



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Biyoloji

[Yüksek Lisans Tezi]

**COVID-19 TESTİ POZİTİF ÇIKAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
MEFV GEN MUTASYONLARININ DAĞILIMI**

Tuğba TEKELİ
ORCID: 0000-0002-6576-1906

Danışman
Doç.Dr. Hatice Gül DURSUN
ORCID: 0000-0001-5115-4681

Konya –2023

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilimsel katkılarından ve deneyimlerinden dolayı sayın danışman hocam Doç. Dr. Hatice Gül DURSUN'a,

eğitimim boyunca bilgilerimi esirgemeyen değerli Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Hasibe VURAL ve Prof. Dr. Ercan KURAR'a,

tez çalışmam boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen ve çalışmamın her adımında yanımda olan Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik bölümü'ndeki değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Özgür BALASAR, Uzm. Dr. Hatice KOÇAK EKER, Uzm. Dr. Müşerref BAŞDEMİRCİ'ye,

yüksek lisans sürecim boyunca her daim yanımda olan, sevgisini, desteğini, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'ndaki sevgili çalışma arkadaşım Sümeyye KARA'ya,

okuma hayatımın başından itibaren iyi yerlere gelebilmem için, daha çalışkan, daha özverili bir birey olabilmem için çabalayan, ne zaman yardıma ihtiyacım olsa tüm imkanlarını önüme seren, sevgiyle ilgili bana yaklaştığı her an için sevgili teyzem Karatay Üniversitesi Dr. Öğr. Üyesi Esra URAY'a,

hayatımın her anında bana destek sağlayan, her zaman yanımda olan, bana güvenen, desteklerini çabalarını daha iyi yerlere gelebilmemiz için esirgemeyen, maddi manevi tüm imkanlarını önümüze seren canım babam Fahrettin BAKAN'a,

her zaman benim için koşulsuz çabalayan, tüm şartlarda yanımda olan, manevi desteğini her daim hissettiğim çok sevgili canım annem Fatma BAKAN'a,

tüm süreç boyunca benimle her türlü zorlukta, sıkıntıda, her adımda yanımda olan çok sevdiğim canım kardeşlerim Kübra BAKAN ve Ayşenaz BAKAN'a,

sonsuz teşekkür ederim.

Tuğba TEKELİ

Haziran 2023

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ (TEŞEKKÜR).....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Klinik bulgular.....	4
2.1.1.1. Ateş	4
2.1.1.2. Karın ağrısı	5
2.1.1.3. Eklem bulguları	5
2.1.1.4. Göğüs ağrısı.....	6
2.1.1.5. Erizipel benzeri eritem	6
2.1.1.6. Skrotal tutulum	6
2.1.1.7. Kas bulguları.....	7
2.1.1.8. Vaskülit	7
2.1.1.9. Nörolojik tutulum	8
2.1.1.10. Pelvik tutulum.....	8
2.1.2. Tanı	8
2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin tarihçesi	13
2.1.4. MEFV geninin özelliği.....	14
2.1.4.1. MEFV mutasyonları.....	15
2.1.5. Pürin	17
2.1.6. Amiloidoz.....	20
2.1.7. Laboratuvar bulguları.....	21
2.1.8. Tedavi.....	22
2.2. COVID-19.....	25
2.3. COVID-19 – AAA ilişkisi	27

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
6.1. Sonuçlar	49
6.2. Öneriler	50
7. KAYNAKLAR.....	51
8.EKLER	63
EK 1 Etik Kurul Kararı.....	63
EK 2 Sağlık Bakanlığı İzni	64



TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **TUĞBA TEKELİ**'nin “**COVID-19 Testi Pozitif Çıkan Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Gen Mutasyonlarının Dağılımı**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 19.06.2023

Tez Danışmanı Doç. Dr. Hatice Gül DURSUN
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Jüri Üyesi Prof. Dr. Hasibe VURAL
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Jüri Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 12/07/2023 tarih ve 16/21 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

COVID-19 Testi Pozitif Çıkan Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Gen Mutasyonlarının Dağılımıbaşlıklı tez çalışmamın toplam **78** sayfalık kısmına ilişkin, 11.07.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%21** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

11.07.2023

Tuğba TEKELİ

Doç. Dr. Hatice Gül DURSUN

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

19.06.2023

Tuğba TEKELİ

KISALTMALAR VE SİMGELER

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

APR: Akut faz proteinleri

ASC: CARD ile apoptoz ilişkili benek benzeri protein proteini

CC: Coiled coil

CINCA: Kronik İnfantil Nörolojik Kutenöz Artropati

CRP: C-reaktif protein

CYP3A4: Sitokrom P3A4

DAMP: Hasarla ilişkili moleküler yapılar

dsRNA: Çift sarmallı ribonükleik asit

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

HAMP: Homeostaziyi değiştiren moleküler süreçler

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HIDS: Hiper- IgD Sendromu

HLA: İnsan lökosit antijeni

HSP: Henoch-Schönlein Purpura

HSYS: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

IFN- γ : İnterferon gama

IL: İnterlökin

JIA: Juvenile idiyopatik artrit

LPS: Lipopolisakkarit

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

Mg: Miligram

NET: Nötrofil hücre dışı tuzakları

NGS: Yeni nesil dizileme

NF-kappaB: Nükleer Faktör kappa B

NLRP3: Nod-like receptor pyrin domain-containing 3

PAMP: Hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar

PAN: Poliarteritis Nodosa

PAPA: Piyojenik Ateş, Piyoderma Gangrenozum, Akne

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PFAPA: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit

PFM: Uzamış ateşli miyalji

PKN1: Protein kinaz N1

PKN2: Protein kinaz N2

RhoA: Ras Homology Family Member A

S100A12: S100 kalsiyum bağlayıcı protein A12

sAA: Serum amiloid A

sICAM-1: Soluble intercellular adhesion molecule-1

ssRNA: Tek sarmallı ribonükleik asit

TNF: Tümör nekroz faktör

TRAPS: TNF-reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

QoL: Yaşam kalitesi

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. AAA hastalarının demografik özellikleri.....	35
Tablo 2. AAA hastalarında yaşa, cinsiyete, medeni duruma, ikametgahlarına, kan gruplarına, MEFV mutasyon genotiplerine ve Kolşisin kullanım/dozuna göre COVID-19 test sonuçlarının dağılımı	36
Tablo 3. Kontrol grubunda yaşa, cinsiyete, medeni duruma, ikametgahlarına ve kan gruplarına göre COVID-19 test sonuçlarının dağılımı.....	39
Tablo 4. COVID-19 test sonuçları durumu ile yaş ve AAA mutasyonları değişkenlerarasındaki ikili lojistik regresyon analiz sonuçları verilmiştir	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin deri bulguları. (A) Ayakda erizipel benzeri eritem, (B) Ağrılı Pulpura.....	6
Şekil 1.1.7. (A) Kronal ve (B) aksenel, kas iltihabına bağlı olarak artan yoğunluk v şişliğin manyetik rezonans görüntüleri.....	7
Şekil 2.1.3. AAA hastalığının göç haritası	14
Şekil 2.1.4. MEFV mutasyon çeşitliliği	15
Şekil 2.1.5.MEFV geni ve Pysin proteini	18
Şekil 2.1.8.Kolşisinin kimyasal yapısı.....	23
Şekil 2.2. Doğu Asya ve diğer popülasyonlarda ACE2 için kodlama bölgesi varyantları ve eQTL varyantları.	26
Şekil 2.3.1. GenBank'ta bulunan tek pangolin ve tüm yarasalar türleri dizileri dahil olmak üzere 19 farklı türden MEFV kodlu Pysin amino asit dizilerinin hizalanması	29
Şekil 2.3.2. Amino asit 148'den amino asit 202'ye (insan geni) 19 Pysin ortologunun hizalanması	31

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Biyoloji
[Yüksek Lisans Tezi]

