıdır	B
4. E148Q varyantı, sık olması, patojenik öneminin bilinmemesi nedeniyle FMF teşhisini desteklemez	B
5. Homozigot M694V mutasyonu erken başlangıçlı hastalık için risktir	C
6. Semptom tariflemeyen, homozigot M694V mutasyonu saptanan hastalar tedavi başlanması açısından yakından izlenmelidir	A
7. Semptomu olmayan iki patojenik FMF mutasyonu olan kişilerde, AA amiloidozis risk faktörleri varlığında (yaşanılan bölge, aile hikayesi, inflamatuvar markerların kalıcı yüksekliği, özellikle SAA yüksekliği) tedavi başlanmalı ve hastalar yakın takibe alınmalıdır	B
8. Romatoloji uzmanı konsültasyonu, genetik test endikasyonu ve genetik testin yorumlanmasında ve tanı konulmasında yardımcı olabilir	C

Tanıyı desteklemede genetiğin rolü kritiktir, fakat asla klinik tanının yerine geçmemelidir. Uzmanlar bunu temel alarak genetik testin endikasyonları ve sınırlarının farkında olmalıdırlar ve sonuçları nasıl yorumlayacaklarını bilmelidirler (98).

2.7.5. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Ağırlık Skorlaması

Günümüzde hastalık değerlendirmesinde AAA ağırlık skoru kullanılmaktadır. İlk skorlama 1998 yılında Pras ve arkadaşları tarafından yapılmış, 2005 yılında Mor ve arkadaşları Pras ağırlık skorlamasına alternatif 2 adet istatistiksel olarak oluşturulmuş AAA ağırlık skoru (FSS-1/FSS-2) önerisinde bulunmuşlardır fakat her iki skorlama sistemi de erişkin hastalara yönelik geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi daha sonra çocuklar için modifiye edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Modifiye Pras Hastalık Ağırlık Skorlaması

1. Başlangıç yaşı	5. Amiloidoz
<6 yaş : 4 puan	Varsa: 3 puan
6-10 yaş arası: 3 puan	6. Atakları kontrol eden kolşisin dozu
>10 yaş: 2 puan	Uygun dozdan* düşük doz: 0 puan
2. Atak sıklığı	Uygun doz: 1 puan
Ayda ikiden fazla atak: 3 puan	Uygun dozdan yüksek doz: 2 puan
Ayda 1-2 atak: 2 puan	
Ayda bir ataktan az: 1 puan	
3. Eklem tutulumu	
Uzamış artrit: 3 puan	
Akut eklem tutulumu: 2 puan	
4. Erizipel benzeri eritem	
Varsa: 2 puan	

*Uygun doz; <5 yaş için 0,5 mg/gün
5-10 yaş için 1 mg/gün
>10 yaş için 1,5 mg/gün

Kalkan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pediatrik hasta serilerinde bu skorlama sistemlerinin tutarlılığını değerlendirmiştir ve bu iki skorlama sistemlerine göre istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. Bu pediatrik AAA hastaları için yeni set kriterleri oluşturulmasının önünü açmıştır (99). Klinisyenler ve araştırmacılardan oluşan uluslararası uzman panelinde AAA hastaları için, otoinflamatuar hastalıkların yönetiminde hastalık şiddetini düzgün bir şekilde ölçmek ve kaydetmek, tedavinin şiddetini belirlemek amacıyla herkesin ortak kullanabileceği yeni bir uluslararası ağırlık skorlaması geliştirilmiştir (Tablo 5). 2016 yılında Demirkaya ve arkadaşları tarafından Mor, Pras ağırlık skorlamaları ve

yeni oluşturulan uluslararası ağırlık skorlaması karşılaştırıldığında yeni ağırlık skorlamasının yüksek sensitivite ve spesifitesinin olduğu gösterilmiştir (100).

Tablo 5. Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları için Uluslararası Hastalık Ağırlık Skoru

Kriterler	Puan
1. Kronik sekel varlığı (amiloidozis, büyüme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2. Organ disfonksiyonu (FMF ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	1
3. Organ yetmezliği (kardiyak, renal, vs, FMF hastalığına sekonder)	1
4a*. Atak sıklığı (ayda ortalama 1 veya 2 atak sayısı)	1
4b*. Atak sıklığı (ayda ortalama 2 den fazla atak olması)	2
5. Akut faz reaktanlarında artış (CRP, SAA, ESH, fibrinojenden herhangi biri) atak olmadığı dönemde veya son ataktan 2 hafta sonra (bir ayda en az iki kez)	1
6. Akut atak sırasında ikiden fazla tutulumun olması (perikardit, plevrit, peritonit, sinovit, testis tutulumu, miyalji, erizipel benzeri eritem)	1
7. Hastalık süresince ikiden fazla farklı tipte atak geçirmiş olmak (perikardit, plevrit, peritonit, sinovit, testis tutulumu, miyalji, erizipel benzeri eritem)	1
8. Atak süresi (72 saatten uzun süren yılda en az 3 atak)	1
9. Eforla bacak ağrısı (uzun süre ayakta kalma ve/veya egzersiz sonrası, diğer nedenler dışlandıktan sonra)	1
Toplam puan	10
Ağır hastalık ≥ 6 , orta hastalık 3-5, hafif hastalık ≤ 2 . *4a/4b kriterlerine tanımlamaya göre 0 veya 1 veya 2 puan verilebilir	

2014 yılında delphi konsensusunda kolşisin tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmak üzere FMF50 kriterleri geliştirilmiştir. Son

konsensus konferansında hastalığın değerlendirilmesi için gereksinimler şöyle tanımlanmıştır:

- Tedaviye uygunluk belirlenmeli
- Tedavinin etkinliği 3-6 ay sonra değerlendirilmeli
- Kolşisin dozu yetişkinler için 2 mg/gün çocuklar için yaşına ve ağırlığına uygun maksimum dozda olmalı
- Hasta kendisine uygun dozu tolere edemeyip yan etki geliştirirse, tedavide intolerans olarak kabul edilmeli

Konsensusda tedavi sonucunu değerlendirmek için 7 kriter yayınlandı ve yapılan çalışmalar sonucunda 6 kriter Ailevi Akdeniz Ateşinde tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılmasında karar kıldı. İlk tanımlanan kriterlerde yer alan ‘eforla olan artralji, miyalji ve bacak ağrısının tedaviyle % değişimi’ maddesi tedaviye zayıf cevap verdiği, tedaviye dirençli görüldüğü için kriterlerden kaldırıldı. 6 kriterin 5’inde %50 düzelme olması ve herhangi birinde kötüleşme olmaması tedaviye yeterli cevap olarak tanımlandı (101).

2.7.6. FMF50 Skoru

1. Atak sıklığında % değişim
2. Atak süresinde % deęişim
3. Hastanın global hastalık değerlendirme ölçeği (VAS)
4. Hekimin global hastalık değerlendirme ölçeęi (VAS)
5. Artrit ataklarında % değişim
6. Akut faz yanıtlarında % değişim

(son ataktan en az 2 hafta sonra)

Bu skor doktorların hastalık üzerine geniş bir deneyime sahip olmasını ve standart tedaviye dirençli olan hastaların makul bir şekilde toplanabilmesine olanak sağlamıştır. Skorlama yüksek spesifiteye sahip olup tedaviye duyarlı ve duyarlı olmayan hastaları ayırarak tehlikeli bir komplikasyon olan amiloidozis riski olan hastaları saptamayı kolaylaştırmıştır. Dezavantajı düşük sensitiviteye sahip olmasıdır, fakat bu kabul edilebilir ve ana amacı tedaviye yeterli cevap olduğunu görmektir (101).

2.8. Ayırıcı Tanı

İlk kez atak geçiren bir hastaya AAA tanısı koymadan önce bazı hastalıklar ekarte edilmelidir. AAA düşünölen hastalarda özellikle ateş ataklarının maligniteler, karın ağrısının akut batın nedeni olan durumlar, eklem şikayetlerinin septik artrit, akut romatizmal ateş, göğüs ağrısının pnömoni ve pulmoner emboli ve testis tutulumunun testis torsiyonu ayırıcı tanısı açısından

değerlendirilmesi hayati öneme sahiptir (102). Ayırıcı tanı yapılması gereken hastalıklar Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. AAA Hastalarında Semptomlara Göre Ayırıcı Tanı

Ateş + karın ağrılı ataklar	Ateşsiz karın ağrılı ataklar
Piyelonefrit İdrar yolu infeksiyonları Kolesistit Pelvik inflamatuvar hastalık Pankreatit Behçet Hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları Hiper IgD sendromu Kronik divertikülit/ apandisit	Nefrolitiazis Kolelitiazis Peptik ülser Ovulasyon/ menstruasyon Orak hücreli anemi Abdominal epilepsi Herediter anjioödem Porfiri Abdominal anjina
Sadece ateşli ataklar	Göğüs ağrısı atakları
PFAPA HIDS Crohn hastalığı Alerjik reaksiyon Siklik nötropeni Lenfoma Malarya	İnfeksiyöz plöroperikardit Otoimmün plöroperikardit Rekürren benign perikardit Rekürren pulmoner emboli Plöropnömoni
Eklem atakları	Skrotal ataklar
Behçet hastalığı Reiter sendromu Spondiloartropati Sarkoidoz Juvenil idiyopatik artrit	Gut Menisküs yırtığı Septik artrit Romatizmal ateş Testis torsiyonu Epididimit Orşit Behçet hastalığı

Tekrarlayan ateş sendromlarından günümüze kadar dokuz otoinflamatuvar hastalık genlerle aydınlatılmıştır. Bunlar AAA, kronik infantil nörolojik, kutanöz ve artiküler sendrom (diğer adıyla neonatal-başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık), ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS, ailesel soğuk ürtiker olarak da bilinir), Muckle-Wells sendrom (MWS), Blau sendromu, Crohn hastalığı (CD), TRAPS, HIDS ve pirojenik

steril artrit, pyoderma gangrenozum ve akne (PAPA). Bunlardan kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom/ neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık, MWS ve FCAS, CAPS spektrumu içinde yer alırlar. CAPS, cryoprin proteinini kodlayan NLRP3 geninin otozomal dominant mutasyonu ile ilişkilidir. MEFV ve NLRP3 genleri, nükleotid sekanslarına ve protein yapılarındaki benzerliklere göre pyrin gen ailesine aittir.

AAA ile ayırıcı tanıya giren bir başka hastalık olan periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromunun (PFAPA) henüz geni bulunamamıştır. PFAPA'daki periyodik ateş atakları sıklıkla AAA hastalığındaki ateş atakları ile ayırt edilemez. Doğru tanıyı koymak için MEFV'in moleküler testi ve/veya yakın izlem ile takip gerekir (58).

AAA hastalarının takibinde diğer periyodik ateş sendromları ile ayırımının yapılması önemlidir.

2.9. Laboratuvar

Ailevi Akdeniz Ateşinde en korkulan ve geri dönüşümsüz yan etki amiloidozdur. Amiloidozisin temel nedeni kolşisin tedavisine rağmen subklinik devam eden inflamasyondur. Amiloidozisi erken yakalamak ve tanıyı desteklemek amacıyla Ailevi Akdeniz Ateşinde birçok inflamatuvar marker çalışılmaktadır. Bu inflamatuvar markerlar kliniği destekleyen fakat özgüllüğü düşük olan tetkiklerdir. Sedimentasyon, CRP, fibrinojen, serum amiloid A ve beyaz küre sayısı AAA'da akut faz reaktanları olarak kullanılan

markerlardır. Bu markerlar akut atak sırasında artar ve ataksız dönemlerde normal seviyelere iner (103). Bu hastaların %30'unda ataksız dönemde subklinik inflamasyonun devam ettiği raporlanmıştır. Akut faz reaktanlarının kalıcı yüksekliği subklinik inflamasyonun ve amiloidozis, anemi, splenomegali ve osteopeni gibi komplikasyonların en önemli göstergesidir (104).

