



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA KULLANILAN
KONVANSİYONEL KOLŞİSİNLER İLE YURT DIŞI KOLŞİSİN
PREPERATLARININ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yasin Can TOPÇU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA KULLANILAN
KONVANSİYONEL KOLŞİSİNLER İLE YURT DIŞI KOLŞİSİN
PREPERATLARININ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yasin Can TOPÇU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H. Ediz DALKILIÇ

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
Özet	vii
İngilizce Özet	viii
GİRİŞ	1
1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
1.2. Epidemiyoloji	4
1.3. Genetik.....	5
1.4. Patogenez	6
1.4.1. AAA'dan Sorumlu Genin Tanımlanması:	6
1.4.2. C5a İnhibitör Protein Eksikliği:	8
1.4.3. Katekolamin Metabolizma Bozukluğu:	9
1.4.4. Nötrofillerin Rolü:	9
1.4.5. Lipokortin Yetersizliği:	10
1.4.6. İmmünolojik Anormallikler:	10
1.4.7. Proinflamatuvar Sitokinlerin Rolü:	10
1.5. Klinik Bulgular.....	11
1.5.1. Tekrarlayıcı Ateş atakları	11
1.5.2. Abdominal Ataklar	12
1.5.3. Göğüs Ağrısı	13
1.5.4. Sinovyal Ataklar	13
1.5.5. Erizipel Benzeri Eritem.....	15
1.5.6. Kas Bulguları.....	16
1.5.7 Vaskülit	16
1.5.8. Diğer Nadir Bulgular.....	17
1.6. Amiloidoz	18
1.7. Laboratuvar Bulguları	20
1.8. Tanı	22
1.9. Ayırıcı Tanı	26
1.9.1 Hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS):.....	26
1.9.2 TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS):	26
1.9.3 Muckle-Wells sendromu:.....	26

1.9.4 PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenopathy) sendromu:	27
1.10. Tedavi.....	27
1.10.1. Kolşisin	27
1.10.2. IL-1 Antagonistleri	31
1.10.3 Diğer tedaviler:.....	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Çalışma Yöntemi	35
2.2. Çalışma Grubu	35
2.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	35
2.4. Verilerin Toplanması.....	36
2.5. İstatistiksel Analiz	36
2.6. Yurt dışı Kolşisin.....	36
3. Bulgular.....	38
4. Tartışma ve Sonuç.....	45
5. KAYNAKLAR	48
6. TEŞEKKÜR.....	56
7. ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMALAR

AAA: Ailevi akdeniz ateşi

IL-1: İnterlökin-1

IL-1-β: İnterlökin-1-Beta

IL-2: İnterlökin-2

IL-12: İnterlökin-12

IL-18: İnterlökin-18

TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa

FMF: Familial mediterranean fever

Mg: Miligram

Ms: Milattan sonra

KDa: Kilo Dalton

C5a: Aktive kompleman 5

İL8: İnterlökin-8

HSP: Henoch Schönlein purpurası

PAN: Poliarteritis nodosa

C3: Kompleman 3

SSS: Santral sinir sistemi

CRP: C-reaktif protein

SAA: Serum amiloid A

IL-6: İnterlökin-6

NO: Nitrik oksit

RF: Romatoid faktör

ANA: Anti nükleer antikor

Anti CCP: Anti siklik sitrülünlenmiş peptit antikor

ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikorları

JRA: Juvenil romatoid artrit

HIDS: Hiperimmunglobulin D sendromu

TRAPS: TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati

IgD: İmmunoglobulin D

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HD: Hemodiyaliz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Pirin proteininin yapısı

Şekil 2 ve 3: Pirin proteininin inflamasyondaki yeri.

Şekil 4: AAA patofizyolojisi

Şekil 5: A) Erizipel Benzeri Eritem B) Atak esnasında masif perikardiyal effüzyon varlığı C) Peritonit atakları nedeniyle akut batın tablosu ile karışan, ve tekrarlayan batın operasyonları geçirilmesi sonucu oluşan skar dokuları

Şekil 6: IL-1 antagonistleri; Anakinra; Rekombinant IL-1- β reseptör antagonisti, Kanakinumab: İnsan IL-1- β monoklonal antikoru, Rilonacept: İnsan IL-1- β reseptör füzyon proteini

Şekil 7: Çalışmamızdaki 75 hastanın cinsiyete göre dağılımı

Şekil 8: Genetik mutasyonlarının dağılımı

Şekil 9: Yurt dışı preparatlarının kullanılma oranı

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: AAA genetik tanısında kullanılan mutasyonlar

Tablo 2: Tel Hashomer Kriterleri

Tablo 3: Livneh Kriterleri

Tablo 4: Çalışmamızdaki hastaların yaş, tanı yaşı, tanı süresi dağılımı

Tablo 5: Hastaların genetik mutasyonu dağılımı

Tablo 6: Appendektomi, renal amiloidoz, ailede AAA öyküsü, ailede hemodiyalize girme öyküsü

Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri

Tablo 8: Türk kolşisini direnç/yan etki sonrası yanıtız kişilerde, ileri tedaviye geçilme oranı

Tablo 9: Türk kolşisine yanıtızlık oranı

Tablo 10: Yurt dışı kolşisini öncesi atak süresi karşılaştırılması

Tablo 11: Yurt dışı kolşisini sonrası atak süresi karşılaştırılması

Tablo 12: Yurt dışı kolşisini öncesi ve sonrası ortalama atak süresi karşılaştırılması

Tablo 13: Yurt dışı kolşisini öncesi atak sıklığı karşılaştırılması

Tablo 14: Yurt dışı kolşisini sonrası atak sıklığı karşılaştırılması

Tablo 15: Yurt dışı kolşisini öncesi ve sonrası atak sıklığı karşılaştırılması

ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), steril peritonit, plevral inflamasyon, artrit ve / veya erizipel benzeri döküntü ile tekrarlayan ateş epizodları ile karakterize, monojenik, oto inflamatuvar kalıtsal bir hastalıktır. Bu klinik epizotlar kendi kendini sınırlandırır da, hastalar düşük yaşam kalitesi, kronik inflamasyonun bir sekeli olarak, böbrek yetmezliğine ve erken ölüme yol açabilen sekonder amiloidoz gelişme riski altındadır.

Uygun dozlarda kullanıldığında kolşisin güvenli ve AAA tedavisinde etkili olup amiloidozu önleyen yegane ve en önemli moleküldür.

Çalışmamızda yurt içi kolşisin preparatlarına (colchium dispert, kolsin) direnç veya yan etki durumlarında, yurt dışı kolşisinlerinin (Colchicine Opocalcium, Colchicine Lirca, Colchicine Seid) etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğinde takipli, konvansiyonel kolşisinlere dirençli veya yan etki gelişen 75 hasta katılmıştır.

Yurt dışı preparatlarına geçen hastalarda atak sıklığında ve süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$).

Sonuç olarak; yüksek maliyetli ve bazı hastaların uyum sağlamakta zorlandığı biyolojik tedavilere geçilmeden önce kolşisinin yurt dışı preparatlarının kullanımı iyi bir alternatif, etkili, ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, otoinflamatuvar, kolşisin, romatolojik hastalık, sınıflandırma

SUMMARY

Comparison Of The Effects Of Conventional Colchicines And Overseas Colchicine Preparations Used In Family Mediterranean Fever

Familial Mediterranean fever (FMF) is a monogenic, auto-inflammatory inherited disease characterized by recurrent episodes of fever with sterile peritonitis, pleural inflammation, arthritis, and/or erysipelas-like rash. Although these clinical episodes are self-limiting, patients are at risk of developing secondary amyloidosis as a sequela of poor quality of life, chronic inflammation, which can lead to kidney failure and premature death.

When used in appropriate doses, colchicine is safe and effective in the treatment of FMF, and is the only and most important molecule that prevents amyloidosis.

In our study, we aimed to investigate the effectiveness of foreign colchicine (Colchicine Opocalcium, Colchicine Lirca, Colchicine Seid) in cases of resistance or side effects to domestic colchicine preparations (colchium dispert, kolsin).

Our study included 75 patients who were followed up in the Rheumatology outpatient clinic of Bursa Uludag University Internal Medicine Department, who were resistant to conventional colchicine or developed side effects.

A statistically significant decrease was found in the frequency and duration of attacks in patients who switched to foreign preparations ($p < 0.001$).

As a result; Before switching to biological treatments, which are costly and some patients have difficulty in adapting, the use of foreign

colchicine preparations is seen as a good alternative, effective and well tolerated treatment option.

Keywords: Familian Mediterranean Fever, Autoinflammatory, Colchicine, rheumatological disease , classification

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) dünyada en sık görülen kalıtsal otoinflamatuvar hastalıktır. Hastalar dünya çapında bildirilse de, öncelikle Doğu Akdeniz bölgesindeki bireyleri (Türk, Ermeni, Kuzey Afrika, Yahudi Ve Arap kökenli bireylerde) etkiler. AAA, bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici işlevleri olan pirin adlı bir proteini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan dolayı kaynaklanır (1). Pirin, IL-1- β (İnterlökin-1-Beta) üretiminde rol oynayıp, inflamatuvar yanıtta rol oynar. Aynı zamanda inflamazomun bir bileşenidir (2). Bu genlerde en sık görülen mutasyon MEFV genindeki mutasyonlardır (%25-%65) (3). Bu gen 16. kromozomun kısa kolunda bulunur. Genellikle otozomal resesif kalıtılır (4). AAA hastalarında; normalde enfeksiyon veya toksinlerle tetiklenen inflamazom, mutasyon olması nedeniyle tetiklenip, IL-1, IL-18 gibi medyatörlerin salınımına sebep olup inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyon durumu AAA ataklarının sebebi olarak kabul edilmektedir (2).

AAA tekrarlayan ateş, serozit (periton, plevra, sinovia) ile karakterizedir. Ataklar genellikle ani başlangıç gösterip, en az 12 saat sürmektedir, ve 3-4 gün içinde kendiliğinden sonlanmaktadır. Atak süresi, sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya değişmektedir. Bazı hastalarda ise atak öncesi prodromal dönem olmaktadır. Huzursuzluk, anksiyete, iştah artımı, tat duyusunda değişiklik gibi semptomlarla kendini göstermektedir (5).

AAA ataklarının önemi sadece atak kısmı değildir. Uzun süreçte bu ataklar AAA'nın en önemli ve en ölümcül komplikasyonu olan amilodoz birikimine neden olmaktadır. Bu amilodoz tipi sekonder amilodoz (AA tipi, reaktif amilodoz) olup, uzun süreli sistemik inflamasyonun bir sonucudur (6). Amilodoz masif proteinüriye ve son dönem böbrek yetmezliğine, şiddetli diyareye, gastrointestinal sistemde malarbsorbsiyona, kalp yetmezliği ve ritim bozukluklarına, ve sonuç olarak hasta kaybına neden olabilmektedir (7).

Hastalığın temel tedavisini kolşisin oluşturur. Kolşisin atak sıklığını, şiddetini, ve süresini azaltmakla birlikte daha önemli olarak, amiloidozu önlemektedir (8). Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak nötrofillerde birikimi ile etkili olduğu düşünülmektedir. Hücrelerde, β -Tübilin'e bağlanarak mikrotübüllerin polimerizasyonunu ve toplanmasını inhibe ettiği ve böylece bir çok hücre düzeyindeki fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir (9). Kolşisin kemokinlerin, prostanooidlerin salınımını düzenler, nötrofil ve endotel hücrelerin adezyon moleküllerini inhibe ederek nötrofil degranülasyonunu, kemotaksisini ve fagositozunu azaltır ve inflamasyonun başlamasını ve gelişmesini baskılar. Kolşisinin ürik asit kristal birikimini de azalttığı gösterilmiştir (10).

Kolşisin güz çiğdemi çiçeği olarak bilinen "colchicum autumnale"den elde edilir. Kolşisinin seri üretiminde çeşitli zorluklar vardır. Bu nedenle her tabletin aynı miktarda kolşisin içermesini sağlamak zor olabilir. Türkiye'de 2 değişik versiyonda kolşisin ilacı bulunmaktadır. Bunlardan biri Colchicum dispert, diğeri ise Kolsin'dir. Her iki formun 0,5 mg kolşisin içeren tabletleri vardır. Hastaların çoğunluğu uygun dozda kullanıldığında ülkemizde bulunan kolşisin preparatlarından kısmi yada tam fayda görür ancak %5 ile 10 kadarında ilaç direnci olabilir. Direnç tanımı ise şöyledir: En az 6 ay boyunca maksimum tolere edilebilen Kolşisin dozuna rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçirmek (11). Bazı hastalar ise özellikle gastrointestinal sistem başta olmak üzere ilaç yan etkilerine bağlı olarak ilacı kullanamaz.

Bir Kolşisin preparatı ile yanıt alınamaması veya intolerans nedeniyle kullanılamaması durumunda başka bir kolşisin preparatını kullanmak veya yurt dışı kolşisinlerini denemek fayda sağlayabilir. Aslında yurt dışı kolşisin preparatlarının ülkemizdeki preparatlardan bir farkı yoktur ama tabletler 1 mg'dır ve beraberinde kullanılan tuzlarda farklılık vardır. Pratikte kolşisine dirençli olan veya yan etki sebebi ile ülkemizdeki kolşisini kullanamayan bazı hastalarda olumlu etkilerden bahsedilmektedir. Bu preparatların isimleri ise şöyledir: Colchicine Opocalcium 1mg (Fransız Kolşisini), Colchicine Lirca 1

mg (İtalyan Kolşisini), Colchicine Seid 1 mg (İspanyol Kolşisini). Bu tedavilere de yanıt vermeyen hastalarda ise Biyolojik Ajanlardan IL-1'i bloke eden preparatlar (Anakinra, Kanakinumab) kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar son yıllarda popüler olan, ve uzun dönem yan etkileri halen tam olarak netleşmemiş ajanlardır. Etkili, ancak maliyeti yüksek ilaçlardır.

Biz bu çalışmamızda ülkemizdeki kolşisin preparatlarına dirençli veya intolerans geliştiren hastalarda, biyolojik ilaçlara geçmeden önce; yurt dışı kolşisin preparatlarının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

1.1. Tanım ve Tarihçe

AAA, Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeni toplumlarında sık görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalık tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan bir yapıya sahiptir. Ateş ile birlikte karın ağrısı (daha sık), plevrit, perikardit, peritonit, artrit ve erizipel benzeri deri lezyonları ile seyreder (12).

Hereditör Periyodik Ateş Sendromları 1950'lerden sonra tanımlanmış olmasına rağmen, antik çağlardan beri periyodik ateş tanımları yapılmıştır. Galen MS 2. yüzyıla kadar ayda bir tekrarlayan döngüsel ateşleri tanımlamış. Tekrarlayan ateş, karın ve göğüs ağrısı, eklem semptomları gibi organ tutulumları ise son 200 yıl içerisindeki literatürlerde gösterilmiştir (13).