COVID-19 TESTİ POZİTİF ÇIKAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEFV GEN MUTASYONLARININ DAĞILIMI

Tuğba TEKELİ

Konya-2023

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otoimmün bir hastalıktır. Tam olarak etki mekanizması bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda AAA tanısı konmuş MEFV mutasyonlarına sahip hastalarda bu mutasyonların birçok hastalık ile ilişkisi araştırılmış ve anlamlı ilişkiler bulunmuştur. AAA ile ilişkilendirilen varyantlar arasında patojenitesi en belirgin olan 9 varyant (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D ve T267I) vardır. Bu varyantlara ilave olarak anlamı henüz tam olarak bilinmeyen 5 varyant daha tanımlanmıştır (E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T).Günümüzün en büyük problemi olan bulaşıcılığı yüksek COVID-19 insan sağlığı üzerinde büyük bir tehdit oluşturmaktadır. COVID-19 (Koronavirüs - SARS-CoV-2) insanları ve aynı zamanda çok çeşitli hayvanları enfekte eden zarflı, pozitif tek sarmallı büyük RNA virüsleridir. COVID-19'un ilk belirtisi başlarda pnömoniydi. Sonraki görülen vakalarda ayrıca özellikle küçük çocuklar arasında gastrointestinal semptomlar ve asemptomatik enfeksiyonlar tanımlanmıştır. Hastalığın şiddeti ve etkisi bireyler arasında çok farklılık göstermektedir. Hastalık kendini semptomatik ya da asemptomatik olarak gösterir. Semptomatik hastalarda ateş, öksürük, burun tıkanıklığı, yorgunluk ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının diğer belirtilerinden oluşan hastalığın klinik belirtileri genellikle bir haftadan kısa bir süre sonra başlar. Enfeksiyon, başvuru sırasında bilgisayarlı tomografide görüldüğü gibi, hastaların yaklaşık %75'inde pnömoniye karşılık gelen nefes darlığı ve şiddetli göğüs semptomları ile ciddi hastalığa ilerleyebilir. Bağışıklık sistemi üzerinde ciddi ve kalıcı hasarlar bırakabileceği gibi ölümle de sonuçlanabilmektedir. Lenfopeni yaygın görülmektedir ve inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein ve proinflamatuvar sitokinler) yükselmektedir. AAA hastaları ile COVID-19 arasındaki ortak semptomların başında yüksek ateş gelir. AAA hastalarında atak sırasında ateş 38-40°C'ye kadar çıkabilir. Ateş bir saat ile 4 gün arasında yüksekliği değişkenlik gösterir. Kolşisin kullanan hastalarda kısa süreli ataklar sırasında ateş görülmeyebilir. AAA hastalarının kullandığı tek ilaç olan kolşisin atakların sıklığını ve şiddetini azaltmakla birlikte amiloidoz oluşumunu ve birikimini engellemede de büyük bir role sahiptir. AAA tanısı konmuş ve düzenli kolşisin kullanan hastaların COVID-19'a yakalandıklarında hastalığı çok daha hafif geçirdikleri gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada AAA - COVID-19 ilişkisinin ortaya konması, AAA hastalarında tanı ve kolşisin kullanımının COVID-19 için önemini vurgulanması hedeflenmiştir. Öncelikle Konya Şehir Hastanesi'ne başvuran ve AAA tanısı konmuş hastalar ve MEFV varyantı bulunmayan kontrol hastaları belirlenmiştir. Belirlenen hastalardan 18 yaş üstü olanların COVID-19 testi sonuçları, kolşisin kullanma durumları ve demografik bilgileri listelenmiştir. Bu bilgilere HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi) ve HBYS sistemleri üzerinden erişim sağlanmıştır. Toplanan veriler olarak SPSS programı üzerinden iki değişkenli ki-kare analizi ve ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır.MEFV varyantlarının dağılımı ve COVID-19 test sonucu arasında önemli veriler elde edilmiştir. Bu çalışma bize MEFV varyantlarındaki COVID-19 testi negatif çıkan hastaların pozitif çıkan hastalara göre daha fazla olduğunu açıkça göstermiştir ama yapılan analizler sonucunda, COVID-19 testi ile MEFV varyantları ve kolşisin kullanım durumu üzerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca kolşisin kullanan hastalarda da kullanmayanlara göre daha az COVID-19 testinin pozitif çıktığını gözlemlemiş olduk. Mutasyonsuz bireyler ile AAA hastası bireylerin COVID-19 test sonuçları karşılaştırıldığında ise MEFV varyantına sahip bireylerin pozitif çıkma oranının daha düşük olduğunu görmüş olduk. Hasta sayısının artırılmasıyla ve hastalarla yapılacak anketlerle birlikte çalışmanın geliştirilebileceğini, literatüre katkı sağlayacak veriler elde edileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: AAA, COVID-19, Kolşisin, MEFV.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Biology
Medical Biology
[Master Thesis]

DISTRIBUTION OF MEFV MUTATIONS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS WHO TESTING POSITIVE FOR COVID-19

Tuğba TEKELİ

KONYA-2023

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoimmune disease. Although the exact mechanism of action is not known, studies have investigated the relationship of these mutations with many diseases in patients with MEFV mutations diagnosed with FMF, and significant relationships have been found. Among the variants associated with AAA, there are 9 variants with the most pathogenicity (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D and T267I). In addition to these variants, 5 more variants whose meaning is not yet known have been defined (E148Q, K695R, P369S, F479L and I591T). Today's biggest problem, the highly contagious COVID-19, poses a great threat to human health. COVID-19 (Coronavirus - SARS-CoV-2) are enveloped, positive single-stranded large RNA viruses that infect humans as well as a wide variety of animals. The first symptom of COVID-19 was initially pneumonia. Subsequent cases have also described gastrointestinal symptoms and asymptomatic infections, particularly among young children. The severity and impact of the disease varies widely among individuals. The disease manifests itself symptomatically or asymptotically. In symptomatic patients, clinical manifestations of the disease usually begin less than a week later, consisting of fever, cough, nasal congestion, fatigue, and other signs of upper respiratory tract infections. The infection may progress to serious illness, with dyspnea and severe chest symptoms corresponding to pneumonia in approximately 75% of patients, as seen on computed tomography at presentation. It can cause serious and permanent damage to the immune system, as well as result in death. Lymphopenia is common and inflammatory markers (C-reactive protein and proinflammatory cytokines) are elevated. High fever is one of the common symptoms between FMF patients and COVID-19. Fever may rise up to 38-40°C during an attack in FMF patients. The fever varies between an hour and 4 days. Fever may not be seen during short-term attacks in patients using colchicine. Colchicine, which is the only drug used by FMF patients, reduces the frequency and severity of attacks and has a great role in preventing the formation and accumulation of amyloidosis. It has been observed that patients diagnosed with FMF and using regular colchicine have a much milder illness when they contract COVID-19.

In this study, it is aimed to reveal the relationship between AAA and COVID-19, and to emphasize the importance of diagnosis and use of colchicine for COVID-19 in FMF patients. First of all, patients who applied to Konya City Hospital and were diagnosed with FMF and control patients without MEFV variant were determined. The COVID-19 test results, colchicine usage status and demographic information of the identified patients over the age of 18 are listed. Access to this information is provided through HSYS (Public Health Management System) and HBYS systems. As the collected data, bivariate chi-square analysis and binary logistic regression analysis were performed over the SPSS program. Significant data were obtained between the distribution of MEFV variants and the COVID-19 test result. This study clearly showed us that patients with negative COVID-19 test in MEFV variants are more than positive patients, but as a result of the analysis, no significant difference was found between COVID-19 test and MEFV variants and colchicine usage status. In addition, we have observed that patients who use colchicine have fewer COVID-19 tests positive than those who do not. When the COVID-19 test results of the group without mutations and FMF patients with MEFV mutations were compared, we saw that the rate of being positive for individuals with the MEFV variant was lower. We think that the study can be improved by increasing the number of patients and questionnaires to be made with patients, and data that will contribute to the literature will be obtained.

Keywords: Colchicine, COVID-19, FMF, MEFV.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ve COVID-19 arasında, klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları bakımından dikkate değer bir benzerlik görülmektedir. Her ikisi de ateş, karın/göğüs ağrısı, C-reaktif proteinin yükselmesi ve lökositoz ile karakterize hastalıklardır. AAA ve COVID-19 arasındaki bir başka benzerlik ise AAA'da ateş ataklarından önce bazı hastalarda bildirilen tat değişikliğidir. Ayrıca AAA hastalarında inflamasyonu kontrol etmede etkili olan kolşisin ve IL-1 inhibitör tedavileri yakın zamanda COVID-19 hastalarında etik dışı kullanım için önerilmiştir. COVID-19 tedavisi için kolşisinin kullanılabilirliğine yönelik çalışmalar devam ederken, IL-1 inhibitörlerinin terapötik etkinliği de araştırılmaktadır (Curtin vd., 2020; Day vd., 2020; Deftereos, Siasos, vd., 2020; Lidar vd., 2006; Lidar & Livneh, 2007; Mehta vd., 2020; Pontali vd., 2020). Bu nedenle AAA, ciddi bir hastalık olarak ilerleme gösteren COVID-19 hastalarının ayırt edici bir özelliği olan sitokin fırtınasının daha hafif bir tekrarına benzeyebilir (Heilig & Broz, 2018). Yapılan bir çalışmada memelilerde, yarasalarda ve pangolinde mutasyonları AAA'ya neden olan MEFV geni tarafından kodlanan Pyrin proteininin dizisi analiz edilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, Pyrin, SARS-CoV-2 için bir rezervuar veya ara konak olarak kabul edilen türlerde son derece korunmuş olsa da, insanlarda AAA'ya neden olan en yaygın varyantlardan bazılarının bu türlerde vahşi tip kalıntıları olarak mevcut olduğu görülmüştür. İnsanlarda Pyrin'in oldukça patojenik enfeksiyonlarla savaşmak için evrimleşmiş olabileceği düşüncesi mevcuttur. Bu amaçla ilaç tedavisi uygulanan COVID-19 hastalarından ilk elde edilen verilerin sonuçları çelişkili olsa bile Pyrin'in COVID-19'un şiddetini modüle etmekteki rolü hala bilinmemektedir(Stella vd., 2020).

Pyrin, MEFV geninden eksprese edilen doğuştan gelen bağışıklık ve enflamasyondaki anahtar bileşenlerden biridir(Manukyan & Aminov, 2016). MEFV geni ağırlıklı olarak monositlerde ve granüositlerde eksprese edilir. Bu hücreler, akut fazdaki inflamasyonun patofizyolojisinde ve sitokin fırtınasının gelişiminde önemli rollere sahiptir(Heilig & Broz, 2018).

MEFV mutasyonlarının COVID-19 hastalarının morbidite ve mortalitesinde bir koruyuculuğu olduğu düşünüldüğü gibi MEFV mutasyonlarının inflamasyonun temel çizgisini artırabileceği, inflamatuvar sürecin gelişimini indükleyebileceği ve bu yeni hastalığın klinik seyrini etkileyebileceği de öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada 600

AAA hastası arasında COVID-19 enfeksiyonu insidansının beklenmedik şekilde daha düşük olduğu görülmüştür (Salehzadeh vd., 2020).