AAA hastalığında subklinik inflamasyonu gösteren yeni marker keşfetmek için birçok çalışma yürütülmektedir fakat AAA için spesifik bir biomarker henüz bulunamamıştır. AAA ataklarında, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynayan IL-6 yüksekliği raporlanmıştır (105). Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ataksız dönemde IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF-a yüksekliği gösterilmiştir (106). Gang ve arkadaşları AAA hastalarında ataksız dönemde IL-1 β seviyelerinin yükselmediğini göstermişlerdir (107).

2.10. Tedavi

AAA gerek morbidite gerekse mortalitesi nedeniyle hastaların yakın takip edilmesi gerektiği, tedavi hatta profilaksi verilmesi gereken bir hastalıktır.

2.10.1. Kolşisin

Emir Özkan ve Goldfinger'ın 1972 yılında, eş zamanlı olarak yayınladıkları çalışmalarında kolşisin kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar bildirmesinden günümüze kadar geçen süreçte AAA hastalarındaki ana tedavi kolşisindir (108).

Günlük kolşisin kullanımı, atakları azaltmak ve amiloidoz birikimini önlemek için kullanılan standart bir tedavidir (108).

2.10.2. Kolşisinin Etki Mekanizması

Kolşisinin kesin mekanizması hala bilinmemektedir. Kolşisin intraselüler mikrotübüllerle etkileşime girerek intraselüler granula transport ve mediyatörlerin sekresyonuna etki eder. Düşük konsantrasyonda lökosit kemotaksisini inhibe eder, nötrofillerin yüzeyindeki farklı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve üretilen sitokinlerin etkisini azaltır.

2.10.3. AAA Hastalığında Kolşisin Kullanımı ve Dozajı

Kolşisinin birincil endikasyonu atakların önlenmesinde profilaktik kullanımdır. Düzenli kolşisin tedavisi oldukça önemlidir. Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa ya da o sırada doz artırılırsa etkili değildir, esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Üç ayrı plasebo kontrollü

çalışmada, erişkinlerde kolşisin kullanımının önemli derecede atak sıklığında azalma sağladığı gösterilmiştir (109,110,111). Çocuklarda kolşisin kullanımının yararlı olduğuna dair kanıtlar çalışmalarla açıkça ortaya konmuştur (112,113,114).

Literatürde düzenli kolşisin kullanımını takip eden 3-6 ay içinde hastaların %60'ında ataklar tamamen kaybolurken, %30 kadarında belirgin iyileşme görülmektedir. %10-15 kadarında ise ataklar tam kontrol altına alınamamaktadır. Remisyonun devamı için tedavinin ömür boyu devam etmesi gerekmektedir. Çoğu hastada ilacın alınmamasına takip eden birkaç gün içinde atak meydana gelebilmektedir (115).

Erken kolşisin tedavisi başlanması birçok nedeni vardır:

1. Ağrılı febril ataklardan korur (64),
2. Potansiyel gereksiz medikal işlemleri önler (ör. Laparotomi, apendektomi, sinovektomi, intravenöz antibiyotik uygulaması vs.) (116),
3. Erken çocukluk döneminde başlanması amiloidozisten korur (64).

4-11 yıl süresince yapılan gözlemsel çalışma sonucunda, tedavisiz izlenen erişkin hastaların %30'unda proteinüri gelişmiş, kolşisin alan grupta hastaların sadece %0,4'ünde böbrek tutulumu görülmüştür (117).

5 yaş ve altı çocuklarda önerilen tedavi protokolü 0,5 mg/gün ve altında bir dozda, 5-10 yaş arasında 1 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklarda ise 1,5 mg/gün olarak başlanması ve takiplerde hastanın şikayetleri düzelene kadar kolşisini 0.25 mg'lık dozlarda artırmak yönündedir. Kolşisin tedavisinde

maksimum doz 2 mg/gün olarak belirlenmiştir, ilaca bu doz ile yanıt alınamamışsa daha fazla doz artırmanın yararlı olmayacağı ve yan etkisinin artacağı bildirilmiştir (118). Yaklaşık %5 hastada en yüksek tolere edilebilir dozda kolşisin kullanımına karşın tedaviye cevap alınamamıştır. Bu durum kolşisin rezistansı olarak adlandırılır ve klinik olarak görülen atakların sayısına göre değerlendirilir. 2 mg/gün kolşisin tedavisi almasına rağmen üç ay süresince her ay ayda 1 veya daha fazla atak görülmesi kolşisin rezistansı olarak tanımlanır (116).

Klinik semptomu olmayan hastalarda akut faz cevabı tedaviye rağmen hala yüksek olabilir. Çocuklarda subklinik inflamasyonu saptamak için serum amiloid A (SAA) çalışılması, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein veya fibrinojene göre daha sensitif olabilir (119). Erişkin hastalarda, amiloidozis gelişme riski SAA düzeyleri ile doğru orantılıdır (120).

2.10.4. Amiloidoz ve Kolşisin Kullanımı

Kolşisin amiloidoz gelişimini, gelişen amiloidozun ilerlemesini engellemektedir. Yapılan çalışmalarda amiloidoza bağlı gelişen proteinürinin hatta nefrotik sendromun bile kolşisin tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir (121).

Amiloid nefropatili çocuklarda şikayetlere bakılmaksızın günlük yüksek doz kolşisin kullanımı (1.5-2 mg/gün), üç hastanın ikisinde böbrek fonksiyonlarında iyileşmeye neden olmuştur. (122).

2.10.5. Kolşisinin Yan Etkileri

Kolşisinin tedavisi hastaların büyük kısmı tarafından iyi tolere edilir ve oral tedavi uzun dönemde güvenilir bir tedavidir.

İlacın gastrointestinal etkileri görece daha sıktır. Gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkması doz bağımlıdır (123). Hafif steatore ve enzim inhibisyonu (ör. Laktoz malabsorbsiyonu) gastrointestinal yan etkilerin bir kısmından sorumlu olabilir (124,125).

Kolşisinin yan etkileri sıklıkla ishal ve karın ağrısı olup özellikle yüksek dozda kullanımda gözlenir (126). Kemik iliği yan etkileri (ör. hemolitik veya aplastik anemi, pansitopeni, nütropeni ve trombositopeni) akut intoksikasyon vakalarında bildirilmiştir fakat yeterli tedavi alanlarda da nadir de olsa gözlenebilir (127). Ürtiker, purpura, eritem ve ödem gibi dermatolojik reaksiyonlar görülebilir (128). Diğer görülen yan etkiler kaşıntı, saç dökülmesi, karaciğer toksisitesi, testis fonksiyon bozukluklarıdır ve nadirdir (126).

2.10.6. IL-1 Reseptör Antagonistleri

FMF hastalarında oluşan pyrin proteini proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β 'yi aktive eder. Kolşisinin yarar sağlamadığı hastalarda IL-1 antagonistleri kullanılarak bu yolağı inhibe etmek mümkündür. Kolşisin tedavisine yanıtızsızlık %5-10 oranında bildirilmiş olup atakların kontrol altına alınmadığı

bu vakalarda, IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra) ve IL-1 β monoklonal antikoru (Kanakinumab) gibi biyolojik ajanlar da kullanılabilir (129).

EULAR kolşisin direncini en az 6 ay süreyle maksimum tolere edilen kolşisin dozu alan uyumlu hastaların ayda 1 veya daha fazla atak geçirmesi olarak tanımlanmaktadır (131). EULAR ayrıca FMF ve AA amiloidozlu hastaların maksimum tolere edilebilir kolşisin dozuna ek olarak gerektiğinde biyolojik tedavi ile yoğun bir tedavi almaları gerektiğini söylemektedir (130).

Kolşisin tedavisine dirençli küçük hasta grubunda Anakinra'nın etkinliği üzerinde yapılan bir çalışmada, Anakinra kullanımının inflamasyonu baskıladığı ve atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (131).

Köhler ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı bir çalışmada, 31 kolşisin dirençli FMF hastasına anakinra ve kanakinumab verilmiştir. Günlük anakinra kullanan hastalarda akut faz reaktanlarının gerilediği ve atak sayısının belirgin düştüğü gözlenmiştir. Günaşırı veya haftada 2 kez Anakinra kullanımının atak sayısında düşmeye neden olmadığı gözlenmiştir. Kanakinumab (150 mg 8 haftada bir) kullanan hastalarda yine FMF semptomlarının ve inflamatuvar parametrelerin önemli ölçüde gerilediği görülmüştür. Uzun süreli IL-1 antagonist tedavisi kullanımı sonrasında (12-24 ay) idrarda proinüri miktarının azaldığı, SAA düzeyinin düştüğü görülmüş ve miloidozisin gerilediği gözlenmiştir (132).

Akar ve arkadaşlarının 2018 yılında Türkiyedeki 21 farklı merkezde 172 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada 151 hasta Anakinra 21 hasta Kanakinumab ile tedavi edilmiş. Hastaların %84'üne kolşisin dirençli AAA,

%12'sine amiloidozis nedeniyle IL-1 antagonist tedavi başlanmış. Ortalama 20 aylık tedavi süresince atak sayıları ve akut faz reaktanlarında belirgin azalma gözlenmiş ve 24 saatlik idrar protein atılımının belirgin azaldığı görülmüştür (133).

2.10.7. IL-1 Antagonist Yan Etkileri

IL-1 antagonist tedavisinde en sık görülen yan etki lokal enjeksiyon yeri reaksiyonudur (133). Ayrıca üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere tüm organlarda enfeksiyon riskini artırır, tüberküloz reaktivasyonuna sebep olur. Yapılan bir çalışmada hastaların %16'sında üst solunum yolu enfeksiyonlarını artırdığı saptanmıştır (132). 172 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların 24'ünde yan etki görülmüştür. Anakinra kullanımı ile bir hastada anafilaktoid reaksiyon, bir hastada ciddi nötropeni, bir hastada pnömoni; Kanakinumab kullanan bir hastada ise fungal pnömoni görülmüştür. Kalan 20 hastanın 17'sinde enjeksiyon yeri reaksiyonu, bir herpetik enfeksiyon, bir kişide selülit ve bir kişide psöriyazis gözlenmiştir (133).

2.10.8. Diğer Tedavi Yöntemleri

Azatiopirin, tümör nekrozis faktör inhibitörleri, talidomid ve kortikosteroidler hastalığın kontrol altına alınmasında belirli derecelerde başarıya ulaştığı gösterilmiştir (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için Gazi Üniversitesi Etik Kurul'undan onay alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun, çalışma onayı alınmış hastalar ile yapılmıştır.

Çalışmamızın amacı Gazi Üniversitesi Çocuk Romatoloji Polikliniğinde AAA tanısı ile takipli hastalardan kolşisin tedavisine yanıt vermeyenlerin IL-1 antagonist tedavileriyle atak sıklığı, amiloidozis ve akut faz yanıtlarında iyileşme olup olmadığını araştırmak, FMF50 ve hastalık ağırlık skorlamalarıyla tedavinin etkinliği karşılaştırmaktır.