1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan karın ağrısı ve ateşi olan bir kız çocuğu vakası bildirmiştir. Tanımlanan olguda kısa süreli ateş olduğu bilinmektedir. Bu da diğer otoinflamatuvar sendromların aksine AAA'yı düşündürmektedir (14).

AAA'nın ilk doğru tanımı 1945 yılında Siegal tarafından yapılmıştır. Tanı konulamamış 10 olguyu paylaşmış, ve Benign Paroksizmal Peritonit adı altında yayınlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda periyodik peritonit, ailesel tekrarlayan poliserozit, Çattan – Mamou hastalığı, Siegal –Cattan Namou

sendromu ve periyodik hastalık da dahil olmak üzere bir kaç değişik şekilde isimlendirilmiştir (15).

1948 yılında Reiman Periyodik Hastalık tanımlamasını kullanmıştır (16).

1958 yılında Heller ve ark. tarafından Ailevi Akdeniz Ateşi tanımı kullanılmış ve genetik geçişli bir hastalık olduğu ortaya konulmuştur (17).

Türkiye’de ise ilk AAA hastası garip bir karın ağrısı sendromu adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır (18).

1992 yılında AAA’dan sorumlu genin 16. Kromozomun kısa kolunda olduğu bulunmuştur. 1997 yılında Amerikan ve Fransız konsorsiyumu tarafından MEFV geni klonlanması hastalığın etyopatogenezini anlamada ve hastalık hakkındaki bilgilerin moleküler düzeyde genişletilmesine büyük bir adım oluşturmuştur (4,19,20).

2002 de Marithon ve ark. tarafından “inflamazom” olarak adlandırılan kaspaz aktive edici kompleksin keşfi Pirin’in hastalık sürecine katıldığı moleküler mekanizmaların anlaşılmasını kolaylaştırdı (21). MEFV geni ve pirinin keşfi ile hastalığın etyopatogenezinin anlaşılması kolaylaşmıştır. Ancak henüz tam aydınlatılmadığı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) özellikle Akdeniz bölgesindeki milletlerde; Türk, Ermeni, İtalyan, Kuzey Afrika, Yahudi Ve Arap kökenlilerde daha sık görülmektedir (22).

Türkiye’de yapılan farklı çalışmalarda AAA prevalansı, genel populasyonda %0,093 ve %0,11 arasında bildirilmiştir. Hastalığın özellikle en

sık rastlandığı Orta Anadolu bölgesinde prevalansın %0,25'e kadar çıktığı çalışmalar vardır (23,24). İl bazında ise en sık görülen yerler; Ankara, Kayseri, Tokat, Sivas gibi İç Anadolu; Sinop, Kastamonu gibi Batı Karadeniz; Gümüşhane, Bayburt, Giresun gibi Doğu Karadeniz; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu illeridir (25,26). AAA otozomal resesif geçişli olduğundan dolayı akraba evliliğinin sık görüldüğü bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de buna paralel artmaktadır. AAA hastalığı olan bireyler tarandığında akraba evliliğinin sıklığı en sık görüldüğü bölgede %30-40 civarında bulunmuştur (27).

Genetik araştırmaların gelişmesiyle birlikte Japonya gibi uzak doğu ülkelerinde de AAA görüldüğü rapor edilmiştir (22).

1.3. Genetik

AAA dünyada en sık görülen monogenetik herediter otoinflatuar hastalıktır. Otozomal resesif kalıtıldığı kabul edilmiştir. 1997 yılında 16.kromozomun kısa kolunda yer alan (16p13.3) ve 10 eksondan oluşan MEFV (Mediterranean FeVer Gen) geni keşfedilmiş ve ilgili gende biallelik patolojik mutasyonların AAA ile ilişkisi saptanmıştır (4).

AAA ile ilişkili mutasyonların çoğu 2. 3. 5. ve 10. ekzonlarda bulunmaktadır. Ermeniler, Araplar, Yahudiler ve Türklerde görülen tipik AAA vakalarının %75'ini özellikle 5 temel kromozomal mutasyonun; ekson 10 daki V726A, M694V, M694I, M680I ve ekson 2 deki E148Q oluşturduğu gösterilmiştir (28). Bu 4 etnik grupta en sık görülen mutasyon ise %20-65 arasında sıklığı olan M694V mutasyonudur. Özellikle M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde; diğer MEFV gen mutasyonlarına kıyasla atak şiddeti-sıklığı, yüksek ateş, splenomegali artrit, erizipel benzeri eritem, sekonder amiloidoz gibi klinik bulgular daha şiddetli görülmektedir (29) . Ancak MEFV genindeki tek alleldeki mutasyonu olan (MEFV heterozigot) bireylerin %95'inin asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Bu bireylerde MEFV

mutasyonu olmayanlara göre hastalığın görülme sıklığı 6-8 kat artmıştır (30) (Tablo 1).

Tablo 1: AAA genetik tanısında kullanılan mutasyonlar (31)

	Patojenik Varyant	Önemi Bilinmeyen
Ekson 10	M694V	K695R
	V726A	
	M680I	
	M694I	
	R761H	
	A744S	
	I692del	
Ekson 2	E167D	E148Q
	T267I	
Ekson 3		P369S
Ekson 5		F479L
Ekson 9		I591 T

1.4. Patogenez

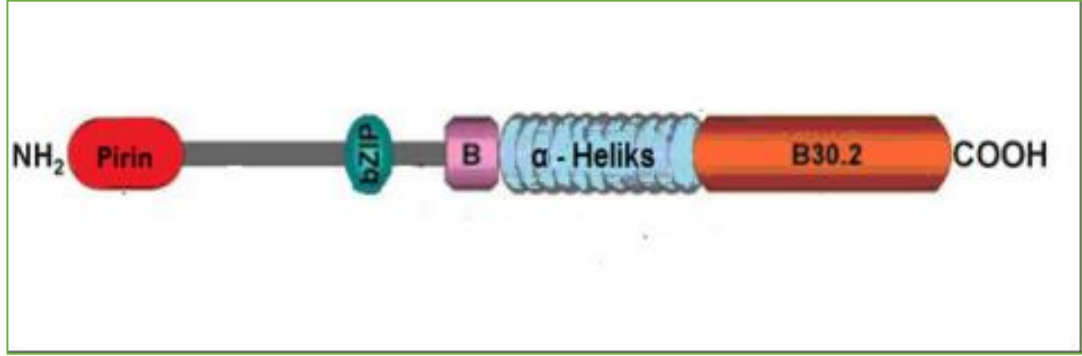
Hastalığın etiyopatogenezi için çeşitli hipotezler sürülmüş olup, henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Atakların, inflamatuvar yanıtla ilgili düzenlemelerdeki bozukluk veya bozukluklardan kaynaklandığı hipotezi en olası görüş olarak kabul edilmektedir (32).

1.4.1. AAA'dan Sorumlu Genin Tanımlanması:

MEVF genindeki mutasyon, AAA'da belirgin olup, hastalığa neden olan en önemli gendir. Bu gen pirin veya marenostriin adlı proteini üretir (32).

Pirin 781 aminoasit içeren, 86 kDa ağırlığında pozitif yüklü bir proteindir. Yapısında dört fonksiyonel domain (bölge) içerir (Şekil 1) (33)

- 1) N-terminal ucunda bulunan pirin domaini (pyD, DAPIN)
- 2) B box zinc finger domain
- 3) Coiled coil (α - heliks) domain (CC)
- 4) Karboksi (C) ucu B30.2 domaini (PRYSPRY)

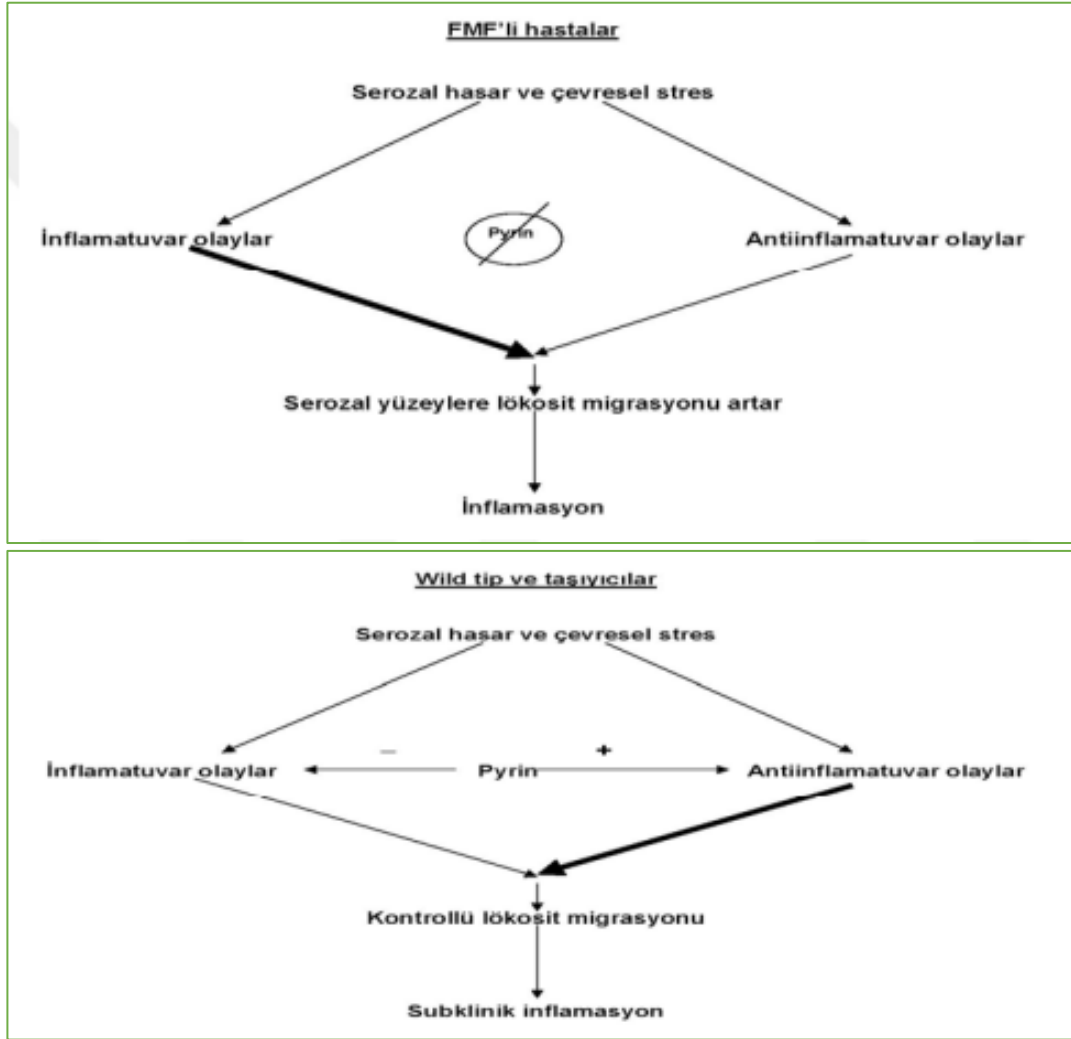


Şekil 1. Pirin proteininin yapısı (33)

Pirin özellikle periferel kan granüositlerinin sitoplazmasında bulunur. Uyarılmamış nötrofillerde pirin ya yoktur ya da çok az bulunmaktadır (4). MEFV geni, yoğun olarak polimorf nüveli lökositlerde bulunmasına rağmen; lenf nodu, dalak ve diğer non-hematolojik hücrelerde bu gen saptanmamıştır (34,35).

Pirin proteini stres anında inflamasyonu sınırlayan bir protein olarak görev yapar. AAA hastalığında pirin görevini yerine getiremez ve inflamasyon atakları engellenemez. Bunun sonucunda AAA atakları gelişir (36,37).

Pirin proteininin kesin etkisi bilinmemekle beraber, fonksiyonunun, kemotaktik ateş (C5a) veya İL-8 (IL-8) inhibitörü olabileceği düşünülmektedir. Bazı yazarlar bu proteinin, nükleusta C5a inhibitörünün kodlanmasını düzenleyen bir faktör (transkripsiyon faktörü) olduğunu, protein fonksiyon bozukluğu nedeniyle inhibitör oluşmadığını ve bu nedenle normalde inflamasyon oluşturmayacak uyarıların serozal yüzeylerde inflamasyona neden olduklarını ileri sürmektedirler (38). Normal pirin seviyeleri, inflamatuvar uyarıya karşı üretilen hedef kemotaktik faktörleri baskılamaktadır. Pirin, proinflamatuvar sitokinlerin baskılayıcısı veya antiinflamatuvar sitokinlerin sentezini artıran bir faktör olabilir. AAA hastalarında, bu yetenek bozulduğundan kemotaktik faktörün inhibisyonu gerçekleştirilemez (39). Şekil 2 ve 3 pirin proteininin inflamasyondaki yerini göstermektedir. (40)



Şekil 2 ve 3: Pirin proteininin inflamasyondaki yeri. (40)

1.4.2. C5a İnhibitör Protein Eksikliği:

C5a inhibitör protein eksikliği, AAA patogenezinin açıklanmasında ileri sürülen diğer bir hipotezdir. C5a nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. C5a inhibitör protein eksikliğinde, C5a ve güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'in inhibe edilememesi sonucunda inflamasyon durdurulamamaktadır. AAA'lı hastaların serözal sıvılarında bu inhibitör proteinin eksik olduğu tespit edilmiş olması, AAA fizyopatolojisinde C5a'nın da yer aldığını düşündürmektedir (41,42).

1.4.3. Katekolamin Metabolizma Bozukluğu:

AAA hastalarında, katekolamin metobolizmasının bozukluğu açısından Hayashi ve ark.,1976 yılında AAA hastalarına noradrenalin infüzyonu yaptıklarında, AAA atağının başladığını ve idrarla noradrenalin atılımının arttığını saptamışlar. Reserpin verildiğinde ise yani noradrenalin depoları boşaltılarak nörotransmitterlerin salınımı azaltıldığında, sonuğa akut AAA atağının, baskılandığını görmüşler (43).

Bu konuda yapılmış diğer bir alışma AAA hastalığı olan 22 olguya, ortalama 13,6 ay süreyle düşük doz reserpin verdiklerinde, olguların % 60'ında atakların ya tümüyle baskılandığını, ya da atak sıklığının belirgin şekilde azaldığını gözlemlenmiştir (44). Aynı grup, AAA'dakine benzer semptomları görmek için AAA'lı olgulara ve sağlıklı bireylere sempatomimetik bir madde olan metaraminolü infüze edip, yanıtı gözlemlediklerinde ise infüzyondan sonra AAA atağına benzer, fakat daha hafif seyirli bir atak geliştiğini tespit etmişler. Ayrıca bu yöntemin AAA tanısını koymada yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine Barakat ve ark., dopaminin noradrenaline dönüşmesini sağlayan dopamin β -hidroksilaz adlı enzimin artan düzeylerinin, AAA'lı hastalarda ataklara neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (45). Fakat diğer çalışmalarda, sağlıklı kontrollerle AAA'lı hastalardaki β -hidroksilaz düzeylerini karşılaştırdıklarında, anlamlı bir farklılık tespit edilememiş (46–48).