Ayrıca yayınlanan istatistikler, MEFV gen mutasyon taşıyıcılığının yüksek olduğu Doğu Akdeniz bölgesi popülasyonları arasında COVID-19 enfeksiyon insidansının biraz daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu, MEFV mutasyon taşıyıcılığının COVID-19 pandemisi için koruyucu bir faktör olduğu hipotezini gündeme getirmektedir(WHO, 2020). Bu bulguya dayanarak, mevcut çalışmada MEFV gen mutasyonlarının, COVID-19 enfeksiyonuna verilen klinik yanıtı ve pyrinin inflamatuvar süreçlerdeki rolünü değiştirebileceği varsayımından hareketle, MEFV gen varyantlarının COVID-19 hastalarındaki dağılımının ve başka faktörlerle birlikte COVID-19'un klinik seyri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) göğüs, karın, eklem ağrıları ve şişliğinin görüldüğü, ataklar halinde süre gelen ateş nöbetleri ile karakterize otozomal resesif geçişli (OMIM: “Online Mendelian Inheritance in Men” #249100), otoinflamatuvar hastalıklar ailesinin prototipi olan genetik bir hastalıktır (Nayimoğlu vd., 2020). Vücutta, karın ve göğüs boşluğu gibi bölgeleri kaplayan 5 tip zarın (Seroza) AAA ataklarındaki etkilenme sıklığı; Karın-Periton, Göğüs-Plevra, Eklem-Sinovya, Kalp-Perikard, Beyin ve Merkezi Sinir Sistemi-Meneks olarak sıralanır. Peritondaki C5a inhibitör aktivite eksikliği öncelikle serozal inflamasyonlar ile yayılarak AAA ataklarına etki etmektedir (Erken vd., 2010). Ataklar arasında hastalar normal bir hayata devam ederler, sağlıklıdırlar. Ataklar genel olarak 12-72 saat arasında son bulur. Artralji veya artrit atak süresinden daha uzun sürebilir. Ataklar arasında düzenli bir zaman aralığı olmadığı gibi atakların süresi ve klinik özellikleri de ataktan atağa değişiklik gösterebilir. Atakların şiddeti ve ataklar arasındaki sıklık yaşla birlikte azalır (Hentgen vd., 2013).

Atakların tetiklenmesinde belirgin faktörler olmasa da emosyonel stres, ağır sporlar, soğuğa maruz kalma, aşırı fiziksel aktivite, seyahatrol oynayabilir ya da menstrüasyonla birlikte ataklarda artış gözlenebilir. Hastalar tetikleyicileri semptomların başlamasından önce ayırt edebilir (Karadag vd., 2013; Kumei vd., 2017). İştahsızlık, irritabilite ve ekstremitte uyuşması gibi erken veya ön belirtiler, tam atakların başlamasından saatler önce hastaların neredeyse %50'si tarafından tanımlanır (Lidar & Livneh, 2007).

Hastaların büyük bir kısmı, atakların akut apandisit veya kolesistit gibi diğer durumlardan ayırt edilmesine yardımcı olabilecek tipik bir bireysel tekrarlayan atak paterni tanımlar.

Hastalık ilk çocukluk veya erişkin yaşlarda nüks etmeye başlar. Hastalığın ilk belirtileri bebeklik döneminde görülürken, %80'den fazlası ise yaşamın ilk 10 yılında 20 yaşından önce, çocukluk ya da genç yetişkinlik döneminde görülmektedir (Schwabe & Peters, 1974; Sohar vd., 1967). Hastalığın 40 yaşından sonra ilk belirtileri oldukça nadirdir ve genellikle hafif bir hastalık seyri ile karakterizedir (Tamir vd., 1999). Hastalığın en istenmeyen etkisi böbrek yetmezliğine götüren amiloidozdur (Shohat vd., 1999).

AAA hastalığı MEFV geninde ortaya çıkan varyantlar sonucunda meydana gelir. MEFV geninde ortaya çıkan varyantlar hastalığın fenotipi ile direkt olarak ilişkilendirilebilir. Bunun yanında klinik önemi belirsiz (VUS) çok sayıda varyant da AAA fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Birçok Akdeniz popülasyonunda çoklu MEFV mutasyonları için heterozigot taşıyıcı frekansları yüksektir,%50'den fazlası homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar barındırır bu da onların seçici avantaj sağladıklarını düşündürür (Park vd., 2020).

Hastalığın tedavi edilmesi ve atakların sıklığının ve şiddetinin en aza indirilmesi amacıyla düzenli kolşisin kullanımı önerilir. Kolşisin düzenli kullanımı amiloidoz birikimini azaltarak böbrek yetmezliğinin önüne geçmiş olur (Cazeneuve vd., 1999).

AAA hastalarında 3 fenotip tanımlanmıştır; (Gürbüz, 2013)

Fenotip 1: Hastalık tipik AAA atakları (ateş, serözit, sinovit) ile başlar (Sohar vd., 1967; Soriano & Manna, 2012).

Fenotip 2: Hastalar hiçbir atak geçirmeden ilk bulgu olarak amiloidoz tablosu ile başvururlar (Sohar vd., 1967; Soriano & Manna, 2012).

Fenotip 3: Semptom görülmez fakat her iki alelde de MEFV mutasyonu mevcuttur (sub/pre-klinik AAA) (Kogan vd., 2001; Soriano & Manna, 2012).

Çalışmaların bazılarında erkek ve kadın hastalarının oranı 1,2:1 olarak bildirilmiştir. Bu oranın, kadınlarda hastalık fenotipinin eksik penetransından veya MEFV'nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotların önemli bir kısmının erken dönemde kaybediliyor olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Diri, 2010).

2.1.1. Klinik bulgular

2.1.1.1. Ateş

En belirgin semptomlardan biri 38-40°C'ye çıkan ateştir. Ateş genellikle aniden başlar ve bir saat ile 4 gün arasında yüksekliği değişkenlik gösterir. Ateş tek başına ortaya çıkabileceği gibi diğer AAA belirtilerine de eşlik edebilir. Nadir durumlarda, ateş, nedeni bilinmeyen ateş olarak ele alınabilecek tek veya ilk semptom olabilir. Ateş paterni, AAA'yı enfeksiyöz nedenlerden ve diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayırmaya yardımcı olabilir (Kallinich vd., 2013). Kolşisin kullanan hastalarda kısa süreli ataklar sırasında ateş

görülmeyebilir (Ben-Chetrit & Levy, 1998b; Diri, 2010; Koşan, 2003; Lee vd., 2016; Nir-Paz vd., 2000; Yuval vd., 1995).

2.1.1.2. Karın ağrısı

Hastaların %90'ında karın ağrısı görülür. Hastaların yarısında ilk bulgu olabilir. Karın ağrıları semptom olmadan ani başlar. Karın ağrılarıyla birlikte kabızlık ve sonrasında ise olguların %30'unda ishal de gözlenir. İshal özellikle çocuklarda daha çok rastlanır (Ben-Chetrit & Levy, 1998b). Karın ağrıları bazen bir bölgede lokalize kalarak akut apandisite ve akut kolesistite benzer bulgular gösterirken, bazende karının tamamında yayılmış halde kendini gösterir. Bazen bu durum klinik olarak ayırt edilemeyen bir acil durum senaryosu oluşturur. Bu nedenle, AAA hastaları arasında açıklanmayan abdominal cerrahi öyküsü yaygındır (Tufan & Lachmann, 2020). Fizik muayenesinde karında duyarlılık ve distansiyon gözlenebilir. Peristaltik seslerde azalma vardır. Barsaklarda radyolojik olarak küçük hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Karın kaslarının tahta gibi sert olması da dikkat çeker. Karın ağrılarının şiddeti ve süresi değişkenlik gösterir. 12-24 saat arasında karın ağrıları azalmaya başlar. Atakların tamamen geçmesi 2-3 gün arasında değişkenlik gösterir. Bazı ataklarda karın ağrısı yerine karında şişkinlik, rahatsızlık gibi bulgularda görülür. AAA'da karın ağrısı klinik bulguları akut batına benzemesinden dolayı, apandektomi ve laparotomi ile sonuçlanabilir (Gürbüz, 2013; Shohat & Halpern, 2011; Sohar vd., 1967).

2.1.1.3. Eklem bulguları

Eklem bulguları %60-70 gibi yüksek oranda ateş ve karın ağrısı olmadan da ortaya çıkabilir. Gözlemlenen olgularda %70 artrit, %30 atralji şeklindedir. Bu hastalıkta ortaya çıkan artrit, genellikle alt ekstremitelerin bir veya iki büyük eklemine içeren, sekel bırakmayan ve gezici olmayan, nonerozif, akut monoartrit şeklinde görülür. İyileşme süresi birkaç gün ile 1-2 hafta arasında değişkenlik gösterir (Taşpınar, 2011).

M694V mutasyonununa sahip hastalarda eklem ataklarının görülme sıklığı ve atakların şiddeti daha yüksek olmakla birlikte amiloidoz artışıyla da ilişkisi vardır (Olgun vd., 2005). Sinoviyal sıvı bakteriyolojik inceleme yönünden negatiftir (Sohar vd., 1967; Tamir vd., 1999). Ayak bileğinde görülen olguların %50'sinde eritem görülür. Bazı kronik artrit olguları sekel bırakabilir (Ozdoğan vd., 1997; Özdoğan & Kasapçopur, 2006; Taşpınar, 2011).