Çalışmamız 2010-2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Çocuk Romatoloji polikliniğimizde takipli Livneh ve arkadaşlarının modifiye ettiği Tel Hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Atesi tanısı alıp izlenmekte olan hastalardan Anakinra veya Kanakinumab kullanan 27 hasta üzerinde yapılmıştır..

Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın yaşları, cinsiyetleri, FMF tanı yaşı, MEFV gen mutasyon analiz sonucu, kullandıkları kolşisin dozu, 1. Derece akrabalarda AAA varlığı, atak sayısı, eşlik eden hastalık, IL-1 antagonist tedavisine başlama nedeni, başlanan IL-1 antagonisti, ilacın kullanım dozu ve intervali, başlanan ilaçla beraber atak sıklığı, oluşan yan etkiler ve varsa IL-1 antagonist preparat değişikliği nedeni kaydedildi. IL-1 antagonisti kullanan hastaların ilacın başlangıcından 6. ve 12. aylarda FMF50 skoru ve Uluslararası Hastalık Ağırlık Skorlaması uygulandı. Hastalık ağırlık skoru kantitatif olarak

, hafif (2-5 puan), orta (6-10), ağır (>10) şeklinde gruplandırılarak değerlendirildi.

Kolşisin tedavi cevabı değerlendirmesi atakların kolşisin tedavisi sonrası görülmemesine ve atak sıklığı veya süresinde yaşa uygun maksimum dozu veya çıkılabilecek maksimum tedavi dozu olan 2 mg/günün altında ve yan etki olmadan belirgin olarak azalması (<4/yıl) kolşisine cevap olarak değerlendirildi. Atak sıklığı 2 mg/gün doza çıkılmasına ya da yan etki gelişmeden çıkılabilen en yüksek doza rağmen >4 atak/yıl olması tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirildi.

Hastalardaki genetik mutasyonlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Doku Laboratuvarında EDTA'lı tüpe alınan periferik kan örneğinden saflaştırılan DNA'nın, MEFV geninin 2.,3.,5. Ve 10. Ekzonlarına özgül primerler kullanılarak pozitif ve negatif kontrollerle birlikte PCR yöntemi ile amplifiye edilmesi sonucu elde edilen PCR ürünlerine Pyro Sekans DNA analiz sistemiyle çalışılmıştır.

İstatistiksel Analizde veriler SPSS 20.0 programında değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon Spearman's rho katsayısı ile incelendi. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde araştırma amaçları doğrultusunda bakılan laboratuvar değerleri ile hastaların klinik bulguları değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda hastaların demografik bulguları ve hastalıklarına dair bulgular değerlendirilmiş, Anakinra ve Kanakinumab kullanımı öncesi ve sonrasında hastaların akut faz yanıtlarına bakılmış ve bu akut faz yanıtları ile hastalık skorlama değerleri arasındaki ilişkiler korelasyon testleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Demografik bulgular hastaların %37'si (10) Erkek, %67'si(17) ise kadın olmuştur. Hastaların yaş ortalaması 12,4±4 (5-18), ortalama tanı alma yaşı 6 olarak saptanmıştır. Şikayetleri en erken başlayan hasta 5 aylık iken şikayetleri en geç başlayan hasta 16 yaşında idi.

Çalışmaya alınan 27 hastanın 16'sında (%59) M694V homozigot mutasyonu bulunmaktadır. 2 hastada M694V/V726A, 2 hastada M694V/M680I, 2 hastada homozigot M694V ve homozigot R202Q birleşik mutasyonu, 1 hastada M694V/E148Q, 1 hastada heterozigot M694V mutasyonu, 1 hastada P365S heterozigot mutasyonu, 1 hastada V726A heterozigot mutasyonu yapılan MEFV gen analizinde tespit edilmiştir. 1 hastada MEFV gen mutasyonu saptanmamıştır. Hastaların 8'inde (%30) 1. derece akrabalarda FMF hastalığı bulunmaktadır.

Bir yılda kaydedilen ortalama atak sayısı 20,9 dur. Bir hasta, klinik olarak hiç atak görülmemesine rağmen kardeşlerinde amiloidozis ile seyreden

FMF hastalığı olması nedeniyle taranmış ve tesadüfen amiloidozis saptanarak tanı almıştır. En fazla atak geçiren hasta yılda 48 defa atak geçirmiştir.

Kullanılan ortalama Kolşisin Dozu (mg) $1,5 \pm 0,39$ (1-2) olarak tespit edilmiştir. 5 yaş ve altı çocuklarda önerilen tedavi protokolüne uygun olarak 0.5 mg/gün ve altında bir dozda, 5-10 yaş arasında 1 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklarda ise 1.5 mg/gün olarak başlanmış ve takiplerde hastanın şikayetleri düzelene kadar kolşisini 0.25 mglık dozlarda artırılmıştır. Kolşisin tedavisinde maksimum doz 2 mg/gün olarak kullanılmıştır.

Örneklemin interlökin-1 antagonisti başlama gerekçeleri değerlendirildiğinde ise örneklemin %15'ine gelen 4 hastanın Amiloidoz, %78'ine denk gelen 21 hastanın kolşisin tedavisine yanıtız dirençli AAA olduğu saptanmıştır. %7'sine denk gelen diğer kategorisinde sınıflandırılan 2 hastaya ise, ataksız dönemde akut faz yüksekliğinin devam etmesi ve kolşisin ile karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gerekçeleri ile interlökin-1 antagonist tedavisi başlamıştır.

Tablo 7. Örneklemenin Demografik Dağılımı.

		Frekans	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	10	37
	Kadın	17	63
		Ortalama-SS	Min-Max
Yaş		12,4±4	5-18
Tanı Yaşı		6±4	0,5-16
Atak Sayısı (Yıl)		20,9±14	0-48
Kolsişin Dozu (mg)		1,5±0,39	1-2
		Frekans	Yüzde
İnterlökin	Amiloidoz	4	15
Başlama	Dirençli FMF	21	78
Gerekçesi	Diğer	2	7

Hastalara ilk tedavi seçeneği olarak Anakinra başlanmıştır. Hastaların çocuk hasta olması ve Anakinra tedavisinin günlük subkütan olarak uygulanması nedeniyle çoğu hastada kullanım zorluğu ve aile veya çocuğun tedaviyi reddetme gerekçeleriyle Anakinra tedavisinden Kanakinumab tedavisine geçilmiştir. Amiloidozis nedeniyle Anakinra kullanan 4 hastanın 3'ünde proteinüri sebat etmesi üzerine, bir hastada proteinüride belirgin gerileme görülmesine rağmen uzun süreli Anakinra kullanım zorluğu nedeniyle Kanakinumab'a geçilmiştir.

İnterlökin-1 antagonist tedavisi olarak hastaların 20'si Anakinra (Anakinra kullanan 6 hastanın tedavisi Kanakinumab ile değiştirilmiştir), 23'ü ise Kanakinumab kullanmıştır. 17 hastaya ilk IL-1 antagonisti olarak Kanakinumab başlanmıştır ve tedavileri devam etmektedir. Çalışmamızda

Anakinra dozu kilosu az olan küçük çocuklarda 1-2 mg/kg, maksimum doz 100 mg subkütan olarak hastalara uygulanmıştır. Kanakinumab dozu ise 1-4 mg/kg, 100 mg veya 150 mg subkütan uygulanmıştır. Tedavi intervaline dair bulgular incelendiğinde ise Anakinra kullanan hastaların 18’u (%90) her gün, 2’si (%10) gün aşırı subkütan başlangıç tedavisi almıştır. İdame Anakinra tedavisinde hastalar aynı şekilde ilaç kullanımına devam etmişlerdir. Fakat 1 hastada tedavi sırasında atak görülmemesi nedeniyle Anakinra idame tedavisi subkütan enjeksiyonla haftada 3 gün olarak verilmiştir. Kanakinumab’ın başlangıç tedavisinde hastaların 15’inde (%88,2) 4 haftalık aralıklarla, 1 hastada (%11,8) 6 haftalık aralıklar ile ilaç subkütan enjeksiyon olarak uygulanmıştır. Kanakinumab idame tedavisi 10 hastada (%59) 4 hafta olarak devam ettirilmiş, 7 hastada (%41) 6 haftada bir uygulamaya geçilmiştir. Ortalama interlökin kullanım süresi $11,2 \pm 8$ (1-38) ay olarak saptanmıştır.

İnterlökin-1 antagonist tedavisi ile ilgili olarak çalışmamızda görülen yan etkilere bakıldığında; hastalardan üçünde tedaviye bağlı yan etkiler tespit edilmiştir. Anakinra kullanan hastalardan biri alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) geçirmiş ve ilaca 2 ay ara verilmiştir. 2 ay ara verildikten sonra 13 ay Anakinra kullanımına devam edilmiş ve bu süreçte enfeksiyon bulgusuna rastlanılmamıştır. Aynı hastada ilaç uygulaması sonrası lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiştir. 1 hastada lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiş ve ilaç değiştirilmiştir. Kanakinumab kullanan hastalara bakıldığında sadece 2 hastada lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiştir. Çalışmaya alınan

hastaların hiçbirinde Tüberküloz reaktivasyonu ve son dönem böbrek yetmezliği görülmemiştir.

Hastaların 2'si IL-1 antagonist tedavi öncesinde PPD pozitifliği nedeniyle Tüberküloz profilaksisi almıştır. Profilaksi tedavisi ile Kanakinumab kullanılmış, ilacı bırakmayı gerektirecek Tüberküloz enfeksiyonu görülmemiştir.

Tablo 8'te örneklemin anakinra tedavisi için tedavi başlangıcı, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay itibarıyla elde edilen ortalama akut faz değerleri sunulmuştur. Tedavi başlangıcında ölçülen ortalama değerler Beyaz Küre $10717,64 \pm 5395$ (4000-23600), Sedimentasyon $43,25 \pm 21,88$ (11-89), CRP $87,5 \pm 81,28$ (7,6-277), Fibrinojen $531,5 \pm 207,7$ (337-1212), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $1685,7 \pm 1400$ (493-3551), SAA $299,68 \pm 374,7$ (32-3551) olarak saptanmıştır.

1. ay için elde edilen değerler şu şekilde gerçekleşmiştir; Beyaz Küre $8979,28 \pm 3344$ (3900-16640), Sedimentasyon $30,64 \pm 24,2$ (5-69), CRP $14,7 \pm 17,3$ (1,3-62,5), Fibrinojen $432,76 \pm 150$ (229-682), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $2392,7 \pm 2364,2$ (301-5327) olarak ölçülmüştür.

3. ay için elde edilen anakinra ortalama akut faz değerleri şu şekilde gerçekleşmiştir; Beyaz Küre $7176,15 \pm 2997$ (4010-11000), Sedimentasyon $24,6 \pm 17,1$ (3-53), CRP, $16,93 \pm 23,4$ (1,2-85,4), Fibrinojen $381,6 \pm 125$ (167-554), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $1371,1 \pm 558,3$ (933-2000) olarak elde edilmiştir.

6. ay için elde edilen anakinra ortalama akut faz değerleri şu şekilde gerçekleşmiştir; Beyaz Küre 6823±1672 (5280-10470), Sedimentasyon 19,3±11,9 (7-40), CRP 12,7±24,2 (1,3-71,8), Fibrinojen 319,1±171 (216-718), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein 245 olarak saptanmıştır.