1.4.4. Nötrofillerin Rolü:

AAA atakları sırasında, nötrofillerden zengin serozal inflamasyon oluşur. Bu konuda nötrofillerin rolünü araştırmak amacıyla AAA hastalarının nötrofilleriyle, sağlıklı olguların nötrofilleri, in vitro şartlarda karşılaştırılmıştır. Sonuğa ise AAA hastalarının nötrofillerinin normal fonksiyonda olduğu gösterilmiştir (49).

1.4.5. Lipokortin Yetersizliği:

Lipokortin, kortikosteroidlerin etki mekanizmalarından biri olan, fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz A2 enzimini baskılamaktadır. AAA patogenezinde, lipokortin yetersizliğini sorumlu tutulmuşsa da, henüz AAA'lı hastalarda lipokortin eksikliği gösterilememiştir (50,51).

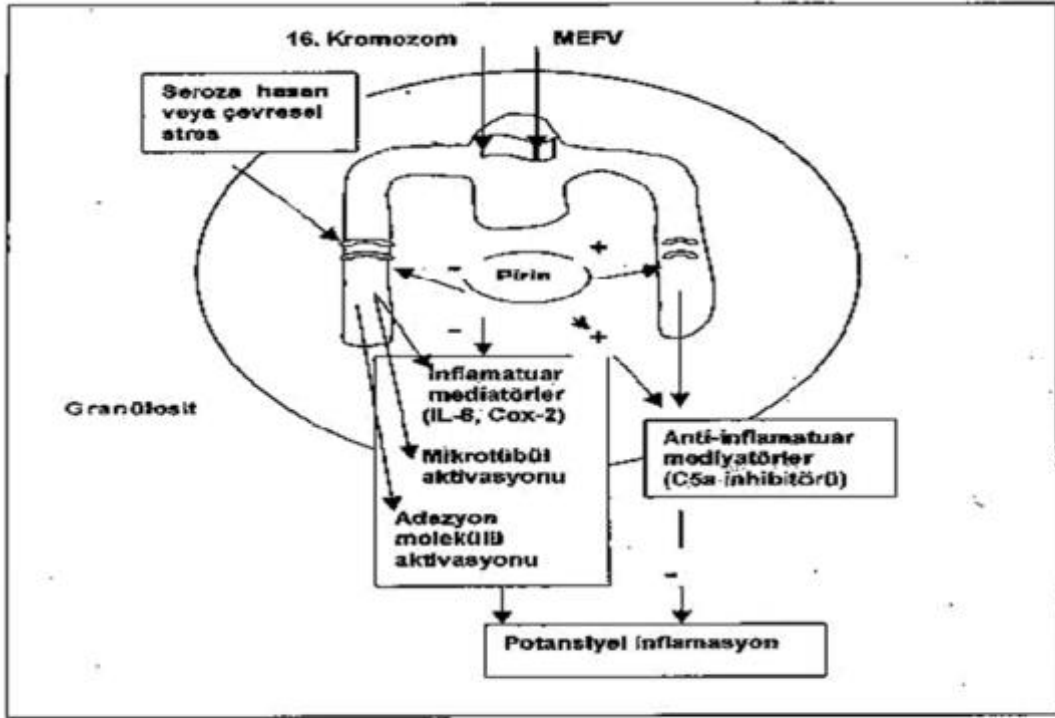
1.4.6. İmmünolojik Anormallikler:

Hastalığın temelinde otoimmün mekanizmaların bulunabileceği de düşünölmüştür. Ancak araştırmalarda spesifik otoantikörler saptanamamıştır. Semptomların steroidlere yanıt vermemesi de patogeneizde otoimmün değişikliklerin rol oynadığı tezinden uzaklaşılmasına neden olmuştur (52).

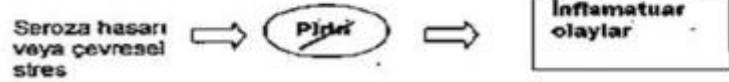
1.4.7. Proinflamatuvar Sitokinlerin Rolü:

Diğer bir hipotez de tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'dır. TNF- α endotel hücrelerine lökosit göçünü arttıran, nötrofilleri aktive eden, akut faz yanıtlarını başlatan proinflamatuvar bir sitokindir. AAA atağı sırasında TNF- α düzeylerine bakılmış, ama farklı çalışmalarda TNF- α düzeylerinin hem düşük hem de tam tersi yüksek bulunmuş olması; TNF- α 'nın AAA fizyopatolojisindeki rolünü netleştirmemiştir (53–55).

şekil 4 AAA patofizyolojini göstermektedir. (40)



FMF Hastaları:



Şekil 4: AAA patofizyolojisi (40)

1.5. Klinik Bulgular

AAA sporadik, önceden tahmin edilemeyen intervallerle tekrarlayan, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Akut ataklar ortalama 24-72 saat kadar devam eder. AAA'lı hastaların çoğunda ilk ataklar erken çocukluk çağında meydana gelir. İlk atak hastaların %65'inde 10 yaşından önce, %90'ında 20 yaşından önce görülür. Ancak nadiren 40-50 yaşından sonra ilk atağın görüldüğü hastalar da bildirilmiştir. Bu hastaların tanısında DNA testleri işe yarar ve bu hastalar genellikle rölatif olarak hafif hastalık seyri gösterir (56–58).

1.5.1. Tekrarlayıcı Ateş atakları

Tipik AAA ataklarından 12-24 saat önce prodromal bulgular olabilir. Bu bulgular rahatsızlık hissi, tat duyusunda bozulma, vertigo, iştah artışı,

irritabilite olarak sıralanabilir. Bu dönemde bazı hastalarda titreme hissi oluşabilir. Ateş şikayeti atağın başlangıcından itibaren kısa sürede en yüksek seviyeye ulaşır, 1-3 saat kadar devam eder ve sonrasında kendiliğinden geçer. Atakların olmadığı dönemlerde hastalarda genellikle herhangi bir semptom olmaz. Ataklar arasındaki periyotlar aynı hastada bile değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalar genellikle atakları başlatan nedenleri tariflemekte zorlanırlar. Ağır egzersiz, soğuk, emosyonel stres, yorgunluk, cerrahi müdahaleler ve bazen menstruasyon, AAA atağının ortaya çıkmasına yol açabilir. Fakat hastaların büyük bir kısmında altta yatan başlatıcı faktör net olarak tarif edilemez. Ataklar arasındaki periyotlar düzensizdir bir hafta ile birkaç ay veya yıl arasında değişir. Atakların kendiliğinden sonlanması tipik özelliğidir. Ateş yüksekliği hastalar arasında hatta aynı hastada ataklar arasında farklılık gösterebilir. Nadir olarak çocuklarda ateş bazen tek semptom olabilir. Ateş 38,5- 39°C'ye hızla yükselir ve 12-36 saatte kendiliğinden geriler, ve diğer bulgular zaman içerisinde görülebilir. Hastalar farklı farklı atakları kendi bünyesinde barındırabilir, aynı hastada görülen atak tipi (abdominal, plevral, artritik) bir ataktan diğerine farklı şekillerde ortaya çıkabilir (58).

1.5.2. Abdominal Ataklar

Hastaların % 95'lik bir kısmında abdominal atak mevcuttur ve epizodik seyirlidir. Hastaların %55'inde de karın ağrısı ilk bulgudur. Abdominal atağın derecesi hafif bir distansiyondan ciddi bir peritonite kadar değişiklik gösteren bir spektrumda izlenir. Abdominal ağrı ve duyarlılık başlangıçta karının bir bölgesinde lokalize olabilir ve daha sonra tüm batına yayılabilir. Rebound, duyarlılık, tahta sertliğinde rijidite ve peristaltizm azalması sonucu gaz-gaita çıkaramama şikayeti meydana gelebilir. Ciddi ataklarda ayakta direkt batın grafilerinde ince barsaklarda küçük hava-sıvı seviyeleri tesbit edilebilir. Bu dönemde hastada bulantı-kusma ve lökositoz bulunabilir. 6-12 saat sonra semptom ve bulgular geriler, 24-48 saatte hasta rahatlar ve 72 saatte genellikle tamamen ortadan kalkar. Bu dönemde akut

karın kliniğini andırdığı için laparotomi yapılırsa batında polimorfonükleer lökositten zengin az miktarda ve bulanık eksuda tespit edilir. Peritonun parlaklığı azalmıştır ve hafif-orta düzeyde hiperemik, ve inflame görünümündedir. Apendiks ve diğer organlar normal olarak izlenir. Yine ataklar arası dönemde hastalarda peritonda herhangi bir patoloji tespit edilemez (59,60).

AAA tanısı klinik bulguların detaylı değerlendirilmesi ile konur, tanıda gecikmeler nedeniyle hastaların %20 kadarında geçirilmiş apendektomi operasyonu öyküsü mevcuttur. Bazı olgularda rekürren abdominal ataklar peritoneal yapışıklıklara yol açabilir. Bu yapışıklıklar ince barsak obstruksiyonu, volvulus ve strangulasyon gibi nadir görülen geç komplikasyonların nedenidir. Nadir olarak peritoneal mezotelyoma ve kronik asit vaka bildirimleri mevcuttur (61,62).

1.5.3. Göğüs Ağrısı

AAA'lı hastalarda görülen göğüs ağrısı genellikle akut, tek taraflı ve ani başlayan plöretik tarzda (yan ağrısı şeklinde) bir ağrı ile karakterizedir. Göğüs ağrısı plörit ve veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte çoğunlukla plörit ile ilişkilidir. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma saptanabilir. Akciğer grafilerinde kostofrenik sinüste az miktarda plevral efüzyon veya hafif plevral kalınlaşma izlenebilir. Perikardit ise AAA'lı hastalardaki göğüs ağrısının nadir nedeni olmakla birlikte %0,8 oranında görülmektedir. Perikardit ataklarında; retrosternal ağrıya ek olarak perikardiyal frotman, EKG'de ST elevasyonu, EKO'da perikardiyal efüzyon bulguları izlenebilmektedir (63).

1.5.4. Sinovyal Ataklar

AAA'lı hastalarda artrit ve daha sık artralji şeklinde eklem bulguları görülmektedir. AAA'lı Kuzey Afrikalı Yahudiler'de artrit hastaların %75'inde

görülür ve bunların da 1/3'ünde ilk bulgudur. Iraklı Yahudiler'de, Türkler'de, Ermeniler'de artrit oranı %50 düzeyindedir. M694V homozigot mutasyonu olanlarda artrit daha sık gelişir. Artrit özellikle çocuk hastalarda AAA'nın ilk semptomu olabilir. Eklem bulguları minor travma veya uzun yürüyüş gibi efor gerektiren durumlarla tetiklenebilir. Tipik olarak atağın ilk 24 saatinde yüksek ateş vardır. Eklem atakları genellikle diz, ayak bileği, kalça gibi büyük eklemlerden birini tutar ve monoartikuler veya oligoartikuler tarzdadır. Nadir vakalarda gezici poliartrit görülür. Bulgu ve semptomlar hızla pik yapar, 24-48 saat içinde kademeli olarak geriler. Sinovyal ataklar akut veya subakut form ve kronik uzamış form şeklinde iki şekilde görülür. Akut-subakut artrit atakları 1-7 gün sürer, en fazla 1 ayda sonlanır, artritli hastaların %5 kadarında görülen uzamış artrit atakları 1 yıla kadar uzayabilir. Akut atakta ateş başlangıçta genellikle vardır ve yüksek olabilir, atak sırasında bazen eklemdede şişlik, efüzyon, lokal sıcaklık ve kızarıklık görülebilir. Ataklar genellikle 2-3 günden sonra gerilemeye başlar. Sinovyal sıvıda çok sayıda polimorfonukleer lokosit bulunur (200-1,000,000/ml), viskozitesi yüksek, bulanık ve kültürler sterildir. Genellikle radyolojik değişiklik yoktur. Uzamış artrit atağı, akut artrit atağı olarak başlar fakat belirgin efüzyon bazen birkaç ay kalır. Uzamış artritli hastaların %75 kadarında en sık tutulan eklemler diz ve kalça eklemleridir. Uzamış artritli hastalarda hareket eklem ağrısını artırdığı için sıklıkla belirgin kas atrofisi gelişebilir. Uzamış artritlerin çoğu aylar içinde geriler, kalça tutulumu daha uzun sürebilir. Radyolojik bulgular; ciddi jukstaartikuler osteoporoz, litik erozyonlar ve femur başında osteonekrozu içerir. Uzamış artrit gerilemesi ile bazen jukstaartikuler skleroz ve eklem aralığında daralma görülebilir, uzamış diz artritinde femurda patolojik kırıklar görülebilir (58).

Kalça tutulumunda prognoz kötüdür. Hastaların %80'inde osteoartrit veya osteonekrozun sebep olduğu rezidüel fonksiyon kaybı görülebilir. Tekrarlayıcı eklem aspirasyonu bu komplikasyon sıklığını geriletebilir. Total kalça replasmanı ile aseptik nekroz sıklığı yüksektir (ortalama 7 yılda %33). Bu nedenle total kalça replasmanı gereken AAA hastalarında sementsiz

kalça protezi tercih edilmesi daha uygundur. Dirençli kronik diz efüzyonu olan AAA'lı hastalarda artrosentez ve kortikosteroid enjeksiyonları, erken kimyasal veya artroskopik sinoviyektomi, açık sinoviyektomi ihtiyacını azaltabilir.

AAA'lı hastalarda sakroiliak eklemlerin kronik inflamasyonu genel topluma kıyasla daha fazla görülür. Bu durum sadece izole radyografik bulgu şeklinde görülebiceği gibi bel ağrısı şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu hastalarda genellikle HLA B27 (-) negatiftir. Sakroileit spinal tutulum, periferik artrit veya entezit ile birlikte veya birlikte olmadan görülebilir. AAA sakroileiti günlük kolşisin tedavisine rağmen devam ederse, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) veya biyolojik ajanlar gibi ileri tedaviler gerekebilir (64,65).

1.5.5. Erizipel Benzeri Eritem

AAA'nın en karakteristik deri lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Erizipel benzeri eritem pek çok otör tarafından patognomonik kabul edilir. Erizipel benzeri eritem AAA'lı hastaların %3-46'sında görülür (çocuklarda %15-20). Bu lezyonlar yalnız başına ateşle birlikte görülür veya uzun yürüyüşle ortaya çıkan artrit atağına eşlik edebilir. Genellikle diz altında bacağın ön yüzünde veya ayak sırtında tek taraflı veya simetrik ortaya çıkarlar. Erizipel benzeri eritem lezyonları keskin sınırlı, eritematöz, sıcak, 10-15 cm çaplı şiş alanlardır. Enfeksiyöz erizipel veya sellülit yanlış tanısı olabilir. Histolojik olarak yoğun dermal polimorfonükleer lokosit infiltrasyonu vardır. Ataklar sırasında miyalji ve erizipel benzeri eritem deri lezyonları olan çocuklarda ataksız dönemlerinde akut faz reaktanlarının yüksekliği ile karakterize sublinik inflamasyon riski vardır. İyileşme spontandır ve antibiyotik gerekmez (58,66).