2.1.1.4. Göğüs ağrısı

AAA hastalığında ateş ile akciğerde su toplanmasına bağlı olarak akciğer çevresinde iltihaplanma da meydana gelir. Ani başlaması ve hızlı rezolüsyon göstermesi ile enfeksiyöz plöritten ayırt edilir. Göğüs ağrısı atakları bulunan hastalardan çekilen radyografilerde plevral ödem gözlenir. Sıvı toplanması sebebi ile akciğer sesleri azalabilir (Ben-Chetrit & Levy, 1998b; Diri, 2010). Ağrı çoğunlukla göğsün bir tarafında gözlenir. Ağrı plöreziye bağlı tipik göğüs ağrısı şeklinde gelişebilir (Ben-Chetrit & Levy, 1998b). Göğüs ağrısı Türklere ve Ermenilerde Non-Ashkenazi Yahudilere göre daha çok görülmektedir (Cazeneuve vd., 1999). Ayrıca M694V homozigotluğu ile plörit arasında pozitif ilişki olduğu gözlenmiştir (Diri, 2010).

2.1.1.5. Erizipel benzeri eritem

AAA'nın en belirgin bulgularından biri de erizipel benzeri eritemdir. Genellikle uzun seyahatleri veya uzun süreli yürüyüşleri takip eder ve çoğunlukla bacağın ekstansör yüzeyi, ayak bileği veya ayak dorsumunda görülür ve çoğunlukla tek taraflıdır. Lezyonlar genel olarak 10-35 cm²'lik bir kısımda, sıcak, şişkin, hassas, keskin sınırlara sahip, kırmızı yamalı bir deri döküntüsü veya lökositoklastik vaskülitten kaynaklanan ağrılı purpura olarak ortaya çıkar ve genellikle 1-2 gün sürer. Ateş ve artritle beraber görüldüğü de olabilir. Daha az sıklıkta görülen bulgular ise nodüler eritem veya nonspesifik makülopapüller döküntülerdir (Diri, 2010; Sohar vd., 1967).



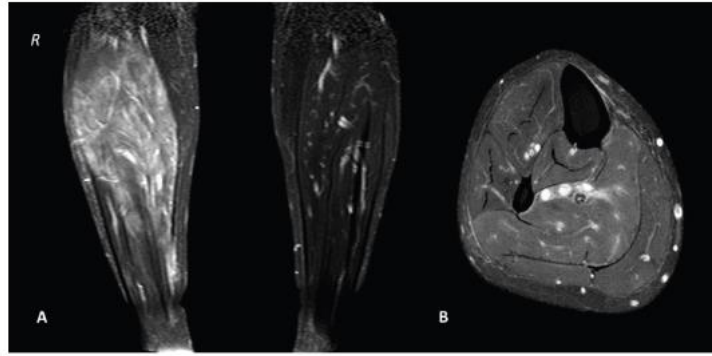
Şekil 1.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin deri bulguları. (A) Ayakda erizipel benzeri eritem, (B) Ağrılı Pulpura (Tufan & Lachmann, 2020)

2.1.1.6. Skrotal tutulum

AAA hastalarının %5'inde tek taraflı skrotal tutulum gözlenebilir. Sıklıkla 20 yaştan önce ortaya çıkar. Şişlik, kızarıklık, hassasiyet ile kendini gösterir. 12-24 saat sonra bulgular azalmaya başlar. Skrotal atakla birlikte abdominal atak da görülebilir (Diri, 2010; Eshel, 1988).

2.1.1.7. Kas bulguları

AAA hastalarında, özellikle M694V mutasyonunu taşıyanlarda kas şikayetleri yaygındır. Dayanılmaz kas ağrısı olarak kendini gösterir ve yüksek seviyede hassasiyet gözlenir. Ağrılar; çoğunlukla ağır fiziksel egzersiz ya da uzun süre ayakta kalma sonrasında ortaya çıkar. En sık görülen kas semptomu baldır kaslarında oluşan ayakta miyaljidir (egzersiz bacak ağrısı). Dayanılmaz kas ağrısı olarak kendini gösterir ve yüksek seviyede hassasiyet gözlenir. Alt ekstremitelerde ortaya çıkan febril miyalji bilateral olarak ortaya çıkar (Langevitz vd., 1994; Öztürk, 2009). Ataklar, uzun yolculuk ve muhtemelen pasif titreşim ile de tetiklenebilir. Miyalji, dikkatle sorgulanmadığı takdirde kolayca gözden kaçabilir ve kalıcı inflamasyonla birlikte daha şiddetli bir hastalığa dönüşür (Bayram vd., 2015; Eshed vd., 2014). En şiddetli kas bulgusu, yoğun kas ağrısı ve 10 haftaya kadar uzayan ateş ile karakterize uzamış ateşli miyaljidir (PFM). PFM belirgin bir akut faz yanıtına neden olur ve manyetik rezonans görüntülemesiyle kas ödeminin varlığı saptanabilir (Şekil 1.1.7).



Şekil 1.1.7. (A) Kronal ve (B) eksenel, kas iltihabına bağlı olarak artan yoğunluk ve şişliğin manyetik rezonans görüntüleri (Tufan & Lachmann, 2020)

Uzamış febril miyaljide eritrosit sedimentasyon hızı normale göre yaklaşık 100 kat artmıştır. İstirahat ve kortikosteroidlerle seviye normale indirilebilir (Brik vd., 2001; Langevitz vd., 1994; G. Yılmaz, 2009). Durum kolşisine dirençlidir ve hatta düzenli kolşisin kullanımına rağmen ortaya çıkabilir (Mercan vd., 2016).

2.1.1.8. Vaskülit

AAA hastalığı teşhisi konan kişilerin Henoch-Schönlein Purpura (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlere yakalanma oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir (Ozdogan vd., 1997; G. Yılmaz, 2009).

2.1.1.9. Nörolojik tutulum

AAA hastalarında sık gözlenmeyen bir bulgudur. En sık görülen bulgu baş ağrısıdır (Adresi vd., 2006; Diri, 2010; Özdoğan & Kasapçopur, 2006).

2.1.1.10. Pelvik tutulum

AAA tanısı olan kadınlarda enflamasyon sonucunda gelişen pelvik yapışıklıkların ve abdominal atakların fertilitiyi olumsuz yönde etkilediği düşünceleri mevcuttur (Diri, 2010; Ehrenfeld vd., 1987; Rabinovitch vd., 1992). AAA atağında semptomlar ve işaretler 1-2 saatte en yüksek halini alır, 12-24 saat kararlı kalır ve sonraki 6-12 saatlik sürede giderek azalmaya başlar. 24-72 saat arasında ise tamamen geriler. AAA'da hastalığın olağan klinik seyrinden ve hastanın olağan ataklarından farklı görünen belirtiler yakından takip edilmeli ve potansiyel acil durum olarak kabul edilmelidir (Bitar vd., 1985).

2.1.2. Tanı

Klinik tanının doğrulanmasında MEFV gen mutasyonlarının tespiti kullanılmaktadır (Petrushkin vd., 2016). Hastalığın teşhisinde ve saptanmasında kullanılan öncelikli yöntem klinik tanıdır. Bunun için ise, AAA sıklığının yüksek olduğu toplumlardaki hastaların klinik bulguları üzerine hazırlanmış Tel Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (Lidar & Livneh, 2007).

Majör Kriterler:

Tipik ataklar (atakların ≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde ve süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin de 38°C ve üzerinde olması)

1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar

Minör Kriterler:

1-Göğüs, karın ve eklem bölgelerinin bir ya da daha falasını kapsayan İnkomplet atakları

2. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı

3. Kolşisinle tedaviye iyi yanıt

Destekleyici Kriterler:

1. Ailesinde AAA bulunması

2. Etnik köken

3. Atakların 20 yaşından önce başlaması

4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi

5. Atakların kendiliğinden geçmesi

6. Ataklar arası semptom olmaması

7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESR, fibrinojen, sAA artışı)

8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri

9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü

10. Akraba evliliği

Kesin tanı: 1 majör kriter veya; en az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Hastada 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin mevcut olması, 1 minör 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve 1 minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı konur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir (Livneh vd., 1997; G. Yılmaz, 2009).

Majör kriterler

- Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
- Başka bir nedene bağlanamayan sAA tipi amiloidoz
- Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler

- Yineleyen ateşli ataklar
- Erizipel benzeri döküntü
- Birinci derece akrabada AAA

Hastalığın kesin tanısı için, iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin birlikteliği gerekmektedir; muhtemel tanı için bir majör ve bir minör kriterin birlikteliği aranmaktadır (Livneh vd., 1997).