Son olarak Anakinra için 12. ay ortalama akut faz değerleri değerlendirilmiştir, bu doğrultuda değerler; Beyaz Küre 7398±1404 (5313-8870), Sedimentasyon 19,2±23,2 (5-60), CRP 4,4±3,6 (1,4-10), Fibrinojen 296,3±93,3 (238-404), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein 245 (98-204), SAA 0,2±0 (0,2-0,2) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 8. Anakinra Akut Faz Değerleri

		Ortalama	SS	Min	Max
Tedavi Başlangıcı (n:18)	Beyaz Küre	10717,64	5395,91	4000	23600
	Sedimentasyon	43,25	21,88	11	89
	CRP	87,5	81,28	7,6	277
	Fibrinojen	531,5	207,6	337	1212
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	1685,7	1400	493	3551
	Amiloidozis	Var (4) / Yok (14)			
	SAA	299,68	374,7	3,2	920
1. Ay (n:18)	Beyaz Küre	8979,28	3344	3900	16640
	Sedimentasyon	30,64	24,2	5	69
	CRP	14,7	17,3	1,3	62,5
	Fibrinojen	432,76	150	229	682
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	2392,7	2364,2	301	5327
	Amiloidozis	Var (4) / Yok (14)			
	SAA	-			
3. Ay (n:15)	Beyaz Küre	7176,15	2007	4010	11000
	Sedimentasyon	24,6	17,1	3	53
	CRP	16,93	23,4	1,2	85,4
	Fibrinojen	381,6	125	167	554
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	1371,3	558,3	933	2000
	Amiloidozis	Var (3) / Yok (12)			
	SAA	-			
6. Ay (n:10)	Beyaz Küre	6823	1672	5280	10470
	Sedimentasyon	19,3	11,9	7	40
	CRP	12,7	24,2	1,3	71,8
	Fibrinojen	319,1	171	216	718
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	245	-	245	245
	Amiloidozis	Var (1) / Yok (9)			
	SAA	-			

12. Ay (n:5)	Beyaz Küre	7398	1404	5313	8870
	Sedimentasyon	19,2	23,2	5	60
	CRP	4,4	3,6	1,4	10
	Fibrinojen	296,3	93,3	238	404
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	178	-	178	178
	Amiloidozis	Var (1) Yok (4)			
	SAA	0,2	0	0,2	0,2

Aşağıda yer alan Tablo 9’te örneklemin kanakinumab tedavisi için tedavi başlangıcı, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay itibariyle elde edilen ortalama akut faz değerleri sunulmuştur. Tedavi başlangıcında 23 hastada ölçülen ortalama değerler Beyaz Küre 10911 ± 6022 (4000-25750), Sedimentasyon $26,2 \pm 20,3$ (6-75), CRP $82,1 \pm 89,2$ (0,3-299), Fibrinojen $458,8 \pm 145,5$ (208-709), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $1995,2 \pm 1796,2$ (315-4485), SAA $1,2 \pm 1,56$ (0,2-3) olarak saptanmıştır.

1. ay için gözlemlenen kanakinumab ortalama akut faz değerleri şu şekilde gerçekleşmiştir; Beyaz Küre 7228 ± 2153 (5080-12590), Sedimentasyon $21 \pm 17,8$ (3-69), CRP $4,6 \pm 4$ (1-13,9), Fibrinojen $366,3 \pm 116,5$ (208-670), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $877,9 \pm 1102,7$ (35-2992) olarak tespit edilmiştir. 1 hastanın akut faz değerleri olmadığından bu değerler 22 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

3. ay için gözlemlenen kanakinumab ortalama akut faz değerleri şu şekilde gerçekleşmiştir; Beyaz Küre $7041,5 \pm 2007,2$ (3710-13000), Sedimentasyon $18,1 \pm 17,5$ (4-60), CRP $8,2 \pm 13,69$ (1-52), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $860,5 \pm 912,8$ (216-2214) olarak elde edilmiştir. 2 hastanın akut faz değerleri olmadığından bu değerler 21 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

6. ay için gözlemlenen kanakinumab ortalama akut faz değerleri şu şekilde gerçekleşmiştir; Beyaz Küre 6668 ± 1995 (1240-10710), Sedimentasyon $17,9 \pm 10,9$ (5-42), CRP $4,2 \pm 7$ (0,1-32,4), Fibrinojen $325,5 \pm 71,6$ (230-485), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $299,6 \pm 421$ (70-1232) olarak tespit edilmiştir. Tedaviye 6 ay devam eden 22 hasta bulunmaktadır, 2 hastanın 6. Ayda akut faz değerleri bulunmamaktadır.

Son olarak da 12. ay için gözlemlenen kanakinumab ortalama akut faz değerleri şu şekilde gerçekleşmiştir; Beyaz Küre 6743 ± 1482 (4230-10000), Sedimentasyon $18 \pm 12,8$ (4-52), CRP $5,5 \pm 11$ (1-47,9), Fibrinojen $334,3 \pm 80,2$ (208-499), amiloidozisi olan hastalarda 24 Saatlik İdrarda Protein $371 \pm 290,9$ (26-731), SAA $3,6 \pm 0,6$ (3,2-4,1) olarak saptanmıştır. Tedaviye 12 ay devam eden 21 hasta bulunmaktadır, 2 hasta 12. ay kontrollerine gelmemiştir.

Tablo 9. Kanakinumab Akut Faz Değerleri

		Ortalama	SS	Min	Max
Tedavi Başlangıcı (n:23)	Beyaz Küre	10911	6022	4000	25750
	Sedimentasyon	26,2	20,3	6	75
	CRP	82,1	89,2	0,3	299
	Fibrinojen	458,8	145,5	208	709
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	1995,2	1796,7	315	4485
	Amiloidozis	Var (4) / Yok (19)			
	SAA	1,2	1,56	0,2	3
1. Ay (n:22)	Beyaz Küre	7228	2153	5080	12590
	Sedimentasyon	21	17,8	3	69
	CRP	4,6	4	1	13,9
	Fibrinojen	366,3	116,5	208	670
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	1478,2	1143,5	344	2992
	Amiloidozis	Var (4) / Yok (18)			
	SAA	-			
3. Ay (n:21)	Beyaz Küre	7041,5	2007,2	3710	13000
	Sedimentasyon	18,1	17,5	4	60
	CRP	8,2	13,69	1	52
	Fibrinojen	328,3	88,3	238	555
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	860,5	912,8	216	2214
	Amiloidozis	Var (4) / Yok (17)			
	SAA	-			

6. Ay (n:20)	Beyaz Küre	6668	1995	1240	10710
	Sedimentasyon	17,9	10,9	5	42
	CRP	4,2	7	0,1	32,4
	Fibrinojen	325,2	71,6	230	485
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	638	525	147	1232
	Amiloidozis	Var (4) / Yok (16)			
	SAA	-			
12. Ay (n19)	Beyaz Küre	6743	1482	4230	10000
	Sedimentasyon	18	12,8	4	52
	CRP	5,5	11	1	47,9
	Fibrinojen	334,3	80,2	208	499
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	371	290,9	70	731
	Amiloidozis	Var (4) / Yok (15)			
	SAA	3,6	0,6	3,2	4,1

Tablo 10. Amiloidozisli Hastalarda Anakinra Tedavisi Sırasındaki Proteinüri Değerleri

Hasta Adı	Tedavi	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay
	Başlangıcı				
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)				
Amiloidozis 1	736	662	1181	Kanakinumab'a geçildi	
Amiloidozis 2	3551	5327	Kanakinumab'a geçildi		
Amiloidozis 3	1963	3281	2000	Kanakinumab'a geçildi	
Amiloidozis 4	493	301	933	245	178

Amiloidozis 1'in Anakinra tedavisi başlangıcında 24 saatlik idrarda protein miktarı 736 mg/gün iken, 1. ayda 662 mg/gün 3. ayda 1181 mg/gün olarak saptandı. Hastanın 3. ayda tedavisi Kanakinumab ile değiştirildi. Amiloidozis 2 isimli hastanın tedavinin başlangıcında 24 saatlik idrarda

proteini 3551 mg/gün iken, 1. ayda 5327 mg/gün olarak görüldü, tedavisi Kanakinumab ile değiştirildi. Amiloidozis 3'ün tedavi başlangıcında 24 saatlik idrarda proteini 1963 mg/gün, 1. ayda 3281 mg/gün, 3. ayda 2000 mg/gün saptandı, Kanakinumab'a geçildi. Amiloidozis 4'ün tedavi başlangıcında 24 saatlik idrarda proteini 493 mg/gün, 12. ayda 178 mg/gün saptandı.

Tablo 11. Amiloidozisli Hastalarda Kanakinumab Tedavisi Sırasındaki Proteinüri Değerleri

Hasta Adı	Tedavi Başlangıcı	1.Ay	3.Ay	6.Ay	12.Ay
	24 saatlik İdrarda Protein (mg/gün)				
Amiloidozis 1	1181	919	483	249	468
Amiloidozis 2	5327	2992	2214	1232	731
Amiloidozis 3	2000	1658	529	924	215
Amiloidozis 4*	178	344	216	147	70

*amiloidozis 4'ün Anakinra ile proteinürisi azalmış fakat günlük enjeksiyon zorluğu nedeniyle Anakinranın 12. ayında tedavisi Kanakinumab ile değiştirilmiştir.

Amiloidozis 1'in Kanakinumab tedavisi başlangıcında 24 saatlik idrarda protein miktarı 1181 mg/gün iken, 12. ayda 468 mg/gün olarak görüldü. Amiloidozis 2 isimli hastanın tedavinin başlangıcında 24 saatlik idrarda proteini 5327 mg/gün iken, 12. ayda 731 mg/gün olarak görüldü.

Amiloidozis 3'ün tedavi başlangıcında 24 saatlik idrarda proteini 2000 mg/gün, 12. ayda 215 mg/gün saptandı. Amiloidozis 4'ün tedavi başlangıcında 24 saatlik idrarda proteini 178 mg/gün, 12. ayda 70 mg/gün saptandı.

Çalışmaya alınan 27 hastaya IL-1 antagonist tedavi başlanmadan önce yapılan Hastalık Ağırlık Skorlamasına göre; 21 hasta (%78) Kantitatif ve hafif (2-5 puan), 6 hasta (%22) Orta (6-10) olarak saptanmıştır. Hastaların hiçbirisi ağır olarak değerlendirilmemiştir. Hastalık ağırlık skorlamasının median değeri 4,46'dır.

Hastaların IL-1 antagonist tedavisine yanıtlarını değerlendirirken FMF50 skorundan faydalanılmıştır. Tedavinin 6. ve 12. ayında Anakinra ve Kanakinumab ilaçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Kriterlerde %50 veya daha fazla azalma olması anlamlı kabul edilmiştir. Kriterleri sağlayan hasta sayıları ve yüzdeleri aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir.