Erizipel benzeri eritem dışında da cilt lezyonları izlenebilmektedir. Bunlar; tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum olarak sıralanabilir. Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir (51).

1.5.6. Kas Bulguları

Myalji, AAA'nın sık görülen semptomlarından biridir. Ağrı sıklıkla ciddi olmayıp, fizik egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkabilir. Bir kaç saatten bir kaç güne kadar uzayabilir. Hatta bazen 3 haftadan daha uzun bile sürebilir. İstirahat veya NSAİİ ile azalır veya geçer (51).

1.5.7 Vaskülit

Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin AAA'lı hastalarda ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. Özdoğan ve ark. kendi serilerinde HSP sıklığını %7,2, PAN sıklığını ise %0,8 olarak bildirmişlerdir (67).

AAA ile birlikteki HSP'lerin çoğunun AAA kliniğinden önce başlaması nedeni ile özellikle riskli gruplarda HSP olan çocuklarda AAA araştırılmalıdır. İzole HSP'ye göre AAA ile birlikte olan HSP kliniği daha erken başlamaktadır, ancak vaskülit gidişi yönünden fark yoktur(67). Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır. Bu hastaların %50'sinde dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immün globulin düzeyleri gösterilmiştir. Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immünglobulinler ve C3'ün gösterilmesi yukarıdaki hipotezi destekler. Aynı bulgular enfeksiyöz ajanların da tetikleyici rol oynayabileceğini akla getirmektedir (67).

PAN vaskülit bu hastalarda daha yaygın seyredir. AAA'lı hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir. Ani başlayan karın ağrısı, karında palpabl kitle, hipotansiyon ve hemoglobin düşmesi perirenal hematoma önemli belirtileridir. Erken yaşta gelişen PAN ve perirenal hematoma birlikteliğinde mutlaka AAA araştırılmalıdır. AAA ve Behçet Hastalığının birbirine benzeyen bazı özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (68).

1.5.8. Diğer Nadir Bulgular

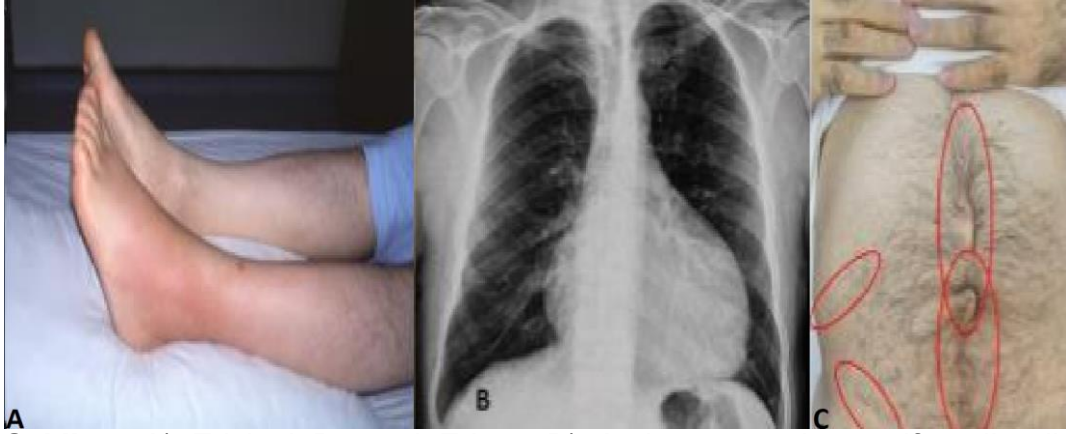
Testis tutulumu çoğunlukla genç hasta grubunda ortaya çıkmaktadır. Yirmi yaşından sonra insidansı düşüktür. Kliniğinde çoğunlukla kızarıklık, şişlik ve hassasiyet izlenir. Genellikle herhangi bir sekel bırakmadan yaklaşık 12-24 saat içerisinde spontan olarak geriler. İnfertiliteye neden olmaz. Genellikle tunica vaginalisin enflamasyonu sonucu unilateral olarak ortaya çıkar. Bazen sadece skrotal şişlik AAA'nın ilk belirtisi olabilir. Rekürren orşitlerde ayırıcı tanıda AAA her zaman akılda tutulmalıdır (69,70).

AAA kadın hasta popülasyonunda oluşan inflamasyon sonrası gelişen pelvik yapışıklıklar ve karın ağrısı atakları sonucu gelişen düşüklere bağlı olarak fertilitiyi olumsuz etkileyebilmektedir. Abdominal ataklar eğer pelvik bölge ile sınırlı seyrederse pelvik inflamatuvar hastalık oluşumuna yol açabilir (69).

Santral Sinir Sistemi (SSS) ve meninkslerin tutulumu nadirdir. Buna rağmen Mollarettes Menenjit'i'nin AAA'nın bir parçası olarak ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Hastalar sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrısından şikayetçidirler. Nadir olgularda aseptik menenjit gelişebilmektedir. Ancak bu gerçekte tespit edilmemiş olan Behçet hastalığına da bağlı olabilir (51,71,72).

Splenomegali, hastaların %30-50'sinde tanımlanmıştır. Bu hastaların rektal biopsilerinde amiloidoz negatif bulunmuştur. Dalak büyümesi amiloidoz olmadan da gelişebilmektedir (51).

AAA akut atakta bazı klinik bulgular şekil 5'te gösterilmiştir (73).



Şekil 5: A) Erizipel Benzeri Eritem B) Atak esnasında masif perikardiyal effüzyon varlığı C) Peritonit atakları nedeniyle akut batın tablosu ile karışan, ve tekrarlayan batın operasyonları geçirilmesi sonucu oluşan skar dokuları (73).

1.6. Amiloidoz

Amiloidoz, AAA hastalığının en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonudur. Karakteristik fibriler yapısı olan proteinin, hücre dışı alanda birikimi sonucu oluşur. Kütle etkisiyle doku mimarisini ve organ bütünlüğünü bozarak etki gösterir (74).

AAA'da olay plevra, periton ve sinoviyum gibi dokuları etkileyen inflamatuvar reaksiyondur. İnflamatuvar yolların aktivasyonu ve artmış IL-1 β düzeyleri karaciğerde özellikle de C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amyloid A (SAA) proteinlerini arttırmaktadır. Normalde fizyolojik olarak SAA'nın parçalanması sırasında küçük peptidlere ayrılması beklenirken, inflamasyonda substratın düzeyi sistemin parçalama kapasitesini aştığında yetersiz yıkım amiloidojenik yapıların oluşmasına yol açmaktadır. SAA'nın amiloid fibrillerine polimerasyonu AA proteinin C terminalinin ayrılması ile olmaktadır. SAA'nın degradasyonunda birçok proteaz rol oynar: trombin, kallikrein, plazmin, elastaz, kollajenaz, katepsin B, D ve G gibi. SAA önce antijenik özellikleri amiloid A'ya benzeyen ara forma, ardından amiloid A proteine dönüşür.

AAA'da amiloidoz gelişimi hastalığın süresi, sıklığı ve şiddetinden bağımsızdır. Hiç atak geçirmemiş olup renal amiloidozla gelen hastalar da tanımlanmıştır (75).

AAA'nın fatal bir komplikasyonu olan amiloidoz amiloid fibrillerinin perivasküler alanlarda ve organların ekstrasellüler matriksinde birikmesi ile ortaya çıkmaktadır. Sistemik amiloidoziste en sık olarak karaciğer, dalak, böbrek ve adrenaller tutulmasına rağmen, amiloid tutulumu nadiren kalp, akciğer, testis, tiroid, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de olur (75,76).

AAA fibrillerinin patolojik etkileri böbreğin yapısını bozmasından kaynaklanır. En sık görülen formu ise nefrotik sendromdur. Bunun sonucunda kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. Nefrotik sendrom bulgularından hematüri ve hipertansiyon nadir görülür. Böbrek amiloidozunda tromboza yatkınlık nedeniyle renal ven trombozuna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilmektedir.

Gastrointestinal amiloidoz tamamen asemptomatik olabileceği gibi, mide ve barsak tutulumuna bağlı malabsorbsiyon, ishal veya kabızlık şeklinde de görülebilir.

Kardiyak amiloidoz nadir görülmekle birlikte konjestif kalp yetmezliği veya ritm düzensizlikleri şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Amiloidozla bağlı ölümlerin en önemli sebebi kardiyak tutulumdur.

Nadiren hastalar böbrek bulguları olmadan organomegali (hepatomegali, splenomegali) ile başvurabilirler. Dalakta depolanma sık olmakla birlikte genellikle dalak palpabl değildir. Olguların üçte birinde adrenallerde, yaklaşık dörtte birinde ise karaciğerde depolanma izlenmesine rağmen son döneme kadar fonksiyonlarında bozulma izlenmez. Ayrıca AAA amiloidozu diğer formlarda olduğu gibi artropati ya da nöropatiye yol açmaz.

Tiroide de asemptomatik amiloid birikimi izlenebilir fakat amiloid birikimine bağlı troid bezinde büyüme yani amiloid guatr gelişimi çok nadirdir. Amiloid guatrı olan hastalarda tiroid fonksiyonları genellikle normal olmasına rağmen hipotiroidi ya da hipertiroidi ile başvuru da son derece nadir olarak rapor edilmiştir.

Amiloidozda testislerde de amiloid birikimi olabilir.Ancak halen amiloidozun nasıl oligo-azospermiye yol açtığı bilinmemektedir. En geçerli nedenler; amiloidin intratestiküler kanalları oblitere ederek sperm transportunu engellediği ya da seminifer tübüllere direkt etki ederek sperm üretimini bozması olarak kabul edilmektedir.

Amiloidoz akciğerde ve karaciğerde de oluşabilmekte ve özellikle karaciğerde kolestaz bulgularına yol açabilmektedir. Nadiren kolestaz kliniği ile ortaya çıkan amiloidoz vakaları bildirilmiştir (76,77).

Amiloidoz; idrar tetkikinde proteinüri ile taranmakta, proteinüri saptanan AAA'lı hastalarda yapılan renal biopsi ile de tanı konmaktadır.Karakteristik özelliği hemotoksilen-eozin boyama ile mezengial matrikste eozinofilik amorf depozitlerin izlenmesidir. Amiloidozu hyalen depozitlerden ayırdetmek için kullanılan Kongo kırmızısı ile boyandığında ise turuncu-kırmızı boyanma izlenir. Polarize ışık altında ise elma yeşili çift kırılma görülür (78). Amiloid fibrillerinin yapısı monoklonal antikörlerle yapılan immunperoksidaz boyama ile belirlenir. AA'da fibriller varolan inflamasyona ikincil AA yapısındadır (79). Amiloidozda tanı rektal veya kemik iliği biopsisi ile de konabilir. Ancak sensitiveleri renal biopsi kadar yüksek değildir (75).

1.7. Laboratuar Bulguları

AAA'ya spesifik hiç bir laboratuar testi yoktur. Ataklar sırasında Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) , fibrinojen, α -2,

β -globülin, haptoglobülin, ve Serum Amiloid A (SAA) gibi akut faz belirteçlerinde artış beklenir (80,81). Bu testlerden CRP hemen hemen tüm AAA ataklarında artış gösterirken, ESR vakaların %90'ında, fibrinojen %60'ında, lökosit ise %50'sinde artış göstermektedir (81).

Negatif akut faz proteinlerinden olan albüminin ise ataklar sırasında değişmeden kaldığı gözlenmiştir. Bu durumun atak süresinin kısa olması, ve albuminin yarı ömrünün uzun olması ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde atak döneminde trombosit sayılarında da anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca akut faz reaktanları ataklar arası dönemde, asemptomatikken de yüksek seyredebilir. Bu döneme subklinik inflamasyon dönemi denmektedir. Bu dönemdeki vakaların yaklaşık yarısında CRP seviyeleri yüksek bulunmuştur (81),(82). Özellikle MEFV gen mutasyonlu sağlıklı kontrol deneklerinde akut faz protein seviyesinin, mutasyona uğramamış sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumun sitokin salınımını aktive eden ve akut faz cevabına neden olan hatalı pirin proteininden dolayı olduğu düşünülmüştür (80)(83).

AAA'lı hastalarda SAA seviyesi önemlidir. Tekrarlayan yüksek SAA değerlerinin (1000 mg/l den fazla) eşlik ettiği hastalık sayısı çok az olduğundan, direkt AAA hastalığını düşündürmektedir (84). SAA'nın subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (85,86). Öte yandan, atak döneminde amiloidoz ile ilişkili olduğu düşünülen SAA düzeylerinin vakaların yaklaşık % 30'unda yüksek olduğu bildirilmiştir (80,82).

Sitokinler, akut faz reaktanlarının oluşumunda esas mediatörlerdir. TNF- α , IL-6, ve IL-8 inflamasyonla ilişkili sitokinler arasında yer almaktadır. TNF- α ; akut inflamasyonda T-helper hücrelerinin aktivasyonunu arttırır. IL-6, TNF- α ile sinerjistik etkileri olan bir sitokindir, ve karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini indükler. IL-8 ise, akut inflamasyon bölgesine

lökositleri çekebilme yeteneğine (kemotaksi) sahip bir sitokindir. Bu 3 sitokinin tedavi alan ve almayan AAA hastalarında, atak döneminde serumda artış gösterdiği tespit edilmiştir (87). Nitrik oksit (NO) endotelden salgılanan en önemli mediatördür ve AAA'lı hastaların atak dönemlerinde, NO seviyesinin kanda azaldığı gösterilmiştir (88).

Otoantikör sıklığı açısından hasta ve sağlıklı gruplar arasında çalışmalar yapılmış. AAA'lı hastalarda romatoid faktör (RF), anti nükleer antikör (ANA), Anti siklik sitrülünlenmiş peptit antikoru (Anti CCP), ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikörleri (ENA) düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir (89,90).

Özdoğan ve ark. tarafından yapılan bir çalışma da ataklar sırasında vakaların yaklaşık yarısında dışkıda gizli kan tespit edilmiştir. Bu bulgu, muhtemelen vasküler geçirgenlikteki artıştan ötürü olduğu düşünülmektedir (67).

Bazı vaka sunumlarında AAA atakları sırasında bilirubin değerlerinde bir artış olduğu gösterilmiş, bu artış hem direkt hem de indirekt bilirubin düzeylerinde yaklaşık %25 oranında ölçülmüştür. Sublinik dönemde normal sınırlara düştüğü ve transaminaz ölçümleri açısından da fark olmadığı bildirilmiştir.

Tam idrar tetkiki, amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Ancak ataklar sırasında mikroskopik hematüri görülebildiği bilinmektedir.