Endemik ülkelerde AAA tanısı için klinik kriterlerin yeterli olduğu varsayılmaktadır (Ben-Chetrit & Touitou, 2009). Bununla birlikte, hekimin AAA deneyimi sınırlıysa ve hastanın net olmayan veya atipik semptomları varsa, klinik kriterler kullanılarak AAA tanısı koymak zor olabilir ve gecikilebilir. MEFV'nin moleküler klonlanmasından sonra, genetik testler, özellikle atipik vakalarda ve fenotip 2 hastalarında tanısal bir yardımcı olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Son zamanlarda, Eurofever/PRINTO grubu, genetik test sonuçlarını ve aşağıdaki klinik özellikleri birleştiren sınıflandırma (tanısal değil) kriterlerini tanımlamıştır; 1-3 gün süren ataklar, artrit, karın ve göğüs ağrısı (Gattorno vd., 2019) Eurofever/PRINTO'ya göre, biallelik patojenik/olası patojenik varyantları bulunan ve bir klinik özelliğe sahip olan bireyleri AAA olarak sınıflandırılırken, bir patojenik veya olası patojenik varyantı veya düşük penetran biallelik varyantları barındıran hastaları AAA olarak sınıflandırmak için iki veya daha fazla klinik özelliğe sahip olması gerekir. Üç klinik AAA tanı kriterinin ve yeni Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterlerinin performansı, pediatrik hastalarda gerçek yaşam ortamında test edilmiştir. Tüm ölçüt setleri, biallelik patojenik varyantları olan hastaları teşhis etme veya sınıflandırmada benzer performans göstermiş, ancak Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterlerinin, monoallelik varyantları (heterozigotlar)

olan hastalar için biraz daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğu anlaşılmıştır (Sag, Demirel, vd., 2020; Tanatar vd., 2020). Endemik olmayan ülkelerde AAA şüphesinde tanıyı desteklemek/doğrulamak için genetik testler önerilmekte, ancak aynı zamanda kolşisin yanıtı, hastalık komplikasyonları riski ve nihayetinde uzun vadeli prognoz gibi hastalığın şiddeti hakkında değerli bilgiler vermektedir (Giancane vd., 2015; Rowczenio & Lachmann, 2019). Genetik testler, Sanger veya tek gen NGS ile yapılabilir. ISSAID/Avrupa Moleküler Genetik Kalite Ağı (EMQN), AAA'den şüphelenilen hastalarda MEFV ekson 10 dizilimi önermektedir (Shinar vd., 2020). NGS, konsensüs odaklı patojenite sınıflandırmasının MEFV varyantlarının neredeyse yarısını (%42.4) sınıflandırmada başarısız olduğu bildirilen klinik olarak belirlenmemiş birçok varyantı ortaya çıkarabilir (Van Gijn vd., 2018). Fonksiyonel testler, bu tür varyantların patojenitesini belirleyebilir, ancak bunlar emekleme aşamasındadır ve çoğu için yapılmamıştır (Rowczenio & Lachmann, 2019). Lamkanfi ve ark.(2020) yakın zamanda AAA için %86 Duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip fonksiyonel bir tanı testi olan ex vivo kolşisin testi geliştirmişlerdir. Test, kolşisinin Clostridium difficile toksin A ile stimülasyon yoluyla IL-1 β ve IL-18'in salgılanması için periferik kan mononükleer hücreleri üzerindeki in vitro inhibitör etkisine dayanıyordu (Van Gorp vd., 2020).

AAA hastalığı ile ilişkisi olan MEFV geni Pysin adı verilen bir proteini kodlamaktadır. Pysin proteininin işlevleri; apoptozun düzenlenmesi, inflamasyon ve sitokin salınımı olarak gözlenmiştir. MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar, Pysin'e karşı negatif geri bildirim mekanizmasını bozarak inflamasyonu tetiklemektedir(Onen, 2006). AAA hastalarında TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (Notarnicola vd., 2002). Kolşisin atakların azalması ve önlenmesi için kullanılır. Kolşisin kullanımı atakların engellenmesinde %60 etkili iken, atakların sıklığını azaltmada ise %20 etkili olduğu gözlenmiştir.

AAA hastalığının tanısının konması için spesifik bir test yoktur. Hastalara tanı koymak için aile hikayesi ve klinik semptomlar temel alınmaktadır. Hafif seyir gösteren ve tipik ataklara sahip olan birçok hasta vardır (Soriano & Manna, 2012).

Hafif seyir gösteren bu gibi hastalarda tanı koymak zordur, bu yüzden tedavide geç kalınabilir (Berkun & Eisenstein, 2014). MEFV gen mutasyonları tanı koymada yardımcıdır ama kesin tanı için yeterli değildir. Genetik laboratuvarlarında genellikle en yaygın görülen 5-10 kadar mutasyona bakılmaktadır. Bu da tanı için yeterli olmamaktadır. Çünkü klinik olarak kesin AAA olan hastaların MEFV mutasyonları bakımından sadece %70'i homozigot veya

birleşik heterozigottur. Geri kalanı heterozigottur veya teşhis edilebilir bir mutasyona sahip değillerdir. Bazı etkilenmemiş bireylerde iki mutasyon vardır. Bu nedenle mutasyon analizi sadece, klinik tanıya yardım eden bir araçtır (Diri, 2010; Livneh & Langevitz, 2000).

Ayırıcı tanı

Yaygın olarak kullanılan inflamasyon belirteçleri lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A proteini (SAA) ve fibrinojen ataklar sırasında yükselir ve ataklar arasında normal değerlerine döner. CRP, SAA ve fibrinojen, IL-1 β , IL-6, TNF-a ve IFN- γ dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler ile uyarıldıktan sonra karaciğerden üretilir. SAA, plazmada eser miktarlarda bulunur (normal aralık <3 mg/L) ve konsantrasyonu, inflamatuvar uyarılara yanıt olarak 24 saat içinde hızla 1000 kata kadar artabilir (Lachmann vd., 2007). SAA, AA amiloid fibrillerinin öncüsüdür ve uzun süreli SAA konsantrasyonunun sürekli yükselmesi, AA amiloidoz gelişimi için bilinen tek önkoşuldur (Lachmann vd., 2006). Benzer şekilde, bir inflamatuvar uyarıdan sonra CRP değerleri çarpıcı biçimde yüz kata kadar yükselebilir. Prospektif bir çalışmada, Lachmann ve ark. (Lachmann vd., 2006), hem SAA hem de hs-CRP'nin tüm hastalarda rapor edilen tüm klinik AAA atakları sırasında büyük ölçüde yükseldiğini ve medyan değerlerinin sırasıyla 693 (140-1330 aralığı) ve 115 (26-296 aralığı) mg/L olduğunu göstermiştir (Lachmann vd., 2006). Bu nedenle, SAA en hassas biyobelirteçtir ve kolşisin dozunu ayarlamak ve AA amiloidoz riskini en aza indirmek için önerilir. Akut faz proteinleri (APR'ler) klinik atakları ve inflamatuvar aktiviteyi doğrulamada yardımcı olmalarına rağmen, hepsi tanısal kullanım için özgünlükten yoksundur. S100 proteinleri, pozitif bir geri besleme döngüsü ile IL-1 β salınımını indükleyen DAMP ailesi molekülleridir. Ataklar sırasında ve arasında büyük ölçüde (100 kat) artan S100A12 serum konsantrasyonlarının, inflamatuvar aktivitenin teşhis edilmesine ve izlenmesine yardımcı olabileceği, AAA ve sistemik başlangıçlı JIA (juvenile idiyopatik artrit) için çok spesifik olduğu öne sürülmektedir (Holzinger vd., 2018). Tartışmasız, AAA tanısında en değerli araç, semptomların ayrıntılarını, tıbbi geçmişi, etnik kökeni ve aile öyküsünü içermesi gereken uygun bir hasta öyküsüdür.

AAA hastalığı ile benzer klinik gösteren başka kalıtsal hastalıklar da bulunmaktadır. Bu hastalıklar otoinflamatuvar sendromlar olarak tanımlanan, periyodik ateş sendromu olarak isimlendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında Hiper- IgD Sendromu (HİDS), TNF-reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Muckle-Wells Sendromu, Ailesel Soğuk Ürtikeri Sendromu, Blau Sendromu, Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA), Kronik

İnfanıl Nörolojik Kutenöz Artropati (CINCA) ve Piyojenik Ateş, Piyoderma Gangrenozum, Akne (PAPA) Sendromu gibi hastalıklar bulunmaktadır (Mimouni vd., 2000; Nir-Paz vd., 2000; Ozen vd., 2009).

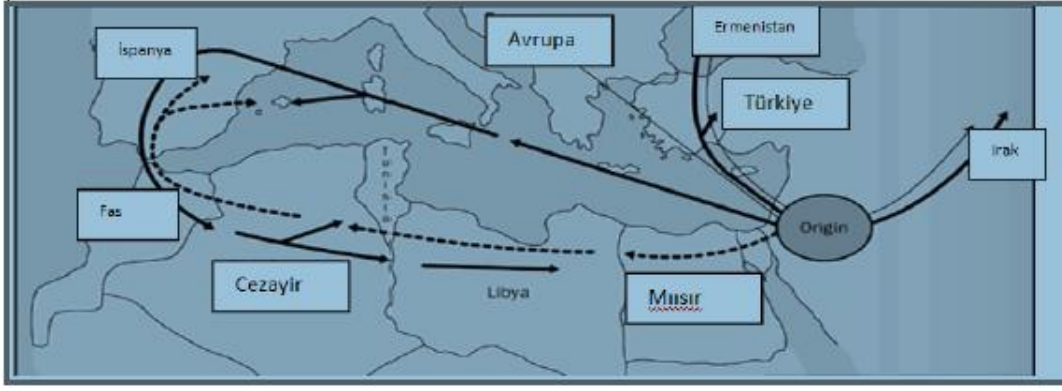
Genetik tanı

Halihazırda MEFV moleküler genetik testi mevcuttur ve klinik bağlamda da dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Hem klinik değerlendirme hem de genetik testler sonuçsuz kalırsa ve durum alternatif bir tanı ile daha iyi açıklanamazsa, tedaviye yanıtı belirlemek için 3-6 ay süreyle kolşisin terapötik denemesi yapılır. Bununla birlikte, bu yaklaşımın tanısal duyarlılığının neredeyse %90 olduğu, ancak özgüllüğünün %15 kadar düşük olduğu ve bunun da yüksek oranda yanlış pozitif tanı ile sonuçlandığı belirtilmelidir (Ozaltın vd., 2014). Bu nedenle, bu yaklaşım altında, hastalar kolşisine devam ederken alternatif tanıları yönlendiren yeni semptomların başlangıcı için izlenmelidir. Hastalığa neden olan MEFV geninde 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (Bakkaloglu, 2003). Bu mutasyonlardan da en sık karşılaşılanların rutin olarak bakılmaktadır. Bu nedenle klinik olarak AAA hastalığından şüphelenilen bireylerde bu mutasyonlar bir ya da iki allele negatif dahi olsa hastalığın varlığı düşünülerek tedaviye başlanır (Doğan Demir, 2007).