Tablo 12. Anakinra Tedavisinin 6. Ayda FMF50 Yanıtı

	Hasta Sayısı (%)
%50 Azalma	Toplam n=10
AAA Atak Sıklığı	8 (80)
Atak Süresi	8 (80)
Artrit Atak Sayısı (n=6)*	6 (100)*
CRP Yanıtları (n=8)**	7 (87.5)**
Hekim VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	9 (90)
Hasta VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	7 (70)

Tablo 13. Anakinra Tedavisinin 12. Ayında FMF50 Yanıtı

	Hasta Sayısı (%)
%50 Azalma	Toplam n=7
AAA Atak Sıklığı	6 (85.7)
Atak Süresi	7 (100)
Artrit Atak Sayısı (n=4)*	4 (100)*
CRP Yanıtları (n=5)**	5 (100)**
Hekim VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	6 (85.7)
Hasta VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	6 (85.7)

Tablo 14. Kanakinumab Tedavisinin 6. Ayında FMF50 Yanıtı

	Hasta Sayısı (%)
%50 Azalma	Toplam n=20
AAA Atak Sıklığı	20 (100)
Atak Süresi	19 (95)
Artrit Atak Sayısı (n=7)*	7(100)*
CRP Yanıtları (n=19)**	19 (100)**
Hekim VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	17 (85)
Hasta VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	17 (85)

Tablo 15. Kanakinumab Tedavisinin 12. Ayında FMF50 Yanıtı

	Hasta Sayısı (%)
%50 Azalma	Toplam n=19
AAA Atak Sıklığı	19 (100)
Atak Süresi	18 (94.7)
Artrit Atak Sayısı (n=6)*	6 (100)*
CRP Yanıtları (n=17)**	17 (100)**
Hekim VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	18 (94.7)
Hasta VAS (Vizüel Ağrı Skoru)	18 (94.7)

*ataklarının hepsini veya bir kısmını artrit olarak geçiren hastalar değerlendirmeye alınmıştır

**FMF50 skorundaki akut faz yanıtlarında CRP kullanılmıştır. Crp<10 altındaki değerler negatif olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle tedavi başlangıcında crp<10 olan hastaların akut faz yanıtları tedavi sonrasıyla karşılaştırılamayacağından değerlendirmeye alınmamışlardır. Bu nedenle tedavi başlangıcında akut faz değeri yüksek olan hastalar alınmıştır.

Aşağıda yer alan Tablo 16'da araştırma örneklemini oluşturan ve Anakinra ve Kanakinumab tedavisi gören hastaların 6. ay ve 12. ayda ölçülen akut faz değerleri ile aynı aylar için kaydedilen hastalık ağırlık skorlamaları arasındaki doğrusal ilişkilerin tespit edilmesi amacıyla gerçekleştirilen korelasyon analizinin bulguları yer almaktadır. 6. ay için gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda sadece Kanakinumab ile Sedimentasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir ($p=0,749$; $Sig<0,001$). 12. Ay için gerçekleştirilen analizler sonucunda farklı tedavi türleri kapsamında ölçülen akut faz değerleri ile hastalık ağırlık skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilememiştir.

Tablo 16. HAS ve Akut Faz Değerleri Korelasyon Analizi

		Akut Faz Değeri (M±SS - (Min-Max))	p
6. Ay			
Anakinra	-	-	-
Kanakinumab	Sedimentasyon	19,3±11,9 (7-40)	0,749**
12. Ay			
Anakinra	-	-	-
Kanakinumab	-	-	-

** = sig<0,001

Aşağıda yer alan Tablo 17’de örnekleme oluşturan ve Anakinra veya Kanakinumab tedavisi gören hastaların 6. ve 12. aydaki akut faz değerleri ile FMF50 skorlamaları arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkilerin tespiti amacıyla gerçekleştirilen korelasyon analizinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgular 6. ay için değerlendirildiğinde Anakinra tedavisinde Atak Sıklığı ve Sedimentasyon (p=0,889; sig<0,05) ve Hasta Vas ile CRP (p=0,895; sig<0,05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. Kanakinumab tedavisinde ise Atak Süresi ile Sedimentasyon (p=0,539; sig<0,05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.

12. ay bulguları değerlendirildiğinde ise Anakinra tedavisi kapsamında FMF50 skorlaması ile akut faz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon değeri tespit edilememiştir (sig>0,05). Kanakinumab tedavisi kapsamında değerlendirmeler gerçekleştirildiğinde ise CRP ile ve Atak Sıklığı (p=-0,591; sig<0,05), Atak Süresi (p=-0,541; sig<0,05) ve Hasta VAS (p=-0,626; sig<0,05) ile Fibrinojen arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

korelasyon ilişkisi tespit edilmiş ve bu ilişkilerden Atak Sıklığı, Atak Süresi ve Hasta VAS ile Fibrinojen arasındaki korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 17. FMF50 ve Akut Faz Değerleri Korelasyon Analizi

6. Ay			Akut Faz Değeri (M±SS - (Min-Max))	p
Anakinra	Atak Sıklığı	Sedimentasyon	24,6±17,1 (3-53)	0,889*
	Hasta VAS	CRP	12,7±24,2 (1,3-71,8)	0,895*
Kanakinumab	Atak Süresi	Sedimentasyon	17,9±10,9 (5-42)	0,538*
12. Ay				
Anakinra	-	-	-	-
Kanakinumab	Atak Sıklığı			-
	Atak Süresi	Fibrinojen	325,2±71,6 (230-485)	0,591*
	Hasta VAS			-
				0,541*
				-0,626

**-sig<0,001; *-sig<0,05

Aşağıda yer alan Tablo 18’de örneklemin Anakinra veya Kanakinumab tedavilerinde 6. Aydaki veya 12. Aydaki atak sıklıklarının tedavi öncesi durumlarına göre değişimlerinin yüzdelik değişimi sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre Anakinra tedavisinin 6. Ayında ortalama atak sıklığındaki azalma %83,2 (33-100), 12. Ayda ise %88 (0-100) olmuştur. Kanakinumab tedavisinde ise 6. Ay için ortalama atak sıklığındaki azalma %93,9 (66-100) ve 12. Ayda ise %94,6 (75-100) olarak elde edilmiştir, elde edilen bulgular değerlendirildiğinde atak sıklığının azaltılmasında Kanakinumab tedavisinin daha etkili olduğu görülmektedir.

Tablo 18. IL-1 Antagonist Tedavisi ile Atak Sıklığının Değişimi

		Ortalama (%)	SS (%)	Min (%)	Max (%)
Anakinra					
Atak Sıklığı (yıl)					
Değişimi (%)	6. Ay	83,2	30,4	33	100
	12. Ay	88	24,6	0	100
Kanakinumab					
Atak Sıklığı (yıl)					
Değişimi (%)	6. Ay	93,9	10,2	66	100
	12. Ay	94,6	6,8	75	100

Aşağıda gösterilen tablo 19’de Anakinra ve Kanakinumab tedavi öncesi, 6. ay ve 12. ay atak sayısı, atak süresi, hasta ve hekim VAS ve Hastalık ağırlık skorlamasının median ve minimum maksimum değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 19. IL-1 Antagonist Tedavi Öncesi ve Sonrası Atak Şiddetinin Karşılaştırılması

	Anakinra		
	Tedavi Öncesi	Tedavinin 6. Ayı	Tedavinin 12. Ayı
Atak Sayısı (yıl)	20,96 (0-48)	3,27 (0-24)	3,57 (0-24)
Atak Süresi (saat)	86,76 (0-240)	22,09 (0,72)	10,28 (0-48)
Hasta VAS	6 (1-10)	2,54 (0-8)	1,57 (0-7)
Hekim VAS	6,41 (3-9)	2,09 (1-6)	2,42 (0-6)
Hastalık Ağırlık Skorlaması	4,46 (0-7)	1,06 (0-2)	1,09 (0-3)
	Kanakinumab		
	Tedavi Öncesi	Tedavinin 6. Ayı	Tedavinin 12. Ayı
Atak Sayısı (yıl)	18,08 (0-36)	1,3 (0-6)	1,21 (0-6)
Atak Süresi (saat)	112 (0-720)	15,24 (0-72)	13,9 (0-96)
Hasta VAS	6,95 (2-10)	1,85 (0-5)	1,45 (0-5)
Hekim VAS	7 (4-9)	2 (0-5)	1,35 (0-4)
Hastalık Ağırlık Skorlaması	4,46 (0-7)	1,04 (0-2)	1,05 (0-2)

5. TARTIŞMA

AAA tekrarlayan ataklar ile seyreden, ataklar arasında ateş, peritonit, plörit, tek veya çoklu eklem tutulumunun olduğu artralji ve artrit ve/veya gelip geçici özellikte deri döküntüleri ile seyredebilen otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır (2,3).

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tüm dünya genelinde az rastlanılan bir hastalık olmasına rağmen taşıyıcılık ve hastalık insidansı bizim de içinde bulunduğumuz Doğu Akdeniz kuşağı toplumlarında oldukça yüksektir (2). Akraba evliliğinin ülkemizde oldukça sık olduğunu düşünürsek FMF ile ilgili farkındalığın artması hastalığa bağlı morbidite ve mortalite riskini azaltmak oldukça önemlidir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında yapılan araştırmalara karşın günümüzde hala AAA hastalığına özgü bir laboratuvar tetkiki yoktur. Bu sebeple tanı ve tedavi aşamasında şikayetler, aile öyküsü, akut faz reaktanları gibi tanıya yönlendirici laboratuvar tetkikleri, genetik mutasyonların varlığı ve kolşisin tedavisi ile şikayetlerin gerilmesi gibi durumların tamamının ele alınması tanıyı netleştirmede oldukça önemlidir. Tanı koymada zorluklardan dolayı 1967 yılından itibaren yapılan çeşitli çalışmalarda tanı kriterleri ve algoritmalar tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda bu kriterlerden en yaygın kullanılan Livneh ve arkadaşlarının modifiye ettiği Tel Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış olan 2010-2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Çocuk Romatoloji polikliniğimizde takipli hastalardan IL-1 antagonisti başlanan 27 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bilindiği üzere Emir Özkan ve Goldfinger'ın 1972 yılında eş zamanlı olarak yayınladıkları çalışmalarında olumlu sonuçlar bildirmesinden günümüze kadar geçen süreçte AAA hastalarında ana tedavi kolşisin (108). Yapılan çalışmalar sonucunda uzun süreli ve düzenli kolşisin tedavisi atakları azaltmak ve amiloidoz birikimini önlemek için standart bir tedavi olarak kullanılmaya başlanılmıştır (109,110,111). Hastanın yaşına uygun kolşisin tedavisi başlandıktan sonra hastanın şikayetleri düzelene kadar doz artırılır, yapılan konsensuseda tedavide maksimum doz 2 mg/gün olarak belirlenmiştir (119). Hastanın 2mg/gün kolşisin tedavisi almasına rağmen üç ay süresince her ay ayda 1 veya daha fazla atak görülmesi kolşisin rezistansı olarak tanımlanır (116). Çalışmalara bakıldığında %5-%10 hasta kolşisin tedavisine dirençlidir (116, 138). Bu hasta grubunda atakları önleyecek, inflamasyonu azaltacak ve amiloidozis gelişimini engelleyecek yeni ilaç gruplarına ihtiyaç doğmuştur. Günümüzde yapılan ilaç çalışmalarında biyolojik ajanlarla tedavi öne çıkmaktadır.

Hastalığın patogeneğinde IL-1 seviyesinin artışıyla inflamatuvar yanıt oluşur, anti IL-1 ilaçlarla IL-1 hedeflenerek inflamasyon oluşumu engellenir. Üç farklı IL-1 reseptör antagonisti vardır. Anakinra insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Rilonacept, IL-1 reseptörünün ekstraselüler parçası ve IL-1 reseptör aksesuar proteininden oluşan füzyon bir proteindir. Kanakinumab ise IgG'e spesifik insan monoklonal antikorudur, IL-1 β 'yı antagonize eder (139). Polikliniğimizde kolşisin rezistan ve/veya amilodozisi

olan hastalara biyolojik ajan olarak IL-1 antagonistleri olan Anakinra ve Kanakinumab tedavileri kullanılmıştır.