1.8. Tanı

AAA tanısı temel olarak klinik bulguların varlığı, atak sırasında inflamatuvar belirteçlerin yüksekliğinin tespiti, ve atakların kolşisin tedavisine yanıtı ile konulur. Tekrarlayan ateş ile birlikte serozit veya sinovitin eşlik ettiği, erizipel benzeri döküntüleri olan, akut batın nedeniyle tekrarlayan laparotomi öyküleri olan ancak altta neden bulunamayan, yakın akrabalarında AAA

öyküsü olan, riskli etnik gruba mensup kişilerde AAA tanısından şüphelenmek gerekir.

Kolşisin tedavisine verilen yanıt şöyle yapılmaktadır; AAA düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır ve 6 ay süreyle izlenir.

* Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1.5 mg/gün, 2.0 mg/gün dozlarına çıkılır.

* 6 ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir.

* Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur; atak tekrarlamaz ise test yardımcı değildir.

* 2.0 mg/gün kolşisin kullanımına rağmen ataklar sürerse test yardımcı değildir(71).

Genetik test klinisyen gerekli gördüğü takdirde tanıyı destekleyici olarak ön planda olmamakla birlikte kullanılabilir, ancak yanlış yorumlara açık bir testtir (38).

Hasta atak sırasında değerlendirilmişse; atağa eşlik eden akut faz reaktanlarında artış ve bu artışın atak sonlanınca normal değerlere inmesi tanıyı destekler. AAA tanısında klinik uygulamada hastalığın tanısını koymak için genel kabul görmüş bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır (69).

1967 yılında yayınlanan ve en sık kullanılan tanı kriterlerinden biri olan Tel-Hashomer tanı kriterleri; major klinik bulgular: tekrarlayan ateş ve serözit atakları, AA tip amiloidoz varlığı, kolşisin tedavisine yanıt verilmesi ve minör bulgular olan; tekrarlayan ateş atakları, erizipel benzeri eritem, ailede AAA öyküsü gibi kriterlere dayanmaktadır. Kesin tanısı 2 major kriter veya 1 major 2 minor kriter ile konulur (tablo 2), (31).

Tablo 2: Tel Hashomer Kriterleri (31).

TELL HASHOMER KRİTERLERİ
Majör kriterler:
1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2.Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3.Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör kriterler:
1.Tekrarlayan ateşli ataklar
2.Erizipel benzeri eritem
3.Birinci derece akrabalarda AAA olması
Kesin tanı: 2 major veya 1 major, 2 minör kriter
Muhtemel tanı: 1 major ve 1 minör kriter

Linveh ve ark. 1997'de mevcut tanı kriterine tipik atak, inkomplet atak ve destekleyici kriterler gibi ek diagnostik öğeler eklemiştir. Linveh kriterlerinin sensitivite ve spesifitesi >%95 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3), (91).

Tablo 3: Livneh Kriterleri (91).

LİVNEH KRİTERLERİ
Major kriterler
Tipik atak 1-Ateş 2-Plevrit (unilateral ve perikardit) 3-Monoartrit 4-Peritonit
Minör kriterler Aşağıdaki 1-3' üncü kriterlerden 1 veya fazlasının atipik atağı 1- Karın ağrısı 2- Eklem tutulumu 3- Göğüs ağrısı 4- Kolşisine yanıt 5 - Egzersiz sonrası bacak ağrısı
Destek kriterleri 1- Uygun etnik gruptan olmak 2- Ailede FMF öyküsü Uygun etnik gruptan olmak 3- Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması 4- Şikayetlerin başlangıcında 20 yaşından küçük olmak 5- Atakların kendiliğinden geçmesi 6- Ataklar arasının semptomsuz olması 7- Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı 8- Geçici inflmatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinjenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi 9- Ebeveynlerin akraba olması 10- Sonuçsuz laparotomi girişi ve beyaz apendiksin alınması
Tanı için 1'den fazla major kriter veya 2'den fazla minör kriter veya 1 minör ve 5 desteleyici kriter veya 1 minör ve ilk 5 destekleyici kriterden 4 veya fazlasının olması gerekir

1.9. Ayırıcı Tanı

Hiperimmunglobülinemi D sendromu, AAA ile en çok karışan hastalık olarak görülmektedir. Artrit şeklinde eklem tutulumu ön planda olan hastalar ise en fazla sistemik juvenil romatoid artrit (sistemik JRA, Erişkin Still hastalığı) ve daha az sıklıkta (% 6) Akut Romatizmal Ateş (ARA) ile karışabilmektedir (92).

Periyodik ateşle seyreden sendromlar:

- Hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS)
- TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
- Muckle Wells sendromu
- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati (PFAPA)

1.9.1 Hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS):

Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Flamanlar, Fransızlar ve diğer Avrupalılarda görülür. Ataklar 3-7 gün sürer. IL-1 β etkilenmiştir. Döküntü, lenfadenopati, atak sırasında Ig D düzeyinin yüksek (>100U/L) olması ve idrar mevolanik asit düzeyinin artması tanıya yardımcıdır, amiloidoz çok nadirdir (92).

1.9.2 TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS):

Otozomal dominant bir hastalıktır. Birçok etnik grupta görülür ve ataklar sıklıkla bir haftadan daha uzun sürer. Periorbital ödem, gezici myalji ve döküntü tanıya yardımcıdır. Amiloidoz vakaların %10'unda görülür (92).

1.9.3 Muckle-Wells sendromu:

Kuzey Avrupalılarda görülür. Süt çocukluğudöneminde başlayan ataklar birkaç haftada bir tekrarlar (24-48 saat). Ateş, artrit, myalji, karın

ağrısı, konjunktivit, ürtiker görülür.Sonraki yıllarda bilateral sensorinöral tipte sağırılık görülür.Hastaların %26'sında AA tipi amiloidoz gelişmiştir (92).

1.9.4 PFAPA (Periodic fever, aphtous stomatitis, phartngitis, cervical adenopathy) sendromu:

Bu hastalıkta tekrarlayan ateş, boğaz ağrısı, faringeal hiperemi,hipertrofik tonsiller, oral ülserler ve lenfadenopatiler görülür. Hastalar 20 yaşın altındadır ve ateş dönemi 24-48 saat kadar sürer. Kortiko steroidlere yanıt dramatiktir. Steroid 20-40 mg sonrası 2-4 saatte remisyon sağlanır (92).

1.10. Tedavi

1.10.1. Kolşisin

AAA'nın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelinceye kadar; düşük yağlı diyet, psikoterapi, antibiyotik, kortikosteroidler, antipiretikler, klorokin ve fenilbutazon gibi pek çok tedavi yöntemleri denenmiştir (59). İlk kez 1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından kolşisin tedavide etkin ajan olarak tanımlanmıştır (93,94).

Kolşisin, bitkisel kökenli olup, "Colchicum Autumnale" bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir. Oral alımdan sonra jejenum ve ileumdan absorbe edilir ve tubulin proteinine bağlanır (95). Biyoyaralanımı düşüktür, yaklaşık %24-88 arasında değişmektedir. Eliminasyon yarı ömrü 20-40 saat arasındadır. Öncelikle atılımı safra yoluyladır. Ancak %10-20 oranında da böbrek yoluyla atılır (95).

En önemli etkisi mikrotübül oluşumunu bozarak, mikrotübül ile bağlantılı fonksiyonları etkiler. Mikrotübüler fonksiyon üzerine olan etkisinin anlaşılması ile kolşisinin hastalıkların tedavisinde değil, inflamatuvar atakların profilaksisinde etkili olabileceği gözlenmiştir. Mikrotübüler sistem,

inflamasyonun çok erken fazında, proinflamatuvar dönemde görev yapar. Atağın ilerlediği ve geliştiği evrelerde ise önemi azalır (10). Kolşisinin, bir başka etkisi polimorfonükleer lökositlerin sitokin üretimini modüle etmektir. Nötrofillerde α -selektin ve vasküler endotel üzerinde e-selektin oluşumunu değiştirir. Bu adezyon molekülleri eksravazasyon ve inflamasyon alanına migrasyon için gereklidir (96). Kolşisin böylece lökosit kemotaksisini ve ekstrasellüler alana kollajen migrasyonunu engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Mitoz ve motilite için gerekli olan hücre içi fibriler yapı oluşumunu engeller. Ayrıca hücre bölünmesini metafazda durdurarak, amiloid alt birimlerinin amiloid fibrillerine dönüşümünü engellediği düşünülmektedir (10,97).

Zemer ve ark., kolşisinin AAA atak sıklık ve şiddetini azaltmakla beraber esas olarak hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Uygun dozda tedavi alan hastalarda atak görülse bile amiloidoz gelişiminin önlendiği görülmüştür. Hatta amiloidoz nedeniyle gelişen proteinürinin tedavi ile düzeldiğini bildiren yayınlara bağlı olarak kolşisin amiloidoz gelişen hastalarda da etkili olabilir (10,98,99).

Kolşisinin asıl etkisi sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisin dozu, mevcut bir peritonit atağını tedavi etmek için arttırılmamalıdır, çünkü yalnızca profilaktik olarak verildiğinde etkilidir. Ayrıca, sık bir yan etkisi olan ishal, abdominal atağın şiddetini etkileyebilmektedir. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Sadece bir gün alınmaması bile atakla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle hastaların tedavi şemasına uymaları gerekmektedir. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlayabilir (99).

Kolşisinin önerilen dozu 1–1,5 mg/gün'dür. Ancak atak sıklığında ve/veya ataklar arasında akut faz yanıtında artış varsa, günlük doz 3 mg/gün'e kadar yükseltilebilir. Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda adım adım tercihen 0,25 mg/gün dozunda artışlarla titre edilmesi

önerilmektedir. Yüksek riskli hasta gruplarında (böbrek nakli olanlar, amiloidoz gelişenler) 2 mg/gün'ün üzerinde kolşisin tedavisine ihtiyaç duyulabilir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavinin izleminde daha dikkatli olmak gerekir. Son dönem böbrek yetmezliği olan (özellikle GFH<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılması önerilmektedir (99). 1,5 mg/gün'den yüksek dozlarda tedavi gören hastalarda tedaviye uyumu artıracığı için günlük doz ikiye bölünerek uygulanabilir (100,101).

İlaç çoğunlukla iyi tolere edilmekle beraber diyare, bulantı, kusma, laktoz intoleransı, miyopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren döküntü görülebilir. İntolerans gelişen hastalarda düşük dozla başlanması ve etkili doza ulaşılan kadar küçük miktarlarda titre edilmesi önerilir (11). Terapötik aralıktaki kolşisin nadiren lökopeni, trombositopeni ve çok nadiren aplastik anemiye neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (102).

İlaç kullanımı ile fertilizasyonda azalma, düşük ya da ölü doğum riskinde artış saptanmamıştır (10,101). Kolşisinin gebelerde kullanımının teratojenik ve mutajenik etkilerinden az sayıda çalışmada bahsedilirken bu etkilere ait net veriler bulunmamaktadır. Şu an için genel eğilim gebelikte de ilaca devam edilmesi, ilaç dozunun 0,5-1mg/gün'e düşürülmesi yönündedir (99,103). Erkek infertilitesi açısından ise kolşisin; yapılan bir çalışmaya göre uzun süreli kullanımda erkek hastaların %20'sinde azospermi ve anormal sperm penetrasyona neden olduğu belirtilmiştir (104). Klinik olarak bu durumun saptanması durumunda geçiçi olarak kolşisininin kesilmesi ve anti IL-1 ajanlarla tedavi rejiminin değiştirilmesi önerilmektedir (105).

Kolşisinin, klaritromisin dahil olmak üzere CYP3A4 inhibitörleri ve/veya kompetisyona girebilecek ajanlarla birlikte veya siklosporin gibi P-glikoproteini inhibitörleri ve/veya kompetisyona girebilecek ajanlarla birlikte uygulanması, kolşisin birikimine yol açarak toksisite riskinin artmasına neden olabilir (106). Bu yüzden kolşisin kullanılmaya başlamadan önce hastanın kullandığı ilaçlar, ve ayrıca bitkisel takviye ürünleri sorgulanmalıdır.

Kolşisin intoksikasyonuna bağılı ölümlerin, ön planda günlük 7 mg'lık dozdan sonra görüldüğü bildirilmiştir. Serum kolşisin düzeyinin 5 ng/ml üzerine çıkmasıyla toksik etkiler görülmeye başlanır. Bu etkiler kemik iliğı hipoplazisi, miyokardial yetmezlik, akut respiratuar distres sendromu, akut oligürik böbrek yetmezliğı ve çeşitli metabolik anormallikler olarak bildirilmiştir. Kolşisin zehirlenmesinde; hemodializ, periton dializi, exchange transfüzyon ve plazma exchange yöntemleri etkisizdir. İlaç alımını takip eden 1 saat içinde mide yıkanması önerilmekle birlikte bununla ilgili yeterli bilgi mevcut değildir (99,107).

Oral kullanılmayan hastalarda iv kolşisin tedavisi de denenmiştir. Atak şiddet ve sıklığında azalma izlenmekle beraber yüksek toksisite riski mevcut olduğundan, iv yolun tercih edilmesi önerilmemektedir.

Bununla beraber kolşisin, atakların önlenmesinde ve amiloidoz gelişmesini önlemede hala en uygun tedavi seçeneğidir. Uzun dönemde kullanımı güvenli olan bu ilaca alternatif bir tedavi halen geliştirilememiştir (99).

Genel olarak, hastaların yaklaşık %60'ı günlük kolşisin tedavisine yanıt verirken, %20-30'unda kısmi yanıt görülür ve %5-10'u ise tedaviye yanıtızdır (51). Tedavi başarısızlıklarında tedaviye uyum önemli bir sorundur. Etkin dozda kolşisin alan uyumlu hastaların sadece %5'inde halen aktif hastalık bulunmaktadır. Günde tek doz verilmesi ilaç uyumunu artırabilir (108).

Tedaviye uyumu tam olan ve tanıda şüphe duyulmayan hastalarda ise öncelikle yurt dışı kolşisin preparatları bir seçenek olabilir. Pratikte bu yurt dışı preparatları etkili gözükmele beraber bunu gösteren bir çalışma mevcut değildir. Türkiye'de 2 değişik versiyonda kolşisin ilacı bulunmaktadır. Bunlardan biri Colchicum dispert, diğeri ise Kolsin'dir. Her iki formun 0,5 mg

kolşisin içeren tabletleri vardır. Yurt dışı preparatlarının aslında ülkemizdeki preparatlardan bir farkı yoktur ama tabletler 1 mg'dır ve beraberinde kullanılan tuzlarda farklılık vardır. Bu preparatların isimleri ise şöyledir:

- *Colchicine Opocalcium 1mg (Fransız Kolşisini)
- *Colchicine Lirca 1 mg (İtalyan Kolşisini)
- *Colchicine Seid 1 mg (İspanyol Kolşisini)

Eğer yurt dışı kolşisin preparatlarına da direnç varsa, bu hastalarda ikinci basamak tedavi için IL-1 İnhibitörlerine geçiş önerilmektedir. AA amiloidozis saptanan hastalarda biyolojik ajanlara geçiş ile birlikte maksimum tolere edilebilen kolşisin dozuna da devam edilmesi önerilmektedir (11).