2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin tarihçesi

AAA bulgularını taşıyan ilk hastalar 1945 yılında New York'ta bildirilmiştir. 1951 yılında ise hastalığın ailevi geçişli olduğu ve amiloidoz ile ilişkisi saptanmıştır (Çobankara vd., 2011). Ailevi Akdeniz Ateşi ismi 1955 yılında Heller ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. AAA, Akdeniz bölgesinin hastalığı olarak bilinir. Hastalık ilk olarak Ermeni ve Museviler'de ortaya çıkmıştır. Sonrasında Araplar ve Türkler arasında da yaygınlaşmıştır. Ancak ABD ve Japonya gibi bu alanla ilişkisi olmayan ülkelerde de vakalar bildirilmiştir (Ben-Chetrit & Levy, 1998b).

Zamanla yaşanan göçlerle birlikte hastalık farklı bölgelere de yayılmıştır. (Şekil 2.1.3).



Şekil 2.1.3. AAA hastalığının göç haritası(Albayrak & Çürük, 2009)

Ülkemizde AAA daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz (Gümüşhane, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) görülmektedir. Hastalık prevalansı ve popülasyon büyüklüğü dikkate alındığında Türkiye, dünyada en fazla AAA hastasının bulunduğu ülkedir, bunu İsrail ve Ermenistan izlemektedir (Ben-Chetrit & Touitou, 2009).

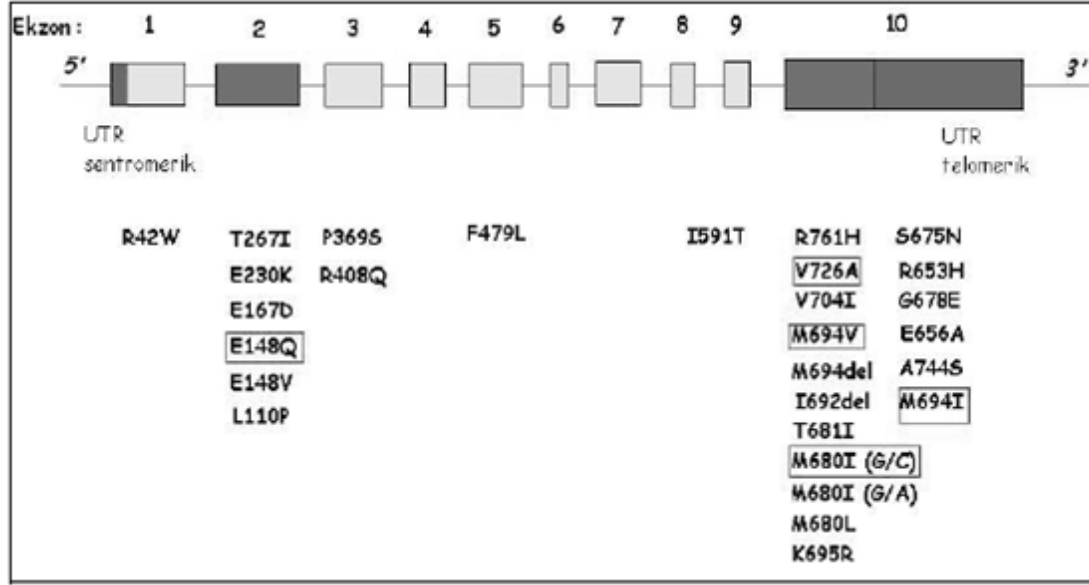
Otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu için, akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın görülme olasılığı artmaktadır ve hastalığın görüldüğü ailelerde, akraba evliliğinin sıklığı %30-40 civarında bulunmuştur (Günay, 2008).

2.1.4. MEFV geninin özelliği

AAA hastalığından sorumlu olduğu düşünülen MEFV geni, ilk olarak 1997 yılında AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumları tarafından, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) tanımlanmıştır. RoRet gen ailesinin üyesi olan bu gen bölgesi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi ile periferik kandaki lökositlerde tespit edilmiştir. Gen 10kb uzunluğunda olup 10 ekzona sahiptir (Akar vd., 2000; Booth, 2001; The French FMF Consortium vd., 1997).

3505 nükleotidlik bir diziye sahip olan MEFV genibağışıklığın önemli bir modülatörü olan 781 aminoasitlik PIRIN (MARENOSTRIN/ PIRIN/MARENOSTRINI) molekülünü kodlar (Berkun & Eisenstein, 2014; Güleç Ceylan & Tekedereli, 2011).

MEFV geni, ağırlıklı olarak nötrofiller, monositler ve dendritik hücreler gibi doğal immün hücrelerde eksprese olup, inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Centola vd., 2000).



Şekil 2.1.4. MEFV mutasyon çeşitliliği. (Özlu, 2006)

M694V homozigot mutasyonu ve bazı başka mutasyonlar amiloidoz ile ilişkilendirildiğinden hastalık prognozu için önemlidir (Petrushkin vd., 2016).

2.1.4.1. MEFV mutasyonları

MEFV geni ile hastalık arasındaki ilişkinin ilk keşfedildiği zamanda çalışmalarda seçilen ailelerde sadece birkaç mutasyon saptanmıştır. Bugüne kadar ise INFEVERS veri tabanındaki bilgilere göre MEFV geninde 380'den fazla varyant tanımlanmıştır (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>). MEFV geninde tanımlanan tüm varyantlar hastalık ile ilişkili değildir. Ayrıca klinik önemi belirsiz ve patojenite göstermeyen varyantlarda vardır. Varyantlar arasında patojenitesi en belirgin olan 9 varyant (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D ve T267I) vardır. Anlamı henüz tam olarak bilinmeyen 5 varyant daha (E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T) bulunmaktadır (Sarı vd., 2021). En yaygın MEFV varyantı, AAA'nin endemik olduğu bölgelerde M694V'dir (c.2080A>G). M694V, nötrofillerden daha belirgin kaspaz-1, IL-1 ailesi sitokin ve S100A12 salgılanmasına neden olan en yaygın ve en nüfuz edici varyanttır (Gohar vd., 2016). Diğer sık görülen ekson 10 varyantları M694I (c.2082G>A), V726A (c.2177T>C) ve M680I (c.2040G>C ve c.2040G>A) olup, bu varyantlar tüm AAA hastalarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır (Touitou, 2001; Yaşar Bilge vd., 2019). Biallelik ekson 10 varyantlarını (özellikle M694V için homozigot olan varyantları) barındıran hastalar, daha erken başlangıç yaşı, daha sık ataklar, kas-iskelet sistemi özellikleri, daha düşük kolşisin yanıtı, kronik inflamasyon, artmış komorbid durum riski ve kısırlık, eklem hasarı ve ikincil

amiloidoz gibi komplikasyonlar ile karakterize ciddi bir hastalık fenotipi sergiler (Dewalle vd., 1998; Grossman vd., 2019; Kunt vd., 2020; Turkish FMF Study Group, 2005).

M694V mutasyonları en sık Yahudi, Ermeni ve Türklerde, M680I mutasyonları en sık Ermenilerde, E148Q mutasyonları ise en sık Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarında görülmektedir. Bu varyantların taşınması, AAA'nin tipik klinik fenotipi ve daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir (Ben-Chetrit & Yazici, 2019). Tek bir mutasyonla (MEFV heterozigotları) ilişkili hastalık tipik olarak homozigot veya bileşik heterozigot patojenik varyantları olan bireylere göre daha hafiftir, daha sonra başlangıç, daha az sıklıkta ateş/serozit tipi ataklar, kolşisine daha olumlu yanıt ve daha düşük hastalık komplikasyon riski ile karakterize edilir (Gangemi vd., 2018; Hentgen vd., 2013). Ancak bu her zaman böyle değildir ve tek heterozigot M694V mutasyonu taşıyan çok sayıda hastanın dahil edilmesinden kaynaklanabilecek daha şiddetli tek varyant hastalık raporları mevcuttur (Kone-Paut vd., 2009).

İyi huylu ve muhtemel iyi huylu varyantlar genellikle ekson 2'de bulunur ve genellikle tipik AAA fenotipine neden olmaz (Accetturo vd., 2020). Tüm gen üzerinde dağıtılan kayıtlı varyantların üçte ikisine kadarı, bilinmeyen klinik ilişkileri nedeniyle ya sınıflandırılmaz ya da belirsiz anlamlılık (VUS) olarak sınıflandırılır (Accetturo vd., 2020). Farklı kohortlardaki AAA hastalarının yaklaşık %10-20'si tanımlanmış herhangi bir MEFV mutasyonu taşımamaktadır, ancak bu durumun AAA benzeri hastalık mı yoksa henüz tanımlanmamış genetik varyasyonlara sahip gerçek AAA mi olduğu tartışmalıdır (Touitou, 2001). Bununla birlikte, kapsamlı genetik testlerden sonra, tek heterozigot deneklere benzer hafif bir hastalık fenotipi gösteren, mutasyon negatif olduğu doğrulanmış birkaç hasta vardır (Ben-Zvi vd., 2015).

AAA'nın semptomları ve şiddeti, aynı MEFV varyantına sahip etkilenen bireyler arasında, hatta aynı ailenin üyeleri arasında bile değişebilir (Kutlay vd., 2006), diğer genler, epigenetik ve çevresel faktörler dahil olmak üzere bir dizi değiştiricinin katkısı olduğunu düşündürür. MEFV'nin nispi katkısına dayanarak, MEFV olmayan genetik faktörlerin ve çevresel faktörlerin fenotipik varyasyon üzerindeki etkisi sırasıyla 6:1.5:1 oranında olduğu tahmin edilmektedir (Ben-Zvi vd., 2012).