Hastalarımızın tanı yaşı 6 ± 4 yıldır. Kurt ve arkadaşlarının Ocak 2020 de anti IL-1 tedavisi alan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada tanı yaşı 6,8 olarak bulunmuştur (119). Yapılan çalışma ve derlemelerde AAA hastalarının %60-80'inin 10 yılından önce tanı aldığı bildirilmekle birlikte hastaların %90'ının 20 yaşından önce tanı aldığı genel kabul gören bilgidir (127). Bu bulgular ışığında kolşisin tedavisine dirençli hastaların tüm hastalarıyla kıyaslandığında tanı alma yaşları daha küçüktür, hastaların şikayetleri daha erken dönemde ortaya çıkmıştır.

Çalışmaya alınan 27 hastanın 16'sında (%59) M694V homozigot mutasyonu bulunmaktadır. Hastaların 8'inde çekirdek aile içinde başka bireyde AAA hastalığı saptanmıştır. Aile içinde AAA olan hastaların 5'inde homozigot M694V mutasyonu saptanmıştır, hastaların 2'sinde heterozigot M694V mutasyonu bulunurken 1'inde mutasyon gözlenmemiştir. Hastalarımızın 4'ünde tedavi başlangıcında amiloidozis bulunmaktadır. Bu 4 hastanın 2'sinde homozigot M694V mutasyonu bulunmaktadır. Söylemezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 proteinürik hastanın 12'sinde homozigot M694V mutasyonu olduğu homozigot M694V mutasyonu olan hastaların artmış amilodoz riski taşıdığı gösterilmiştir (10).

Başaran ve arkadaşları AAA tanılı tekrarlayan atakları olan 8 hastanın MEFV genlerini analiz etmişlerdir. 6 hastada homozigot mutasyon

bulmuşlardır. Tüm hastalar başarılı bir şekilde Anakinra ve/veya Kanakinumab ile tedavi edilmişlerdir (141).

Çalışmamızdaki tedavi yanıtlarını FMF50 skoru ve Hastalık Ağırlık Skorlaması kullanarak değerlendirdiğimizde IL-1 antagonisti kullanan tüm hastalarda tedaviye cevap alınmıştır. IL-1 antagonisti kullanımıyla tedavi öncesi atak sayısı, atak süresi, hasta ve hekim VAS skorlarında belirgin azalma gözlenmiştir. Kanakinumab tedavisi sırasında yılda geçirilen atak sayısı Anakinra'ya göre daha azdır.

Hastalarımızın IL-1 antagonist tedavisi öncesi ve sonrası atak sayıları karşılaştırıldığında; Anakinra tedavisiyle 6. ayda atak sıklığı %83,2, 12. ayda %88 azalmıştır. Bir hasta her gün uygulanan enjeksiyon tedavisinin zorluğu nedeniyle Anakinra'yı günaşırı s.c. enjeksiyon şeklinde kullanmış, atak sıklığında azalma olsa da yaklaşık 2 ayda bir atak geçirmeye devam etmiştir. Diğer tüm hastalarda Anakinra tedavisi hergün s.c. şeklinde başlanmış ve hepsinde atak sayılarında belirgin düşüş gözlenmiştir. Bu gözleme dayanarak hasta Anakinra tedavisini günaşırı kullandığından atak sıklığının azalmadığını söyleyebiliriz. Kanakinumab kullanımıyla 6. Ayda atak sıklığı değişimi %93,9, 12. Ayda %94,6'tür. Yüzdelere bakıldığında Kanakinumab tedavisinin FMF ataklarını azaltmada daha etkili olduğu söylenebilir.

Kanakinumab ve Anakinra'nın AAA ataklarındaki etkilerinin test edildiği birçok çalışma mevcuttur. 14 hasta üzerinde Eroğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hastaların 11'ine Anakinra tedavisi verilmiştir. 9 hasta 3 aylık bir sürede tedaviye olumlu yanıt verirken hastaların 4'ü uyumsuzluk,

lokal yan etkiler ve aktif artrit devam etmesi nedenleriyle Kanakinumab tedavisine geçmiştir. Totalde 9 hasta Kanakinumab tedavisi almış olup tüm hastaların Kanakinumab'a tedavi yanıtları olumlu olmuştur (142).

13 hastanın dahil edildiği çalışmada Özçakar ve arkadaşları, 7 hastada kolşisin rezistansı 6 hastada AAA ilişkili amiloidozis olması nedeniyle hastalara anti IL-1 tedavisi başlamışlardır. Hastaların tümünün atakları tamamen kaybolmuş veya sıklığı azalmıştır (143). Köhler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Anakinra ve Kanakinumab ilaçları değerlendirilmiş, çalışmaya alınan hastalardaki AAA ataklarının sıklığı gözle görülür derece azalmıştır (144).

Çalışmaya alınan 27 hastamızın hepsinde akut faz değerlerinde düşüş gözlenmiş, akut faz negatifliği sağlanmıştır. Hastalarımızın klinik tablosuyla akut faz değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında; Kanakinumab kullanan hastalarda 6. ve 12. ayda yapılan hastalık ağırlık skorlaması ve hastaların atak süreleri ile aynı aylarda sedimentasyon değerleri arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Anakinra tedavisi sırasında hasta VAS ve atak sıklığıyla sedimentasyon ve CRP arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Atak sıklığı, atak süresi ve hasta VAS ile fibrinojen arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Hastaların atak sırasında kandaki akut faz değerlerinden CRP ve sedimentasyona bakılmalıdır, fibrinojen atağın şiddetini yansıtmadığından klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Köhler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Anakinra ve Kanakinumab'ın 2-3 gün sürede hızlı etki gösterdiği ve AAA semptomlarında

ve inflamasyon parametrelerinde 31 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda kalıcı süpresyon sağladığı gözlenmiştir (144).

Çalışmamızda tedavi başlangıcında renal biyopsiyle doğrulanmış 4 hastada amilodoz tespit edilmiştir. Amiloidozlu hastaların visitlerde 24 saatlik idrarda protein miktarları takip edilmiştir. Amiloidozu olan 4 hasta başlangıçta Anakinra tedavisi almışlardır. Sadece 1 hastada proteinüri miktarı azalmış olup diğer hastalardan bir hastada tedavinin 1. ayında, 2 hastada tedavinin 3. ayında proteinüri miktarlarında azalma olmaması hatta artma olması üzerinde Kanakinumab tedavisine geçilmiştir. Kanakinumab tedavisiyle 3 hastanın hepsinde proteinüri miktarlarında ciddi düşüşler gözlenmiştir.

Çetin ve arkadaşları kolşisinin dirençli olduğu 20 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada 12 hasta Anakinra 8 hasta Kanakinumab ile tedavi edilmiştir. Sadece 1 hasta Anakinra tedavisine yanıt vermemiştir. Komplikasyon olarak amiloidozis gelişen hastalarda IL-1 tedavisi uygulaması sonucunda proteinüri miktarlarında ciddi derecede azalma gözlenmiştir (140).

Küçükşahin ve arkadaşları kolşisin kullanan hastaları 4-30 ay boyunca izlemiş, bazı hastalarda çeşitli nedenlerden dolayı IL-1 antagonist tedavisine geçilmiştir. 24 hasta Anakinra kullanırken 2 hastaya Kanakinumab tedavisi uygulanmıştır. Kolşisine dirençli olan 16 hasta IL-1 antagonist tedavisi süresince hiç atak geçirmemiştir, 4 hastada ise atak sıklığı ve süresi azalmıştır. IL-1 inhibitörü alan renal amiloidozlu 5 hastanın 2'sinde tedavi süresince proteinüri miktarlarında önemli derecede azalma gözlenmiş olup diğer

hastaların 24 saatlik idrarda protein miktarlarında önemli bir değişiklik görülmemiştir (145).

Varan ve arkadaşları 33 hastada Anakinra ve 11 hastada Kanakinumab tedavisini kullanmışlardır. Hastaların atak sıklıklarında süresinde ve vizüel analog skalasında (VAS) belirgin düşüş görülmüştür (146). Varan ve arkadaşları ayrıca kolşisin rezistan FMF hastalarından amiloidozisi olan 17 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, IL-1 inhibitör tedavisiyle beraber hastaların kullandıkları kolşisin tedavisine maksimum tolere edilebilir dozda devam edilmiştir. Tüm hastalarda inflamasyon belirteçleri ve proteinüri miktarlarında azalma saptanmış, hasta ve doktor global değerlendirme aracılığıyla IL-1 antagonistin yararı gözlenmiştir (147).

İnterlökin-1 antagonist tedavisi sırasında hastalarda karşılaşılan yan etkilere bakıldığında; Anakinra kullanan hastalardan biri alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) geçirmiş ve ilaca 2 ay ara verilmiştir. Aynı hastada ilaç uygulaması sonrası lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiştir. 1 hastada lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiş ve ilaç değiştirilmiştir. Kanakinumab kullanan hastalardan 2 hastada lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiştir.

IL-1 antagonistlerinin yan etkileriyle ilgili yapılan bir çalışmada hastaların %16'sında üst solunum yolu enfeksiyonlarını artırdığı saptanmıştır (142). 172 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların 24'ünde yan etki görülmüştür. Anakinra kullanımı ile bir hastada anafilaktoid reaksiyon, bir hastada ciddi nötropeni, bir hastada pnömoni; Kanakinumab kullanan bir

hastada ise fungal pnömoni görülmüştür. Kalan 20 hastanın 17'sinde enjeksiyon yeri reaksiyonu, bir herpetik enfeksiyon, bir kişide selülit ve bir kişide psöriyazis gözlenmiştir (133).

Gülezer ve arkadaşlarının Kanakinumab kullanan 15 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tedavi sırasında 2 hastada üriner sistem enfeksiyonu, 1 hastada bronkopnömoni, 2 hastada diş absesi görülmüş, fırsatçı enfeksiyon veya ciddi yan etki görülmemiştir (148). Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada Anakinra kullanan çocuk ve erişkin hastalarda yan etkilere bakılmış, en sık görülen yan etkinin lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu ve enjeksiyon yerinde ağrı olduğu görülmüştür. Çocuk hastalarda erişkin hastalara göre daha fazla lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları (%58,5) ve karaciğer toksisitesi (%17) saptanmıştır. %9 hastada ağır enfeksiyonlar görülmüştür. Aynı çalışmada Kanakinumab kullanan çocuk hastaların %17'sinde solunum yolu enfeksiyonları, %9'unda karaciğer toksisitesi, %4'ünde lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiştir (149).

IL-1 antagonistlerinin enfeksiyon riskini artırdığı biliniyor. Sıklık olarak az olsa da tedavi sırasında hastada gelişen ciddi enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. En sık görülen yan etkinin lokal yan etkiler olması ve ciddi enfeksiyon oranının az olması, IL-1 antagonist ilaç kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Kolşisin tedavisine dirençli FMF tanısı alan hastaların tüm FMF hastalarıyla kıyaslandığında tanı alma yaşları daha küçüktür, hastaların şikayetleri daha erken dönemde ortaya çıkmıştır.