1.10.2. IL-1 Antagonistleri

Kolşisin direnci veya intoleransı olan hastalarda ikinci basamak tedavi yöntemi olarak IL-1 antagonistleri önerilmektedir. Bunlar; Anakinra (Kineret), Kanakinumab (Ilaris) ve Rilonacept (Arcalyst)'tir. Bizim merkezimizde Anakinra ve Kanakinumab kullanılmaktadır. IL-1 antagonistlerinin AA amiloidozisli hastalarda proteinüriyi geriletebildiğine, renal transplantasyon sonrası verilen tedavide AA amiloidozisin tekrarlamadığına ait çalışmalar mevcuttur (109). ancak AA amiloidozisi engelleme hakkında tam bir bilgi olmamakla birlikte, biyolojik ajanlara ek tolere edilebilen kolşisin dozunun devamlılığı önerilmektedir.

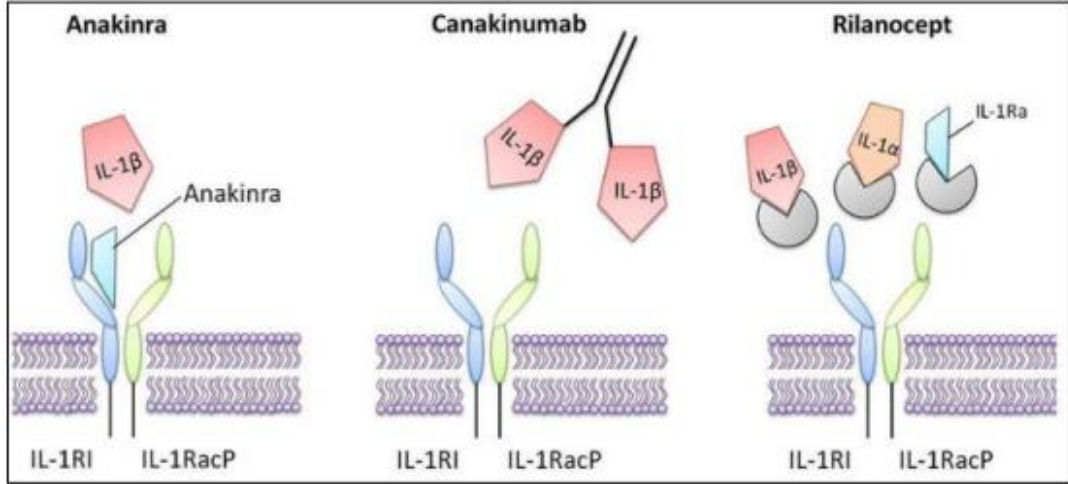
Anakinra: Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti olup AAA'lı hastalarda sentezlenen mutasyonlu pirin proteinin aktive ettiği IL-1-β aktivasyonunu suprese ederek etki gösterir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir ve başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gündür. Önerilen 100 mg/gün subkutan şekilde kullanımı olup maksimum dozu 8 mg/kg/gündür. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında gün aşırı doz uygulaması önerilir. Hepatik doz ayarı yoktur. Daha önce RA ve SLE gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan Anakinra

ilk kez 2006 yılında 20 yaşında M694V homozigot genetiğe sahip, AA amiloidoz ve kolşisine sekonder gastrointestinal toksisite gelişen erkek hastada kullanıldı. Takibinde hastanın CRP ve SAA seviyeleri kontrol altına alındı ve hastalık stabilize oldu (110). Yapılan tek plasebo kontrollü randomize çalışmada ise 25 kolşisin dirençli hasta katılmış; 12 hasta Anakinra, 13 hasta plasebo ile 4 ay boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda; Anakinra grubunun aylık atak sayısı plaseboya göre düşük saptandı ve hayat kalitesi yüksek bulundu (111). Anakinra ile tedavi esnasında ise en sık görülen yan etki enjeksiyon yerindeki alerjik reaksiyonlardır.

Kanakinumab: İnsan IL-1- β monoklonal antikorudur. Yarı ömrü 21-28 gündür ve başlangıç dozu 4 mg/kg/aydır. Önerilen 150-300 mg/ay subkutan şekilde kullanımı olup maksimum dozu 300 mg/aydır. Renal ve hepatik doz ayarı yoktur. Kanakinumab FDA tarafından AAA tedavisi için onaylanan tek biyolojik ajandır. 2018 yılında yayınlanan 63 kolşisin dirençli hastanın alındığı faz 3 çalışmasında Kanakinumab 150 mg/sc kullanan ve plasebo grupları arasında 16. haftanın sonunda birincil sonlanım noktası olan ataksızlık yanıtı; Kanakinumab grubunda %61 ve plasebo grubunda ise %6 saptandı (112). Kanakinumab dozunu 300 mg/ay yapmak ise tam yanıt oranını %71'e çıkardı. İlk 16. haftada Kanakinumab alan 3 hastada enfeksiyon bildirildi (selülit, tonsillofarenjit, pelvik abse). Toplam 40 hafta süren çalışmada ise herhangi bir ölüm ya da ciddi yan etki bildirilmedi.

Rinolacept: IL-1- β reseptör füzyon proteini olup IL-1 sinyal yolunu bloke ederek etki gösterir. Yarı ömrü 6-9 gün arasında değişir ve haftalık sc şekilde uygulanır. Başlangıç dozu 320 mg olup aynı gün, iki farklı bölgeden 160 mg/sc uygulanmaktadır. Renal ya da hepatik doz ayarı gerekmez. 14 hastanın katıldığı çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada Rilonacept in atak sıklığını azalttığı ancak atak süresini değiştirmediği tespit edildi (113).

Şekil 6'da IL-1 üzerinden etkili ilaçların etki mekanizması şematize edilmiştir (73).



Şekil 6: IL-1 antagonistleri; Anakinra; Rekombinant IL-1- β reseptör antagonist, Kanakinumab: İnsan IL-1- β monoklonal antikoru, Rilonacept: İnsan IL-1- β reseptör füzyon proteini (73).

1.10.3 Diğer tedaviler:

Talidomid: Kemotaksis inhibitörüdür ve monosit fagozozunu azaltır. Bununla birlikte TNF- α üretimini engeller. Fakat ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (114,115).

Interferon- α : Tedaviye eklenen interferon- α 'nın etkili olduğu düşünülmüş ve denenmiştir. Randomize çift kör kontrollü bir çalışmada belirgin etkisinin olmadığını gözlenmiştir (116). Etkili olabileceğini gösteren çalışmalar (117) da mevcuttur. Ancak yan etki profili nedeniyle sık kullanılmamaktadır.

Anti-TNF: Romatoid artrit ve İBH başta olmak üzere kronik otoimmün birçok hastalığın tedavisinde kullanılan, inflamasyon ve immünitede kritik rolleri olan TNF- α 'yı bloke eden ilaçlar başta Etanercept olmak üzere, kolşisin dirençli AAA hastalarında vaka serilerinde tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır (118,119). Spondiloartropatili AAA hastaları antiTNF tedavisine dramatik cevap verir. Ancak anti-TNF ajanlar; hastalığın patogenezinde IL-1'in baş rol alması nedeniyle sık kullanılmamaktadır.

Tosilizumab: AAA, IL-1 aracılı bir hastalık olarak kabul edilse de AAA hastalarında, özellikle ataklar sırasında serum IL-6 konsantrasyonlarının yükseldiği bulunmuştur (120). Tosilizumab, IL-6 reseptörüne karşı hümanize bir monoklonal antikordur ve akut faz reaktanlarının üretiminde güçlü inhibitör etkileri vardır. Yılmaz ve ark., 11 AAA amiloidoz hastasını üç ile 16 ay boyunca aylık 8 mg/kg Tosilizumab infüzyonu ile tedavi etmişler, proteinürinin sekiz hastada düzeldiğini veya stabilize olduğunu ve 10 hastada atak gözlenmediğini rapor etmişlerdir (121). Proteinürinin normale dönmesinden sonra, iki hastada Tosilizumab kesilmiş, bu da her iki hastada proteinürinin nüksetmesine neden olmuştur (137). Almanya (NCT03446209) ve Japonya'da (UMIN000028010) devam etmekte olan randomize kontrollü çalışmaların, Tosilizumab'ın tedavideki rolünü belirleyeceği düşünülmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Yöntemi

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğinde yürütülmüştür. Çalışmamız için Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 08/11/2022 tarih ve 2022-16/52 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışmamız için mali destek alınmamıştır.

2.2. Çalışma Grubu

01 Ocak 2015 – 01 Eylül 2022 tarihleri arasında Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğine başvuran, Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısını karşılayan, konvansiyonel kolşisin preparatlarına (colchium dispert ve kolsin) ilaç uyumu olmasına rağmen, dirençli olan AAA hastaları dahil edilmiştir. Kolşisine direnç tanımı: “En az 6 ay boyunca maksimum tolere edilebilen Kolşisin dozuna rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçirmek” (11) olarak kabul edilmiştir. Çalışmamıza toplamda 75 hasta katılmıştır.

2.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil Olma Kriterleri

- 1) Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı olmak
- 2) Konvansiyonel kolşisine dirençli olmak
- 3) Uludağ Üniversitesi Romatoloji polikliniğinde takip edilmek

Dışlanma Kriterleri

- 1) 18 yaşından küçük olmak
- 2) Konvansiyonel kolşisin ile remisyonda olmak
- 3) Poliklinik kontrolüne gelmemek

2.4. Verilerin Toplanması

Her hastadan onam alınarak; klinik bulguları, anamnez bilgileri, MEFV gen mutasyonları, kullandığı ilacın yan etkileri, ilacı kullandığı süre ve dozu hasta formuna ve hastane bilgi yönetim sistemine kaydedilmiştir. Hastaların doğum tarihi, doğum yeri, eşlik eden komorbiditeleri, tanı yaşları, Ailede AAA öyküsü olması, apendektomi öyküsünün olması, AAA gen testleri (varsa), klinik bilgileri (artrit, plörit, perikardit, göğüs ağrısı, orşit, erizipel benzeri döküntü, karın ağrısı, ateş, artralji, myalji), konvansiyonel kolşisin ile yıllık geçirdiği atakların sayısı ve süresi, yurt dışı kolşisin ile yıllık geçirdiği atak sayısı ve süresi, hangi kolşisin preparatını kullandığı, ilaç dozları, ilaçları düzenli kullanımı olup olmaması, tedavi süresi, biyolojik ajan (Anakinra, Kanakinumab) kullanımı, biyolojik ajana geçiş nedeni (yan etkiler (gis, miyopati, diğer), yanıtızsızlık) kayıt altına alınmıştır.

2.5. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik, klinik ve paraklinik verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 23.0 paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ile sunuldu. Verilerin tek değişkenli analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı olan değişkenlerle çoklu lojistik regresyon yapıldı.

2.6. Yurt dışı Kolşisin

Kolşisin güz çiğdemi çiçeği olarak bilinen "colchicum autumnale"den elde edilir. Kolşisinin seri üretiminde çeşitli zorluklar vardır. Bu nedenle her tabletin aynı miktarda kolşisin içermesini sağlamak zor olabilir. Türkiye'de iki değişik versiyonda kolşisin ilacı bulunmaktadır. Bunlardan biri Colchicum dispert, diğeri ise Kolsin'dir. Her iki formun 0,5 mg kolşisin içeren tabletleri vardır. Hastaların çoğunluğu uygun dozda kullanıldığında ülkemizde bulunan

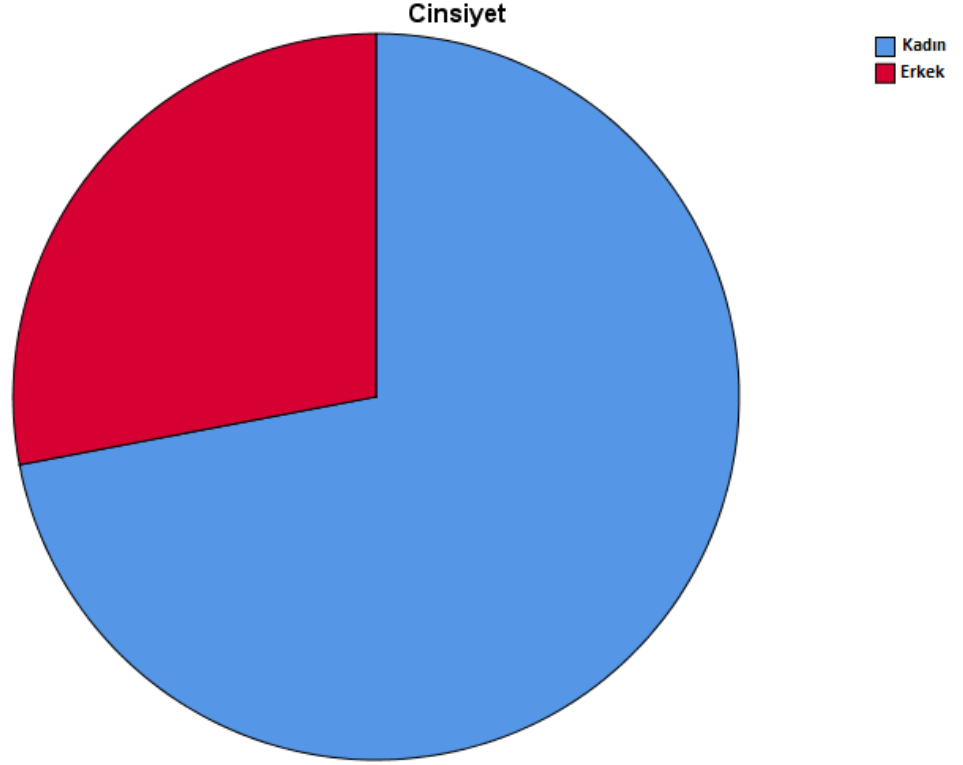
kolşisin preparatlarından kısmi yada tam fayda görür ancak %5 ile 10 kadarında ilaç direnci olabilir. Direnç tanımı ise şöyledir: En az 6 ay boyunca maksimum tolere edilebilen Kolşisin dozuna rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçirmek (11). Bazı hastalar ise özellikle gastrointestinal yan etkilere bağlı ilaç kullanılamaz.

Bir Kolşisin preparatı ile yanıt alınamaması veya intolerans nedeniyle kullanılamaması durumunda başka bir kolşisin preparatını kullanmak veya yurt dışı kolşisinlerini denemek fayda sağlayabilir. Aslında ülkemizdeki preparatlardan bir farkı yoktur ama tabletler 1 mg'dır ve beraberinde kullanılan tuzlarda farklılık vardır. Pratikte kolşisine dirençli olan veya yan etki sebebi ile ülkemizdeki kolşisini kullanamayan bazı hastalarda olumlu etkilerden bahsedilmektedir. Bu preparatların isimleri ise şöyledir: Colchicine Opocalcium 1mg (Fransız Kolşisini), Colchicine Lirca 1 mg (İtalyan Kolşisini), Colchicine Seid 1 mg (İspanyol Kolşisini). Bu tedavilere de yanıt vermeyen hastalarda ise son yıllarda biyolojik ajanlar (Anakinra, Kanakinumab) kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar son yıllarda popüler olan, ve uzun dönem yan etkileri halen netleşmemiş ajanlardır. Oldukça etkilidirler, ancak aynı zamanda oldukça pahalı ilaçlardır.