AAA'dan sorumlu MEFV genini tanımlayan çalışmalarda bulunan 4 ana mutasyon p.M680I, ekzon 10'da p.M694V, p.M694I ve p.V726A. Ardından, ekson 2'de p.E148Q olarak

tanımlanmıştır. AAA'nın yaygın olduğu ülkelerin popülasyonlarında en sık görülen mutasyonlar bunlar olarak bulunmuştur. Orta Doğu bölgesindeki AAA hastalarının %85'inden fazlasından bu 5 mutasyonun sorumlu olduğu çeşitli araştırmalarda belirtilmiştir (Ben-Chetrit & Touitou, 2009).

Bir başka çalışmada Yiğit ve arkadaşlarının 191 AAA hastave 150 sağlıklı kontrol üzeride yaptıkları çalışmada homozigot R202Q genotipi ile AAA kliniği arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (Yigit vd., 2012). Yine Giaglis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 152 hasta ve 140 sağlıklı kontrol birey seçilmiş; 152 AAA tanılı hasta arasında R202Q homozigot ve heterozigot değişiminin sayısı sırasıyla 14 (%9,2) ve 48 (%31,6) bulunurken, 140 sağlıklı kontrolde sırasıyla 1 (%0,7) ve 47 (%33,6) olarak saptanmıştır (113). Abuhandan ve arkadaşlarının ülkemize yaptığı bir çalışmada 186 AAA tanısı konmuş hastada homozigot ve heterozigot diye ayırmadan 62 hastanın (%33,3) R202Q değişimi olduğu görülmüş, homozigot ve heterozigot varyantlar arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (Abuhandan vd., 2015). Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise R202Q homozigot değişiminin ya da R202Q heterozigot değişiminin, AAA kliniği ile ilişkili bir başka heterozigot mutasyon ile birlikteliğinin de klinik açıdan anlamlı sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (Öztürk vd., 2008). AAA tanısı konmuş ve klinik olarak belirtileri taşıyan hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda E148Q mutasyonunun R202Q veya M694V mutasyonundan sonra en sık görülen mutasyon olduğu görülmüştür (Gunesacar vd., 2014; Sayın Kocakap vd., 2014).

2.1.5. Pyrin

MEFV geninin ürünü olan protein, 781 aminoasit uzunluğunda ve 86 kDa büyüklüğündedir. Latince “pyrexia”; ateş düzenleyen protein anlamına gelir, bu proteine Amerikalılar Pyrin, Fransızlar Marenostin, Romalılar “Mareo Nostrum: Bizim Denizimiz” adını vermişlerdir (Sezer & Kocabaş, 2007). Arjinin ve lizin aminoasitlerinden zengindir. Pozitif yüklü bir proteindir. Pyrin proteini dört fonksiyonel domain içermektedir (Yılmaz, 2009). Pyrin sınırlı doku ekspresyonuna sahip olan, çoğunlukla nötrofillerde ve makrofajlarda bulunan ve nötrofil aktivasyonu sebebiyle inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir (Tunca, 2006).

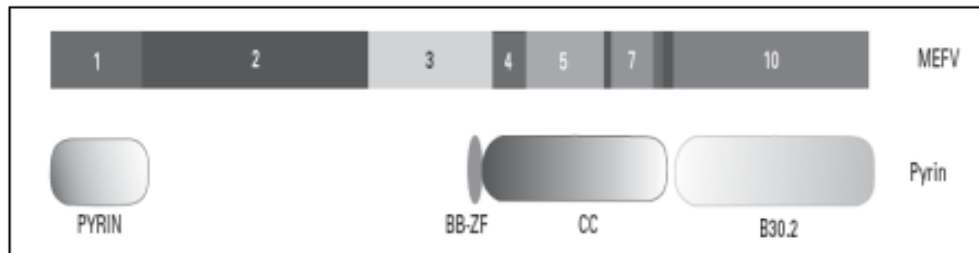
AAApatojeninde ileri sürülen en önemli hipotez, Pyrin/marenostinin çeşitli mutasyonlar sonucu nötrofil aracılı inflamasyonu baskılamasında aksalık oluşması ve işleyişin

bozulmasıdır. AAA ataklarının düzenli bir aralıkta gelişmesinin sebebi olarak pyrinin normal şartlarda görevini yapabilirken, stres koşulları altında yeterli seviyeye ulaşamaması gösterilmiştir. Bu da genetik mutasyonların haricinde, çevresel ve başka tetikleyicilerin de hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Gang vd., 1999).

Pyrin proteini;

- Miyeloid/monositik hücrelerde eksprese olur.
- İnflamatuar yollarda yer almaktadır ve normal şartlarda inflamasyonu kontrol altına alır.
- İnterlökin 1 beta (IL-1 β) işlemlerinin düzenlenmesinde yardımcı olur.
- Transkripsiyonel düzenleyici faktör NF-kappaB aktivasyonunda görev yapmaktadır
- Apoptozisi sağlamaktadır.
- Pyrin proteini çoğunlukla nötrofiller ve makrofajlarda bulunur. Daha az olarak da eozinofil ve monositlerde eksprese edilir (Schnappauf vd., 2019).

Pyrin proteini lenfositlerde sentezlenmez. Dendritik hücreler ve sinoviyal fibroblastlarda da eksprese edildiği tespit edilmiştir. AAA tanısı konmuş hastalarda Pyrin proteini stres esnasında oluşan inflamasyonu engelleyemez. Bunun sonucunda yoğun IL1- β inflamasyon tablosu oluşturur (Abraham, 2003; Berkun & Eisenstein, 2014; Centola vd., 2000; Diaz vd., 2004; Günay, 2008; Peru vd., 2008). İnflamasyon, Pyrin proteinin karboksil ucunda bulunan CARD (Caspase Recruitment Domain) ve apoptoza giden hücrelerde zerre (speck like) denen oluşumları bir araya getiren ASC (Apoptosis associated speck like protein with CARD) proteini ile ilişkilidir. IL1- β oluştuğunda reseptöre bağlanır ve inflamasyon olaylarının meydana gelmesine neden olur. Pyrin proteini ise ASC'ye bağlanarak ASC-prokaspaz-1 ilişkisini engeller ve inflamasyonun oluşumunu durdurur. Mutant pyrin proteini ise bu görevi yerine getirememekte ve kontrol edilemeyen inflamasyona neden olmaktadır (Diri, 2010; Onen, 2006).



Şekil 2.1.5. MEFV geni ve Pyrin proteini(Peynircioğlu B, 2006)

Amino (N) ucu PYRIN domaini olup ayrıca bu domain: PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilmektedir. "B box zinc finger" domain (BB-ZF), "Coiled coil" domain (CC) ve Karboksi (C) ucunda B30.2 domaini bulunur. Patojenik/olası patojenik varyantların çoğu, kaspaz-1'in aktivasyonundan sorumlu olan B30.2/SPRY alanını kodlayan ekson 10'da bulunur. Pyrin domaini apoptozla ilişkili proteinlere bağlanarak olayın tetiklenmesini sağlamaktadır (Peynircioğlu & Yılmaz, 2006).

Aktivasyon sonrası Pyrin diğer hücrel proteinlerle oligomerleşir ve kaspaz-1'i aktive eden 'pyrin inflamazom' adı verilen bir makromoleküler kompleks oluşturur ve bu da proinflamatuvar IL-1 β ve IL18'in inaktif öncülerinden ve gasdermin D yolu yoluyla piroptozdan salınmasına aracılık eder (Broz vd., 2019; Schnappauf vd., 2019). Sitolitik model tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) bir üyesi olan sitoplazmik pyrin, hücre iskeletindeki mikrotübüllerle etkileşime girer ve endojen tehlike veya eksojen patojenle ilişkili moleküler modelleri (DAMP'ler ve PAMP'ler) algılayarak hızlı doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin başlatılmasından sorumludur. Bununla birlikte, diğer reseptörlerden farklı olarak, pyrin, DAMP'leri/PAMP'leri doğrudan tanımaz, bunun yerine sitoplazmik homeostazdaki, "homeostaziye değiştiren moleküler süreçler" (HAMP'ler) olarak adlandırılan zararlı uyaranlar tarafından teşvik edilen değişiklikleri saptar (Heilig & Broz, 2018).

Fizyolojik koşullarda, RhoA GTPaz şunları aktive eder: serin-treonin kinazlar; Pyrini bağlayan ve fosforile eden PKN1 ve PKN2. Fosforillenmiş pyrin, inhibitör 14-3-3 proteinlerine bağlanır ve bu süreç, pyrini, pyrin iltihabı oluşumunu önleyen aktif olmayan bir durumda tutar. AAA'nde, MEFV genindeki mutasyonlar, pyrinin mikrotübüller, PKN ve 14-3-3 proteinleri ile etkileşimini bozarak proinflamatuvar bir pyrin inflamatuvarının oluşumunu kolaylaştırır. Pyrin inflamatuvar bir araya geldiğinde, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i sırasıyla olgun formları IL-1 β ve IL-18'e işlemek için kaspaz-1'i aktive eder ve hücreler, piroptoz adı verilen inflamatuvar bir ölüme maruz kalır. Pyrin inflamatuvarının aşırı aktivasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamasyon, AAA'nde gözlenen tipik ateşli inflamatuvar atakları tetikler (Heilig & Broz, 2018; Van Gorp vd., 2016).