2. IL-1 antagonist tedavisi ile hastaların atak sayısı, atak süresi, akut faz yanıtlarında belirgin düşüş görülmüştür. Kanakinumab, Anakinraya oranla atak sayısını daha fazla düşürmektedir.

3. Çalışmamızdaki FMF hastalığına sekonder amiloidozu olan 4 hastanın proteinüri değerlerine bakıldığında, Kanakinumab Anakinraya göre proteinürinin azalmasında daha etkilidir.

4. Kanakinumab kullanan hastalarda 6. ve 12. ayda yapılan hastalık ağırlık skorlaması ve hastaların atak süreleri ile aynı aylarda sedimentasyon değerleri arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Anakinra tedavisi sırasında hasta VAS ve atak sıklığıyla sedimentasyon ve CRP arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Atak sıklığı, atak süresi ve hasta VAS ile fibrinojen arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Hastaların atak sırasında kandaki akut faz değerlerinden CRP ve sedimentasyona bakılmalıdır, fibrinojen FMF atağın şiddetini yansıtmadığından klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

5. Anakinra kullanan 1 hasta alt solunum yolu enfeksiyonu 2 hastada lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiş, Kanakinumab kullanan 2 hastada lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gelişmiştir. Hastaların hiçbirinde ciddi

enfeksiyon görülmemiştir. Bu yan etkilere bakıldığında Anakinra ve Kanakinumab'ın kullanımının güvenli olduğu söylenebilir.

6. IL-1 antagonist tedavisinin 6. ve 12. ayında bakılan FMF50 ve Hastalık ağırlık skorlamasına göre tüm hastalarda tedaviye yanıt alınmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351: 659– 64
2. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A, Familial Mediterranean Fever (FMF): From diagnosis to treatment. Sante 2004;14(4), 261-6.
3. French FMF Consortium Localization of the familial mediterranean fever gen (FMF) to a 250-kb interval in non-Askinazi Jewish founder haplotypes Am J Hum Genet 1996;59;603-12.
4. Marmarali A. Garip bir karın sendromu Türk Tip Cemiyet Mecm 1946;12;436-443.
5. Sarrauste De Menthère C, Terrière S, Pugnère D, Ruiz M, Demaille J, Toutou I: Infevers: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. Nucleic Acids Res 2003; 31: 282-5.
6. Giancane G, Nienke ter H, Wulffraat N, Vastert B, et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of Familial Mediterranean Fever. Pediatr Rheumatol. 2014;12(Suppl 1):241.
7. Papadopoulos Vp, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K: The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. Ann Hum Genet 2008; 72: 752-61.
8. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F, MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of familial mediterranean fever. Gene 2017; 626:9-13.

9. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 30(1), 185-90.
10. Soylemezoglu, O, Arga, M, Fidan, K, Gonen, S, Emeksiz, H C, Hasanoglu E, & Buyan, N. Unresponsiveness to Colchicine Therapy in Patients with Familial Mediterranean Fever Homozygous for the M694V Mutation. *The Journal of Rheumatology*, 2009; 37(1), 182–189.
11. Orbach H, Ben-Chetrit E, Familial Mediterranean Fever- A review and update. *Minerva Med* 2001; 92(6), 421-30.
12. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell*. 2003;11:591–604.
13. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:570–580.
14. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287:1302.
15. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:89–97.
16. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or

- sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:358–362.
17. Ben-Chetrit, E, & Touitou, I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis & Rheumatism*, 2009; 61(10), 1447–1453.
 18. Endo Y, Koga T, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A. Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. *Arthritis Res Ther* 2018;20:257.
 19. Aydın F, Özçakar ZB, Yalçınkaya F. Familial Mediterranean Fever Diagnosis and Treatment. (*Türkiye Klinikleri*) *J Rheumatol-Special* 2017;10:46–54
 20. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz Y. Familial Mediterranean fever. *Jarem* 2015;5:89–93
 21. Molad, Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Current Rheumatology Reports*, 2002; 4(3), 252–256.
 22. S. Georgin-Lavialle, V. Hentgen, K. Stankovic Stojanovic, C. Bachmeyer, F. Rodrigues, L. Savey, S. Abbara, P-L. Conan, T. Fraisse, M. Delplanque, A. Rouet, N. Sbeih, I. Koné-Paut, G. Grateau. Familial Mediterranean Fever, *Rev Med Interne* 2018; 39 (4), 240-255.
 23. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians* 1908; 23: 504-518.

24. Reimann, H.A. Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia, and intermittent arthralgia. J.A.M.A. 1948;136:239
25. Mamou H, Cattan R. La maladie periodique (sur 14 caspersonnels dont 8 compliques de nephropaties) Sem Hop Paris 1952; 28: 1062-1070.
26. Heller, H, Sohar E, Kariv, I, Sherf, L. Familial Mediterranean fever. Harefuah. 1955;48:91-103.
27. Sohar E, Gafni J, Pras M, Herller H. Familial mediterranean fever. August 1967; 43: 227-253.
28. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). New York: Elsevier North-Holland; 1981; 5:5–14.
29. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001; 9: 473–83.
30. Ben-Chetrit E, Hayrapetyan H, Yegiazaryan A, Shahsuvaryan G, Sarkisian T. Familial Mediterranean fever in Armenia in 2015: some interesting lessons. Clin Exp Rheumatology 2015; 33:15-18.
31. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. Am J Med Genet 2005; 55: 311–4.
32. Daniels, M, Shohat, T, Brenner-Ullman, A, & Shohat, M. (1995). Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and

- ashkenazic Jewish populations in Israel. *American Journal of Medical Genetics*, 55(3), 311–314.
33. Turkish FMF Study Group, Familial Medditerranean Fever (FMF) in Turkey. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
 34. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 50–6.
 35. Tomiyama N, Higashiuesato Y, Oda T, Baba E, Harada M, Azuma M, et al. MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 3–7.
 36. Ben-Chetri E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the World. *Arthritis Care & Research* 2009; 61(10), 1447-1453.
 37. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, Kasapcopur O.,Baskin E.,FidanK., Yalcinkaya F. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(6): 152-5.
 38. Deng Z, Sood R, Balow JE, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause. *Cell* 1997;90:797–807.
 39. Federici S, Calcagno G, Finetti M, et al. Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1961–5.

40. Giancane, G, Ter Haar, N M, Wulffraat, N, Vastert, SJ, Barron, K, Hentgen, V,Ozen, S. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015;74(4), 635–641.
41. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial mediterranean fever in Turkey Freund publishing House 1997;66-71.
42. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The Infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008; 29: 803–8.
43. Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, Düzova A, Özçakar ZB et all. Familial Mediterranean Fever Gene Mutation Frequencies in a Sample Turkish Population. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 (6 Suppl 102):97-100.
44. Kess S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacts of perikarditis as a manifestation of familial metditerranean fever. *QJ Med* 1997; 90(10):643-7.
45. Mankan AK, Kubarenko A, Hornung V. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:369–381.
46. Seshadri S, Duncan MD, Hart JM, et al. Pyrin levels in human monocytes and monocyte-derived macrophages regulate IL-1beta processing and release. *J Immunol*. 2007; 179:1274–1281.
47. Petrushkin, H, Stanford, M, Fortune, F, & Jawad, A. S. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms,

Ocular Manifestations, and Treatment. Ocular Immunology and Inflammation, 2015; 1–9.

48. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Am J Med Sci* 1981; 281: 15-18
49. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. *Ann Intern Med* 1970; 73: 737-740.
50. Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Correction of a suppressor cell deficiency in familial Mediterranean fever by colchicine. *Clin Exp Immunol* 1981; 46: 77-81.
51. Melamed I, Shemer Y, Zakuth V, Tzeheval E, Pras M, Spirer Z. The immune system in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol*. 1983; 53: 659-662.
52. Matzner Y, Partridge REH, Levy M, Babior BM. Diminished activity of chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. *Blood* 1984; 63: 629-633.
53. Barakat MH, Uumaa KA, El-Khawad AO, Menon NK, Badawi A. Suppression of familial Mediterranean fever (FMF) by reserpine therapy. *J Kuwait Med Assoc* 1981; 15: 3-6.
54. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF. Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet* 1984; 1: 656-657.
55. Samuels J., Aksentjevich I., Torosyan Y., Centola M., Deng Z., Sood R., Kastner D. Familial mediterranean fever at the millennium clinical spectrum,

- ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the national institutes of health. *Molecular medicine* 1998; (77) 268-97.
56. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2000;31:310–319.
 57. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2006;33: 1089–1092.
 58. Grateu G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes *Rheumatology* 2004; 43:410-415.
 59. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1–11.
 60. Shohat M., Halpern G. Familial mediterranean fever- a review. *Genetics in Medicine* 2011;13 (6) 487-498.
 61. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005;32:859 – 862.
 62. Heller H., Gafni J., Michaeli D., Shahin N., Sohar E., Ehrlich G., Karten I., Sokoloff L. The arthritis of familial mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum* 1966; (9) 1-17.
 63. Barakat MH., Gumaa KA., Malhas LN., el-Sobki NI., Fenech FF. Familial mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs. A study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986; 60:837-47.

64. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familian mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literatüre. *Am J Med* 1967;43: 227-53.
65. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 2005;59:202–205.
66. Tutar HE, Imamoglu A, Kendirli T, Akar E, Atalay S, Akar N. Isolated recurrent pericarditis in a patient with familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2001;160:264 –265.
67. Okutur K, Seber S, Oztekin E, Bes C, Borlu F. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of Familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit* 2008; 14:139 –141.
68. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Akut scrotal pain comlicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994; 81: 894-96.
69. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 22: 1708-9.
70. Schwabe AD, Monroe JB. Meningitis in familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1960; 53: 407-11.
71. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 301-21.
72. Dabestani A, Noble LM, Child JS., Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in Familial Mediterranean fever: An echocardiographic study. *Chest* 1992; 81: 592-95.

73. Zimand S., Tauber T., Hegesch T., Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. Clin Exp Rheumatol 1994; 12:67-69.
74. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C., Yazici H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1997; 24: 323-27.
75. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. Eur J Pediatr 1997; 156:619-23.
76. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann Rheum Dis 2003;62:916 –919.
77. Hershcovici T, Chajek-Shaul T, Hasin T, et al. Familial Mediterranean fever and peritoneal malignant mesothelioma: a possible association? Isr Med Assoc J 2006;8:509 –511.
78. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). Sem Hop 1952; 28: 1062-70.
79. Heller H, Shoar E, Gafni J, Heller J. Amiloidozis in FMF An independent genetically determined character. Arch Intern Med 1961;107:539-50.
80. Kess S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacts of perikarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. QJ Med 1997; 90(10):643-7.

81. Lineh A, Madgar L, Langevitz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever J Urol 1994;151:431-32.
82. Moskovitz B, Bolkier M., Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. J Pediatr Surg 1995;30:1517-18.
83. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. Amyloid 1999;6:1–6.
84. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. Rheumatol Int 2005;25:442– 446.
85. Sezer İ, Kocabaş H, Melikoğlu MA. Ailesel Akdeniz ateşi. Selçuk Tıp Dergisi 2007;4(23):210-216.
86. International FMF consorsium. Ancient missense mutations in a new member of RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever Cell 1997;90:797-807.
87. Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatr Clin N Am 2005;52:577-609.
88. Galeazzi M., Gasbarrini G., Ghirardello A., et al. Autoinflammatory syndromes. Clin Exp Rheumatol 2006; 24:79-85.
89. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. Arch Intern Med. 1961;107: 539-50.