Bizim çalışmamızda ülkemizdeki kolşisin preparatlarına dirençli veya intolerans geliştiren hastalarda, biyolojik ilaçlara geçmeden önce; yurt dışı kolşisin preparatlarının etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

3. BULGULAR

Hastaların 21'i (%28) erkek, 54'ü (%72) kadındı (Şekil 7).



Şekil 7: Çalışmamızdaki 75 hastanın cinsiyete göre dağılımı

Hastaların ortalama yaşı $39,0 \pm 11,71$ yıl, tanı yaşı ortalama $24 \pm 14,58$ yıl, tanı süresi ortalama $11,0 \pm 9,02$ yıl olarak saptandı (Tablo 4).

Tanı yaşının yüksek olması, hastaların dahiliye polikliniğinden takip edilen hastalar olması, ve tanı koymada gecikme olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

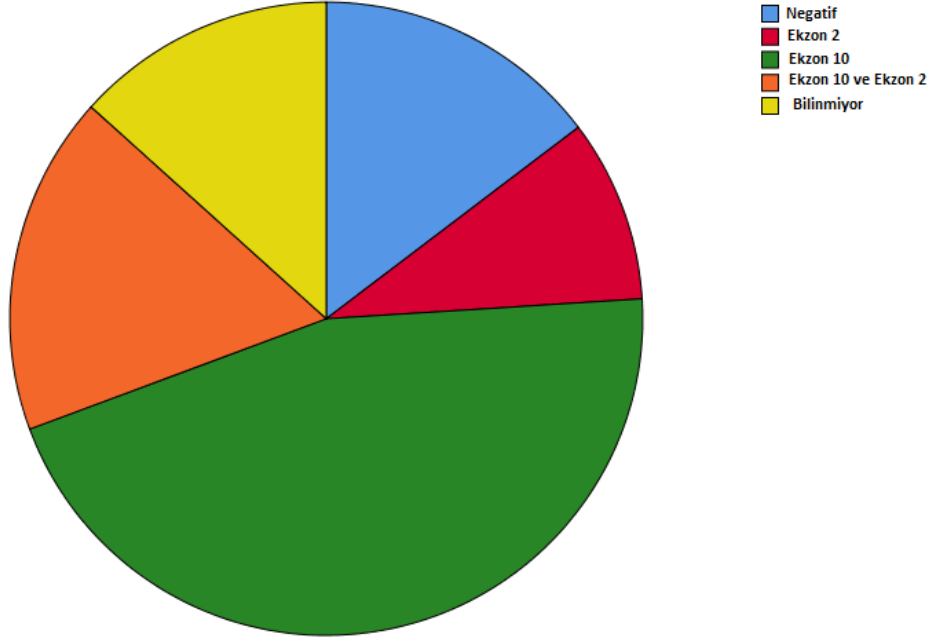
Tablo:4 Çalışmamızdaki hastaların yaş, tanı yaşı, tanı süresi dağılımı

	Yaş	Tanı yaşı	Tanı süresi (yıl)
Ortalama	39	24	11
Minimum	1	1	1
Maksimum	76	73	38
Std. Sapma	11,712	14,588	9,021

Hastalarda ekzon 10 mutasyonu % 45,3, ekzon 2 mutasyonu %9,3, birlikte ekzon 2 ve 10 mutasyonu %17,3, mutasyon saptanmaması %14 oranında saptandı (Tablo 5), (Şekil 8).

Tablo 5: Hastaların genetik mutasyonu dağılımı

Mutasyon	Sayı	Yüzde
Negatif	12	14,7
Ekzon 2	7	9,3
Ekzon 10	32	45,3
Ekzon 2 ve ekzon 10'un birlikte mutasyonu	13	17,3
Bilinmiyor	10	13,3



Şekil 8: Genetik mutasyonlarının dağılımı

Hastalarımızın apendektomi geçirmiş olma oranı %49,3 saptandı. Ailede AAA olma oranı %58,7 idi. Renal amiloidoz % 5,3 oranındaydı. Ailede hemodiyalize girme oranı %14,7 olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Apendektomi, renal amiloidoz, ailede AAA öyküsü, ailede hemodiyalize girme öyküsü

	Sayı	Yüzde
Apendektomi	37	49,3
Ailede AAA öyküsü	44	58,7
Renal amiloidoz	4	5,3
Ailede HD girme öyküsü	11	14,7

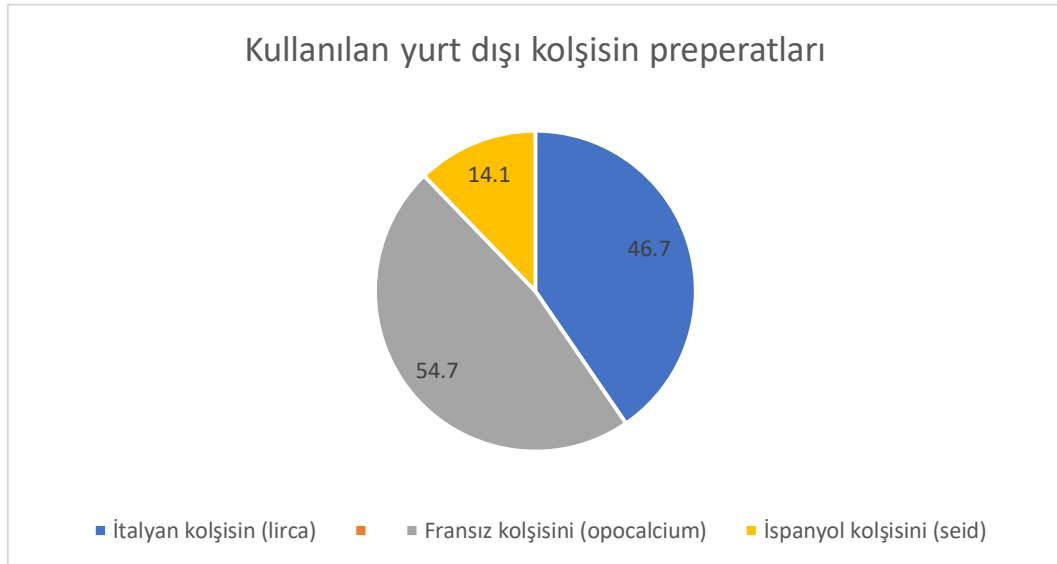
AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, HD:Hemodiyaliz

Hastaların klinik özelliklerinde ise; karın ağrısı %89,3, ateş %72, artrit %62,7, artralji %70,7, plörit %60, perikardit %18,7, miyalji %76, erizipel benzeri döküntü %33,3, orşit %4 olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri

Klinik özellikleri	Sayı	Yüzde
Karın ağrısı	67	89,3
Ateş	54	72
Artrit	47	62,7
Artralji	53	70,7
Plörit	45	60
Perikardit	14	18,7
Miyalji	57	76
Eritipel benzeri döküntü	25	33,3
Orşit	3	4

Kullanılan yurt dışı kolşisin preparatları; İtalyan kolşisin (lirca) %46,7, İspanyol kolşisini (seid) %14,7, Fransız kolşisini (opocalcium) %54,7 olarak saptanmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: Yurt dışı preparatlarının kullanılma oranı

Yurt dışı kolşisini tedavisi sonrası yanıtızs kişilerde; biyolojik tedaviye geçilme oranı Anakinra %22,7, Kanakinumab %4 olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Türk kolşisini direnç/yan etki sonrası yanıtızs kişilerde, ileri tedaviye geçilme oranı

	Sayı	Yüzde
Yurt dışı kolşisin	55	74
Anakinra	17	22,7
Kanakinumab	3	4

Tedaviye yanıtızsılık nedeniyle preparat değişimi %84 olarak saptandı. Yan etki profili açısından gastro intestinal sistem yan etkisi %21,3, miyopati %2,7, karaciğer fonksiyon testleri artışı %6,7 olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Türk kolşisinine yanıtızsılık oranı

	Sayı	Yüzde
Yanıtızsılık	63	84
Gastrointestinal yan etki	16	21,3
Miyopati	2	2,7
KCFT yüksekliği	5	6,7

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Tedavide yurt içi preparattan yurt dışı preparata geğilen hastalarda atak sıklığı yılda 7 ve üzeri olma oranı %78,7'den %30,7'ye, 4-6 atak geçirme oranı %14,7den %9,3'e düştüğü görüldü. Atak geçirmeme oranı %4'den %28'e, 1-3 atak geçirme sıklığı %2,7'den %32'ye yükseldi ($p < 0,001$) (Tablo 10,11,12). Atak süresi 4 ve üzeri gün olan hastaların oranı yurt dışı kolşisine geçildikten sonra %52'den %10,7'ye geriledi. Ortalama atak süresinin 4,02 günden 1,8 güne düştüğü saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 13,14,15).

Tablo 10: Yurt dışı kolşisini öncesi atak sıklığı karşılaştırılması

Yıldaki atak sayısı	Sayı	Yüzde
0	3	4
1-3	2	2,7
4-6	11	14,7
>7	59	78,7

Tablo 11: Yurt dışı kolşisini sonrası atak sıklığı karşılaştırılması

Yıldaki atak sayısı	Sayı	Yüzde
0	21	28
1-3	24	32
4-6	7	9,3
>7	23	30,7

Tablo 12: Yurt dışı kolşisini öncesi ve sonrası atak sıklığı karşılaştırılması

	Ortalama yıllık atak sayısı	Std. Sapma	Ortalama fark (gün)	Std. Sapma	Sig. (p değeri)
KOLŞİSİN DİSPERT İLE	20,29	15,864	12,573	14,174	,000
YURT DIŞI KOLŞİSİN İLE	7,72	14,277			

P <0,001

Tablo 13: Yurt dışı kolşisini öncesi atak süresi karşılaştırılması

DİSPERT SÜRESİ	ATAK	Sayı	Yüzde
0-3 GÜN ARASI		36	48,0
4 VE ÜZERİ GÜN		39	52,0

Tablo 14: Yurt dışı kolşisini sonrası atak süresi karşılaştırılması

YURT DIŞI SÜRESİ	ATAK	Sayı	Yüzde
0-3 GÜN ARASI		67	89,3
4 VE ÜZERİ GÜN		8	10,7

Tablo 15: Yurt dışı kolşisini öncesi ve sonrası ortalama atak süresi karşılaştırılması

	Ortalama atak süresi (gün)	Std. Sapma	Ortalama fark (gün)	Std. Sapma	Sig. (p değeri)
KOLŞİSİN DİSPERT İLE	4,027	2,3594	2,227	2,233	,000
YURT DIŞI KOLŞİSİN İLE	1,800	1,4977			

P <0,001

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Türkiye Cumhuriyeti AAA'nın Dünya coğrafyası üzerinde en sık görüldüğü ülkelerden birisidir ve dünyada en sık saptanan otoinflamatuvar hastalıktır. Kolşisin tedavisi sonrasında hastalığın prognozu tamamen değişmiş, amiloidoz gibi en önemli komplikasyonunun görülme sıklığı çok azalmıştır. Ancak %90'lar civarında olumlu cevaba karşılık kolşisine yeterli cevap olmayan %10'luk bir kesim mevcuttur. Bu %10'luk popülasyonun tedavisinde IL-1 antagonistleri iyi bir seçenek olmasına karşılık maliyet ve her ülkede bu ajanlara ulaşılamaması gibi sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda, ülkemizde kullanılan konvansiyonel kolşisinlere (Colchium Dispert, Kolsin) dirençli veya yan etki geliştirmiş hastalarda, yurt dışından getirilecek daha hesaplı preparatlar (Colchicine Opocalcium, Colchicine Lirca, Colchicine Seid) bir seçenek olabilir. Biz bu çalışmamızda bu ilaçların etkinliğini araştırdık.

Kolşisin uzun yıllardır olduğu gibi, AAA hastalığında ilk ve en önemli tedavi seçeneğidir. 1970'lerden beri etkili olduğu bilinmektedir.

Genel olarak, hastaların yaklaşık %60'ı günlük kolşisin tedavisine yanıt verirken, %20-30'unda kısmi yanıt görülür ve %5-10'u ise tedaviye yanıtızsızdır. Tedavi başarısızlıklarında tedaviye uyum önemli bir sorundur. Günde tek doz verilmesi ilaç uyumunu arttırabilir. Ancak yan etkiler, özellikle ishal, bölünmüş dozlara göre daha sık izlenmektedir. Etkin dozda kolşisin alan uyumlu hastaların sadece %5'inde aktif hastalık bulunmaktadır.

Bizim çalışmamıza katılan 75 hasta popülasyonunun tümü konvansiyonel kolşisine dirençli veya yan etki gelişen hastalardı.

Hastaların büyük çoğunluğunda (%84) yanıtızsızlık nedeniyle preparat değişikliği yapılmıştır. Yan etkiler nedeniyle değişiklik yapılan hastalarda ön

planda gastrointestinal sistem (%21) olmak üzere toplamda %30'unda gelişmiştir. Gastrointestinal sisteme ait yan etkilerin neredeyse tamamı ishal şikayeti idi.

AAA'da önemli bir sorun tanı gecikmesidir, bizim araştırmamızda da yaş ortalaması yüksek gözükmektedir. Bunun bir nedeni tanı gecikmesi iken diğer neden de çalışmanın 18 yaş üstündeki hastaların takip edildiği İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğinde yapılmış olmasıdır.

Tedaviye uyumu tam olan ve tanıda şüphe duyulmayan hastalarda ise öncelikle yurt dışı kolşisin preparatları denenmelidir. Yurt dışı preparatlarının aslında ülkemizdeki preparatlardan bir farkı yoktur ama beraberinde kullanılan tuzlarda farklılık vardır.

Preperat değişikliği yapıldığında hastaların ataklarının sıklığı, ve sayısı anlamlı olarak azalmış bulundu. Atak sıklığı yılda 7 ve üzeri olma oranı %78,7'den %30,7'ye, 4-6 atak geçirme oranı %14,7den %9,3'e düştüğü görüldü. Atak geçirmeme oranı %4'den %28'e, 1-3 atak geçirme sıklığı %2,7'den %32'ye yükseldi ($p < 0,001$). Atak süresi 4 ve üzeri gün olan hastaların oranı yurt dışı kolşisine geçildikten sonra %52'den %10,7'ye geriledi. Ortalama atak süresinin 4,02 günden 1,8 güne düştüğü saptandı ($p < 0,001$).

Eğer yurt dışı kolşisin preparatlarına da direnç varsa, bu hastalarda ileri basamak tedavi için IL-1 antagonistlerine geçiş önerilmektedir.

Konvansiyonel kolşisine dirençli veya yan etki gelişmiş olan hastaların sadece %26'sında biyolojik tedaviye geçilmiştir. Kalan 55 hasta (%74) yurt dışı preparatlar ile remisyonda izlenmektedir.

Literatürde kolşisin preperat değişikliğinin etkilerinin araştırmasına ait erişkin hasta popülasyonunda yapılan bir çalışma bulunamamıştır. Ancak

çocuk hastalarda Colchium Dispert kullanırken Colchium Opocalcium preparatına geçiş yapılan 29 hastanın araştırıldığı bir çalışmada; preparat değişikliğinden sonra klinik iyileşme ve yan etkide azalma tespit edilmiş (122). Bulgularda yan etki olarak ishalden bahsedilmiş olup, 11 (%38) hastada preparat değişikliğinden sonra diyarede düzelme gözlenmiştir.

Kolşisin farmasötik şeklinin araştırıldığı yine çocuk popülasyonda yapılmış 2 çalışma daha bulunmaktadır. Bu çalışmalarda draje formundaki tableten film kaplı tablete geçiş araştırılmış, ve bu değişiklikten sonra hastalığın şiddetinde ve sıklığında azalma bulunmuş (123,124). Ancak her iki çalışmada da yan etki profiline değinilmemiştir.

Çalışmamızda hasta popülasyonunun göreceli az, retrospektif olması gibi kısıtlamalar mevcuttur. Randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; konvansiyonel kolşisinlere direnç veya yan etkisi olan hastalarda biyolojik tedaviye geçilmeden önce yurt dışı kolşisin preparatlarının kullanılmasıyla yıllık ortalama atak sıklığı ve süresinde belirgin anlamlı azalma saptandı. Bu sebeple, IL-1 antagonistlerinin yüksek maliyetleri ve enjeksiyon ile kullanım zorlukları dikkate alındığında bu biyolojik ajanlara geçmeden önce kolşisinin yurt dışı preparatlarının kullanımı iyi bir alternatif, etkili, ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. 2019;10:1745.
2. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature Immunology* 2016;17(8):914-21.
3. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: A case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):1-6.
4. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *The International FMF Consortium. Cell.* 1997;90(4):797-807.
5. Manna R, Rigante D. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):2019027.
6. Arici ZS, Romano M, Piskin D, et al. Clinical Medicine Evaluation of E148Q and Concomitant AA Amyloidosis in Patients with Familial Mediterranean Fever. *J Clin Med.* 2021;10:3511.
7. Sahin S, Romano M, Guzel F, et al. Assessment of Surrogate Markers for Cardiovascular Disease in Familial Mediterranean Fever-Related Amyloidosis Patients Homozygous for M694V Mutation in MEFV Gene. *Life.* 2022;631
8. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1986;314(16):1001-5.
9. Hastie SB. Interactions of colchicine with tubulin. *Pharmacol Ther.* 1991;51(3):377-401.
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28(1):48-59.
11. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *British Medical Journal.* 2016;75:644–51
12. Touitou I. The Spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) Mutations. 2001;473-83
13. Reimann Hamd. Periodic disease. *Medicine.* Published online 1951;219-46.
14. Janeway TC. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting. *Arch Intern Med.* 1908;II(3):214.
15. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1):1.
16. Reimann HA. Periodic disease. *J Am Med Assoc.* 1948;136(4):239.
17. Heller H. Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med.* 1958;102(1):50.

18. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec.* 1946;No:12.
19. Pras E. Mapping of a Gene Causing Familial Mediterranean Fever to the short arm of Chromosome 16. *N Engl J Med.* 1992;326(23):1509-13
20. The French FMF Consortium, Bernot A, Clepet C, et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31.
21. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome. *Mol Cell.* 2002;10(2):417-26.
22. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-53.
23. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25(12):2445-9.
24. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: A population-based study. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1307-9.
25. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005;84(1):1-11.
26. Akyol Onder EN, Ertan P. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2020;7(3):413-7
27. Özdoğan. H. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2003;6:34-63.
28. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(7):473-83.
29. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet.* 2019;62(6).
30. Jéru I, Hentgen V, Cochet E, et al. The Risk of Familial Mediterranean Fever in MEFV Heterozygotes: A Statistical Approach. *PLoS One.* 2013;8(7)
31. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):61-76.
32. Mkrtchyan GM, Boyajyan AS, Ayvazyan AA, Beglaryan AA. Classical pathway complement activity in Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem.* 2006;39(7):688-91.
33. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol.* 2009;146(5):467-78.
34. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Medical Journal* 2006;7:2.
35. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(5):281-92.
36. Onen F. Ailevi Akdeniz Ateşi Artriti. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi.* 2006;2(8):20-4.
37. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood.* 2001;98(3):851-9.

38. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1548-9.
39. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum.* 1994;37(12):1804-11.
40. Ocal A. Yeni tanı almış Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında Kolşisin öncesi ve tedavinin birinci yılında aritmojenik elektrokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması. İstanbul: İstanbul Anadolu Güney Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2017.
41. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1984;311(5):287-90.
42. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Matzner Y. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. *Blood.* 1993;15;81(6):1424-7.
43. Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A, Yamamura Y. Letter: Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet.* 1976;1(7959):592.
44. Barakat MH, Gumaa KA, El-Khawad AO, El-Sobki NI, Fenech FF. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1984;1(8378):656-7.
45. Barakat MH, Sobki NIE, Khawad AOE, Gumma KA, Fenech FF. Diagnosing familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1984;2(8393):41-2.
46. Dislen N, Konice M, Aral O. Our experience with metaraminol provocative test in AAA. The first International Symposium on Recurrent Hereditary Polyserositis. Amman Jordan. 1990;31-2.
47. Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy M. Dopamine-beta-hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1990;335(8682):176.
48. Barakat MH, Malhas LN, Moussa MA, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF. Plasma dopamine beta-hydroxylase: rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet.* 1988;2(8623):1280-3.
49. Territo MC, Peters RS, Cline MJ. Leukocyte function in familial Mediterranean fever. *Am J Hematol.* 1976;1(3):307-11.
50. Shohat M, Livneh A, Zemer D, Pras M, Sohar E. Twin studies in familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1992;44(2):179-82.
51. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998;351(9103):659-64.
52. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999;26:890-7
53. Erken E, Özbek S. Ailesel Akdeniz Ateşinde Serum TNF- α Düzeyleri. VIII.Ulusal Romatoloji Kongresi 1992;22.
54. Ozyilkan E, Simsek H, Telatar H. Tumor necrosis factor in familial mediterranean fever. *Am J Med.* 1992;92(5):578-80.
55. Schattner A, Lachmi M, Livneh A, Pras M, Hahn T. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. 1991;434-8.
56. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine.* 2009;76(3):227-33.

57. Erdem I, Saritas F, Karaali R, et al. A rare cause of fever in an adult: a case of familial Mediterranean fever. *Int Med Case Rep J.* 2018;11:37-40.
58. Ureten K. Ailesel Akdeniz Ateşi: Klinik Bulgular. *Türkiye Klinikleri Rheumatology - Special Topics.* 2017;10(1):13-8.
59. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43(2):227-53.
60. Aslan M, Demir G, Esen R, et al. A rare cause of massive ascites: familial Mediterranean fever. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(3):290-3.
61. Belange G, Gompel H, Chaouat Y, Chaouat D. Mesotheliome peritoneal malin survenant au cours d'une maladie periodique: A propos d'un cas. *Revue de Medecine Interne.* 1998;19(6):427-30.
62. Bektas M., Soykan I., Goren D, et al. A rare cause of ascites: Familial Mediterranean fever. *Turk J Gastroenterol,* 2008;19(1):64-8
63. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5):523-9.
64. Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM.* 1999;92(6):309-18.
65. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27(2):67-72.
66. Bayram MT, Cankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2015;35(8):1393-8.
67. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol.* 1997;24:323-7.
68. Karasakal Y. Ailevi Akdeniz Ateşine Eşlik Eden Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Immunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı.* 2006;8:27-32.
69. Ustebay S., Ustebay DÜ., Yılmaz Y. Familial Mediterranean Fever. *JAREM.* 2015;5:89-93
70. Yılmaz R, Ozer S. A Rare Presentation of Familial Mediterranean fever; Acute Scrotum and Hydrocele Amyloidosis. *Iran J Pediatr.* 2010;20(3):367.
71. Duzova A, Ozen S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi.* 2006;2(8):12-20.
72. Ilcin, Biberoglu, Suleymanlar, Unal. İç Hastalıkları. 2.Baskı Cilt 2. Ankara: Gunes Kitabevi; 2005. 2779-84.
73. Ala Enli S. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında semaforin 3a düzeyinin kolşisin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Ankara: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi; 2022.
74. Takahashi N, Suzuki E, Gejyo F. Reactive Amyloidosis and Familial Mediterranean Fever (FMF). *Internal Medicine.* 2002;41(5):329-30.

75. Bilginer Y, Bakkaloglu A. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı. 2006;8:33-40.
76. Erdem H, Şimşek I, Pay S, et al. Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever. J Clin Rheumatol. 2006;12(1):34-6.
77. Sahan C, Cengiz K. İntrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2005;4(2):117-20.
78. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. Robbins Basic Pathology. 8th Edition. 2007;166-71
79. Sen S, Ertan Y, Basdemir G. Renal Amiloid Birikimlerinin Tayininde Kongo Kırmızısı Floresansı. Turk Patoloji Dergisi. 2001;17:28-33.
80. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford). 2006;45(6):746-50.
81. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002;61(1):79-81.
82. A Duzova, A Bakkaloglu, N Besbas et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4):509-14.
83. Tunca M, Kirkali G, de Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. Lancet. 1999;353(9162):1415.
84. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. Clin Chem Lab Med. 1999;37(4):381-8.
85. S Haznedaroglu, M A Oztürk, B Sancak, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. Clinical and experimental rheumatology, 2005;23:77-80.
86. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol. 2003;18(9):853-9.
87. Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Hastalığında Akut Faz Yanıtı İle Tümör Nekrozis Faktör- α , İnterlökin-8 ve İnterlökin- Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2002;55:123-8.
88. Panossian A, Hambartsumyan M, Panosyan L, et al. Plasma nitric oxide level in familial Mediterranean fever and its modulations by Immuno-Guard. Nitric Oxide. 2003;9(2):103-10.
89. Guler E, Kaptanoglu E, Sahin O, et al. Autoantibodies are not associated with familial mediterranean fever. Acta Reumatol Port. 2012;37:144-8.
90. Ceri M, Unverdi S, Altay M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptides positivity rate in patients with familial Mediterranean fever - Clin Exp Rheumatol. 2010;28:58-61.

91. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
92. Kınıklı G. Ailevi Akdeniz Ateşinde Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı.* 2006;8:40-6.
93. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302.
94. Ozkan E, Ekmekci OO, Ozcan A, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul.* 1972;5:44-9.
95. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672-8.
96. Ozen S, Uckan D, Baskin E, et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:68-71.
97. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr.* 1993;82(8):705-6.
98. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):2003-5.
99. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007;119(2).
100. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1992;116(5):426.
101. Baskin E SÜ. Familial Mediterranean Fever. *Curr Rheumatol Rev.* 2006;2:101-8.
102. Dixon AJ, Wall GC. Probable colchicine-induced neutropenia not related to intentional overdose. *Ann Pharmacother.* 2001;35(2):192-5.
103. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, et al. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1513-6.
104. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia.* 1986;18(4):420-6.
105. Ugurlu S, Seyahi E, Hatemi G, et al. Canakinumab therapy in patients with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:362–3.
106. Davis MW, Wason S, DiGiacinto JL. Colchicine-antimicrobial drug interactions: what pharmacists need to know in treating gout. *Consult Pharm.* 2013;28(3):176-83.
107. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J.* 2002;19(3):265-7.
108. Melikoglu MA, Senel K. Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(12):2118-21.
109. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial

- Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016;10:75-80.
110. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(26):9982–7.
 111. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):854-62.
 112. de Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1908-19.
 113. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):533-41.
 114. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful Treatment of Familial Mediterranean Fever Attacks with Thalidomide in a Colchicine Resistant Patient. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:43-4.
 115. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. 1991;173(3):699-703.
 116. Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:37-40.
 117. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, et al. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:41-4.
 118. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:77-86.
 119. 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(7):358-62.
 120. Koga T, Migita K, Sato S, et al. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. *Medicine*. 2016;95(16).
 121. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):564-5.
 122. Türkuçar S, Yener GO, Dundar HA, et al. Comparison of Different Pharmaceutical Preparations of Colchicine in Children with Familial Mediterranean Fever: Is Colchicine Opocalcium a Good Alternative? *Balkan Med J*. 2021;38(1):29-33.

123. Baglan E, Ozdel S, Bulbul M. Do all colchicine preparations have the same effectiveness in patients with familial Mediterranean fever? *Mod Rheumatol.* 2021;31(2):1-4.
124. Emmungil H, İlgen U, Turan S, Yaman S, Küçükşahin O. Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same? *Rheumatol Int.* 2020;40(1):129-35.

6. TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. H. Ediz Dalkılıç, tezimde emeği olan Prof. Dr. Yavuz Pehlivan, anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ile Prof. Dr. Alparslan Ersoy başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen, bana iyi bir hekim olmayı öğreten tüm hocalarıma;

Tez çalışmam sırasında emeğini, mesleki deneyimlerini benimle paylaştığı ve desteği için Uzm. Dr. Zeynep Bozkurt Yılmaz, veri toplama aşamasında emeği geçen Dr. H. İbrahim Bircan'a;

Asistanlığım sürecinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Ulviyya Hasanzade, Dr. Meltem Öz, Dr. Burak Celaleddin Korkmaz, Dr. Fahri Güven Çakır, Dr. Büşra Gürbüz, Dr. Enes Zengin, Dr. Osman Nergis, Dr. Elif Çelenk, Dr. Halime İzmirli, Dr. Erman Şahin Acar'a;

Asistanlığım sürecinde bana olan yardımlarını esirgemeyen, çalışma arkadaşlarım olan tüm dahiliye hemşirelerine;

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr. Yusuf Çeşmeci, Dr. Neslihan Hazel Saydam, Dr. Mehmet Hakan Mat'a;

Üniversite hayatımda bana yol gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Ülgen Zeki Ok'a;

Son olarak, tüm hayatım boyunca, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi bir insan olabilmeyi öğreten, bana her zaman destek olan ailem Nurtan Topçu, Salih Topçu, İsmail Harun Topçu'ya;

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasin Can TOPÇU

7. ÖZGEÇMİŞ

Yasin Can TOPÇU, 08.02.1993 tarihinde Balıkesir'in Bigadiç ilçesinde doğdum. İlkokulu Bigadiç Cumhuriyet İlkokulu'nda, liseyi Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi'nde okudum. Tıp eğitimimi Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2018 yılında tamamladım. Zorunlu hizmetimi 2018 Eylül ile Aralık ayları arasında sürdürürken, 31 Aralık 2018'de Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.