90. Dilşen N. Ailevi Akdeniz Ateşi. Editör: Prof. Dr. Kemalettin Büyükoztürk. İç hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi 2007:2767-2773.
91. Ansel B, Bacon PA, Lie JT, Yazıcı H., Eds the vasculitides, science and practice London, Chapman and Hall Medical, 1996;412-6.
92. Sohar Ezra, Gafni Joseph PM. Tel-hashomer criteria fort he diagnosis of FMF. First International Conference on FMF. London and Tel Aviv: Freund Publishing house, 1997:207.
93. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Et al Criteria for diagnosis of Familial Mediterranean Fever. Arth Rhem 1997;40:1879-85.
94. Yalçinkaya F, Ozen S., Özçakar ZB, et all. A new set of criteria fort he diagnozis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology (Oxford) 2009;48;395-8.
95. Özçakar ZB, Yalçinkaya F., Çakar N. et all. Application of the new pediatric criteria and Tel Hahomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. European Journal of Pediatrics. 2011;170(8),1055-1057.
96. Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, Düzova A., Özçakar ZB et all. Familial Mediterranean Fever Gene Mutation Frequencies in a Sample Turkish Population. Clin Exp Rheumatol. 2016;34 (6 Suppl 102):97-100.
97. Ertekin V., Selimoğlu MA., Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. Rheumatol Int 2005;25:398.
98. Giancane, G., Ter Haar, N. M., Wulffraat, N., Vastert, S. J., Barron, K., Hentgen, V., Ozen, S. (2015). Evidence-based recommendations for genetic

- diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(4),635-641.
99. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:743–8.
100. Demirkaya, E, Acikel, C, Hashkes, P, Gattorno, M, Gul, A, Ozdogan, H. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016;75(6), 1051–1056.
101. Ozen, S, Demirkaya, E, Duzova, A, Erdogan, O, Erken, E, Gul, A. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014;73(5), 897–901.
102. Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, Düzova A, Özçakar Z, Fidan K., Yalçınkaya F. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies in a sample Turkish population. *Rheumatology Online* 2016;34:97-100.
103. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz SE et al. Is neutrophil/ lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int* 2013;18:53-17.
104. Yorulmaz A., Akbulut H., et al. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clinical Rheumatology* 2018;38:701-707.

105. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan Zh A et al Cytokine profile of Armenian patients with familial Mediterranean fever. Clin Biochem 2008;41:920–922.
106. Yildirim K, Uzkeser H, Keles M et al Relationship between serum interleukin-1 β levels and acute phase response proteins in patients with familial Mediterranean fever. Biochem Med 2012;22:109–113.
107. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, van der Meer J, Livneh A Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1999;26:890–897.
108. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R., Tağ T, A new approach to the treatment of periyodic fever. Med Bull İstanbul 1972;5:44-9.
109. Zemer D, Revach M, Pras MA, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1974;291:932–934.
110. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a double-blind trial. N Engl J Med. 1974;291:934 –937.
111. Levy M, Eliakim M. Long-term colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever. Br Med J. 1977;2(6090):808.
112. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). J Pediatr. 1990;116:997–999.

113. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34:973–977.
114. Ben-Cherit E., Okur Ö., Ekmekçi A., Özcan R., Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bul Istanbul* 1972;5:44-9.
115. Ozen, S., Kone-Paut, I., & Gül, A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*,2017;47(1):115–120.
116. Ertekin V, Selimoglu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int.* 2005;47:640 – 644.
117. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1986;314: 1001–1005.
118. Kurt T, Aydın F, Tekgöz P.N, Sezer M, Uncu N, Çelikel B. Effect of anti-interleukin-1 treatment on quality of life in children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A single-center experience. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2020;00:1-5.
119. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21: 509 –514.

120. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001;358:24 –29.
121. Öner A, Erdoğan O, Demircin G, Bülbül M., Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:521-6.
122. Oner A, Erdogan O, Demircin G, Bulbul M, Memis L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:521–526.
123. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:874 – 883.
124. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1995;31:616 – 620.
125. Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, Rachmilewitz D, Eliakim M. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Dig Dis Sci*. 1982;27:723–727.
126. Langevitz P., Livneh A., Zemer D. Seronegative spondyloarthropathy in FMF arthritis *Rheum* 1994;37:S203.
127. Ferrannini E, Pentimone F. Marrow aplasia following colchicine treatment for gouty arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1984; 2:173–175.

128. Guven AG, Bahat E, Akman S, Artan R, Erol M. Late diagnosis of severe colchicine intoxication. *Pediatrics*. 2002;109:971–973.
129. Chae JJ., Wood G., Masters SL., et al. The B30 2 domain of pyrin, Familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 modulate IL-1 production. *Proc Natl Acad USA* 2006;103:9982-7.
130. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644–51.
131. Özen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Cangüneri M. Anti-interleukin treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *Pediatric Rheumatology* 2011;38(3)516-518.
132. Köhler BM, Lorenz HM, Blank N. IL-1 blocking thrapy in colchicine resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 2018;5(4):230-234.
133. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, et al. Nationwide Experience with Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res*. 2017;70:1090–4.
134. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile 1999;92:309 –318.
135. Mamou H, Cattan R. La maladie periodique (sur 14 caspersonnels don 8 compliques de nephropaties) *Sem Hop Paris* 1952;28:1062-1070.

136. Dilşen N. ailevi Akdeniz Ateşi. Editör: Prof. Dr. Kemalettin Büyüköztürk. İç hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi 2007;2767-2773.
137. Rogers DB, Shohat M, Peterson GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter JL. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168-172.
138. van der Hilst JCH, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016;10:75-80.
139. Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, da Silva CAA, de Magalhães CMR, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(1):37-43.
140. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, et al. Efficacy of Interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation*. 2015;38(1):27-31.
141. Başaran Ö, Uncu N, Çelikel BA, Taktak A, Gür G, Cakar N. Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):621-4.
142. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1733-7.

143. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçinkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. Clin Rheumatol. 2016;35(2):441–6.
144. Köhler BM, Lorenz H-M, Blank N. IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Eur J Rheumatol. 2018;5(4):230–4.
145. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. Mod Rheumatol. 2017;27(2):350–5.
146. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Salman RB, Satis H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. Clin Rheumatol. 2019;38(4):1125–30.
147. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. Mod Rheumatol. 2019;29(2):363–6.
148. Gülez N, Makay B, Sözeri B. Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial Mediterranean fever patients. Modern Rheumatology. 2018;30(1):166-171.
149. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, Touitou I, Koné-Paut I; MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1

treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 19.

8.ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayan ateşli ataklar ve karın, göğüs veya eklem ağrısıyla seyreden serozal inflamasyonla tanımlanır. Hastalığın ana tedavisi kolşisindir. Tedavinin amacı akut atakları ve amiloidozu önlemek, kronik inflamasyonu azaltmak ve kabul edilebilir bir yaşam kalitesi sağlamaktır. AAA patogenezinin ilişkin yapılan son çalışmalar, kolşisin dirençli ya da kolşisin intoleranslı hastalarda, IL-1 tedavilerinin önemini ortaya koymaktadır. Yaptığımız çalışmada IL-1 antagonistlerinden Anakinra ve Kanakinumab tedavileri kolşisine yanıt vermeyen 27 hastada kullanılmıştır. İnterlökin-1 antagonist tedavisinde hastaların 20'si Anakinra (hastaların 6'sının tedavisi Kanakinumab ile değiştirilmiştir), 23'ü ise Kanakinumab kullanmaktadır. 17 hastaya ilk IL-1 antagonisti olarak Kanakinumab başlanmıştır.

Hastaların IL-1 antagonist tedavisine yanıtlarını değerlendirirken FMF50 skoru ve Hastalık Ağırlık skorundan faydalanılmıştır. Tedavinin 6. ve 12. ayında Anakinra ve Kanakinumab ilaçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların tedavi başlangıcı, 1. ay, 3. ay, 6. y ve 12. aylarında beyaz küre, CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve idrarda proteinüri değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarımızın hepsinde akut faz değerlerinde düşüş gözlenmiş, akut faz negatifliği sağlanmıştır.

Amiloidozu olan 4 hasta başlangıçta Anakinra tedavisi almışlardır. Anakinra tedavisiyle 1 hastada proteinüri miktarı azalmış, diğer hastaların tedavisi Kanakinumab ile değiştirilmiştir. Kanakinumab tedavisiyle 3 hastanın hepsinde proteinüri miktarlarında ciddi düşüşler gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki tedavi yanıtlarını FMF50 skoru ve Hastalık Ağırlık Skorlaması kullanarak değerlendirdiğimizde IL-1 antagonisti kullanan tüm hastalarda tedaviye cevap alınmıştır. IL-1 antagonisti kullanımıyla tedavi öncesi atak sayısı, atak süresi, hasta ve hekim VAS skorlarında belirgin azalma gözlenmiştir. Kanakinumab tedavisi sırasında yılda geçirilen atak sayısı Anakinra'ya göre daha az bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dirençli AAA, IL-1 antagonist tedavisi, FMF50, Hastalık Ağırlık Skoru

9.SUMMARY

Familial Mediterranean Fever is characterized by recurrent febrile attacks and serosal inflammation with abdominal, chest or joint pain. The main treatment for the disease is colchicine. The aim of treatment is to prevent acute attacks and amyloidosis, reduce chronic inflammation and provide an acceptable quality of life. Recent studies on the pathogenesis of FMF show the importance of IL-1 therapies in patients with colchicine-resistant or colchicine intolerance. In our study, IL-1 antagonists Anakinra and Kanakinumab treatments were used in 27 patients who did not respond to colchicine. In the interleukin-1 antagonist treatment, 20 of the patients use Anakinra (treatment of 6 patients was changed with Kanakinumab) and 23 of them use Kanakinumab. Kanakinumab was started in 17 patients as the first IL-1 antagonist.

FMF50 score and Disease Severity score were used to evaluate the patients response to IL-1 antagonist therapy. Anakinra and Kanakinumab drugs were evaluated separately in the 6th, 12th months of treatment. In addition, white blood cell, CRP, sedimentation, fibrinogen and urinary proteinuria values were recorded at the beginning of the treatment, 1 month, 3 months, 6 years and 12 months.

A decrease in acute phase values was observed in all of our patients included in the study, and acute phase negativity was achieved.

Four patients with amyloidosis initially received Anakinra therapy. With Anakinra treatment, the amount of proteinuria decreased in 1 patient, the treatment of other patients was changed to Kanakinumab. Serious decreases in the amount of proteinuria were observed in all 3 patients with kanakinumab treatment.

When we evaluated the treatment responses in our study using the FMF50 score and the Disease Severity Score, all patients using IL-1 antagonists responded to the treatment. With the use of IL-1 antagonist, a significant decrease was observed in the number of attacks before treatment, duration of attacks, and patient and physician VAS scores. The number of attacks per year during Kanakinumab treatment was found to be less than Anakinra.

Keywords: Resistant FMF, IL-1 antagonist therapy, FMF50, Disease Severity Score

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hatice Kübra

Soyadı: Özsoy

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara 09.11.1991

Eğitim:

Ankara Fatih İlköğretim okulu 1997 - 2005

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi 2005 - 2009

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
2016-

Yabancı Dili: İngilizce

Çalıştığı Kurumlar:

Kahramanmaraş Nurhak Devlet Hastanesi Acil servis 2015-2016

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 2016