IL-1 β , tüm IL-1 yolunda yer alan genlerin ekspresyonunu uyarır, böylece kendi üretimini arttırarak bir inflamatuvar patlamaya katkıda bulunur (Lachmann vd., 2009). Pyrin ekspresyonu çeşitli sitokinler tarafından regüle edilebilir: interferon (IFN)- γ , Tümör Nekroz Faktörü (TNF)- α , IL-4 ve IL10'un yanı sıra Lipopolisakkaritler (LPS) (Heilig & Broz, 2018).

Pyrin esas olarak, granülositler, sitokinle aktive olan monositler, dendritik hücreler ve sinovyal ve serozal fibroblastlar dahil olmak üzere doğuştan gelen hücrelerde eksprese edilir ve bu da AAA'da yer alan tipik bölgelerini açıklar. AAA'nın epizodik doğası tam olarak anlaşılmasa da, ataklar sırasında nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler), yani nötrofilik proteinlerle 'dekore edilmiş' kromatin filamentleri ve yakalanan IL-1 β , negatif geri dönüş mekanizması ile IL-1 β 'nin daha fazla üretilmesini kısıtlayarak oluşturulur buda AAA ataklarının kendi kendini sınırlayan doğasını açıklayabilir (Apostolidou vd., 2016).

Bunun yanı sıra AAA'da hücreler arasındaki Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) ve Interleukin-8 (IL-8) seviyelerinin yüksek olduğu saptanmış ve lökositlerin endotel yüzeyine adezyonunun arttığı gösterilmiştir (Direskeneli vd., 1999).

2.1.6. Amiloidoz

Hastalığın en istenmeyen etkisi amiloidoz olup, böbrek yetmezliğine sebep olmaktadır (Shohat vd., 1999). AAA atakları sırasında amiloidoz artışı olur. Amiloid suda çözünmeyen bir proteindir. Ateş atakları esnasında serumda inflamasyonu gösteren belirteçler yüksek bulunur. Böbrek oluşan amiloidi birikimine yol açan proteinleri temizlemeye çalışır, ancak bunu başaramaz ve biriken amiloid böbreğin çalışmasını bozar. Bu durum hastaların %35'inde yüksek tansiyona neden olur ve devamında böbrek yetmezliği gelişir (Yılmaz, 2009). Serum amiloid A protein (SAA), C-reaktif protein (CRP), kompleman ve fibrinojen artışı ile granülositoz görülür. Sıklıkla eritrosit sedimentasyon hızı da yükselmiş olarak bulunur (Peynircioğlu B, 2006).

M694V mutasyonu ile amiloidoz arasındaki ilişkinin diğer amiloidoz gözlenen mutasyonlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kunt vd., 2020).

Pyrin disfonksiyonu, AAA etyopatogenezinin temelini oluşturmaktadır. MEFV genindeki çeşitli mutasyonlar sonucu çeşitli genotip ve fenotipler ortaya çıkar. Bu farklılık AAA'nın ağırlık derecesini, değişik etnik gruplarda farklı şiddette seyretmesini ve amiloidoz gelişimini belirlemektedir. AAA hastalığında amiloidoz gelişmesinin en önemli nedeni karaciğerde sentezlenen SAA proteininin üretiminin artması (Bakkaloglu, 2003; Ozaltın vd., 2014) ve kanda yüksek miktarda bulunmasıyla ilişkilidir (Haghighat vd., 2006). Hastalık böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetmezliğine neden olur. Nefrotik sendrom gelişmesinin dışında böbrek üstü bezi, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak ve ileri evrelerde ise kalp, akciğer ve tiroid bezinde bozukluklara yol açabilmektedir (Özdemir vd., 2001; Taşpınar,

2011). Tedavi edilmeyen hastaların %90'ında amilodoz gelişebilmektedir (Fietta, 2004). Kolşisinin akut atak evrelerinin sıklığını, proteinüriyi ve amiloid birikimini azalttığı tespit edilmiştir (Fietta, 2004; Goldstein & Schwabe, 1974; Majeed vd., 1990). Ancak hastalığın yaygın olduğu toplumlarda kolşisin kullanımına rağmen hastalığın komplikasyonları halen problem oluşturmaktadır.

Türkiye'de birçok hasta üzerinde yürütülen çalışmalar sonucunda amiloidoz görülme sıklığı %12,9 (Turkish FMF Study Group, 2005) ve %8,6 (Kasifoğlu vd., 2014) olarak rapor edilmiştir (Sarı vd., 2014). Yapılan çalışmalar sonucunda homozigot M694V mutasyonu amiloidozun en sık gözleendiği mutasyon tipi olarak tespit edilmiştir (Adresi vd., 2006; Samuels vd., 1998). 40 yaş ve üzeri hastalarda amiloidoz gelişimi %60-75'in üzerindeki seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (Gafni vd., 1968; Sarı vd., 2014). Renal amiloidozun erken evrelerinde albüminüri gözlenir. Bu yüzden AAA'lı hastalarda rutin idrar analizlerinin yapılması önemlidir. Amiloidoz teşhisinin konması ise renal ya da rektal biyopsi sonrasında olmaktadır (Samuels & Ozen, 2006). Başka bir alternatif yöntem ise kemik iliği ve yağ dokusu biyopsisi yöntemidir. Ancak rektal biyopsi yöntemi kemik iliği biyopsi yöntemine göre daha doğru sonuç vermektedir (Samuels vd., 1998; Sarı vd., 2014; Sungur vd., 1993; Tishler vd., 1988).

2.1.7. Laboratuvar bulguları

AAA hastalığında SAA, haptoglobulin, C3, C4, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızını (ESR) içeren yüksek akut faz reaktanları ve lökositöz tespit edilebilir (Berkun & Eisenstein, 2014). Akut ataklar esnasında çeşitli mediatörlerin serum seviyeleri artar. Solubl intersellüler adezyon molekülü 1 (sICAM-1), solubl tümör nekroz faktör reseptörleri; p55 ve p75, İnterlökin-8, İnterlökin-6, İnterlökin-1 seviyeleri artmıştır. Buna karşılık; interferon aktivitesi ve seröz sıvılarda, C5a inhibitör aktivitesi azalmıştır (Ben-Chetrit & Levy, 1998b; Koşan, 2003; Sohar vd., 1967).

Bu bulgular viral hastalıklar, fibromiyalji ve fonksiyonel karın ağrısı gibi hastalıklarda da sıklıkla görülebilmektedir. Akut faz proteinleri ataklardan sonra normal seviyesine gerilemesine rağmen, ciddi seyirli ya da tedavi edilmeyen hastalarda yüksek seviyede kalmaya devam edebilir. İdrar analizleri sonucunda, tedavi edilmeyen hastalarda renal amiloidozisin sonucu proteinüri tespit edilebilir. Böyle hastalarda kolşisin tedavisi ile düzenli olarak idrar analizi yapılması tavsiye edilir (Berkun & Eisenstein, 2014).

Şekil 2.1.8. Kolşisinin kimyasal yapısı(Albayrak & Çürük, 2009)

Kolşisin AAA hastalarında atakların sıklığını azaltmak, atak oluşumunu durdurmak ve amiloidoz gelişimi ve birikimini engellemek için kullanılan tek ilaçtır. İlaç etkisini düzenli ve sürekli kullanımda gösterir. Sadece atak esnasında kolşisin kullanımı amiloidoz oluşumuna etki etmediği gibi ataklar üzerinde de bir etkisi olmamaktadır (Goldfinger, 1972).Yapılan çalışmalar, atakların ve ataklarla birlikte gelişen amiloidoz gelişiminin önlenmesinde kolşisinin etkinliğini göstermektedir (Livneh vd., 1994; Zemer vd., 1986).

AAA tedavisinde etkin ve güvenli bir seçenek olmasına rağmen, kolşisin terapötik aralığı dar bir ilaçtır (Gül, 2014). AAA hastaları için ilaç dozu hastalık şiddeti, yaşı ve kilosu farketmeden 1-1,5 mg/gündür. Daha yüksek doz kullanımlarının bölünmüş dozlar şeklinde verilmesi uygun olanıdır. Kolşisin kullanımında en fazla verilen doz 2 mg/gündür. Eğer bu doz da etkili olmuyorsa daha yüksek dozlar verilmez çünkü 2 mg/gün dozunda etkin olmuyorda daha yüksek dozda da etkili olmadığı gözlenmiştir (Livneh vd., 1994). İnflamatuar aktivite, kolşisin antiinflamatuvar kapasitesini aştığı durumlarda hastalarda kolşisine karşı yeterli cevap gelişmemektedir. Bu gibi durumlarda hastalara IL-1 blokajı yapan ilaçlar etkili bir seçenek olabilmektedir (Gül, 2014). AAA hastalarında kolşisin kullanımı ömür boyu zorunludur. Tedaviye ara verildiği zaman ataklar yeniden başlar ya da mevcut ataklar sıklaşır (Tunca & Ozdogan, 2005).

Kolşisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, kolşisin mikrotübül polimerizasyonu, adezyon molekülleri, nötrofil kemotaksisi ve NLRP3 inflamasyonu üzerinde inhibitör fonksiyonlara sahiptir (Slobodnick vd., 2015). P glikoprotein akış pompasından yoksun olduklarından ve seçili birikim nedeniyle kolşisinin bu etkilerini öncelikle nötrofillerde gösterdiği düşünülmektedir (Ben-Chetrit & Levy, 1998a). Kolşisin biyoyararlanımı %24 ila %88 arasında değişirken eliminasyon yarı ömrü 20 ila 40 saat arasındadır ve karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda uzar (Slobodnick vd., 2015). Kolşisin ile yapılan tedavi sonrasında hastaların yaklaşık 2/3'ünde tam iyileşme (remisyon) görüldüğü, 1/3'ünde ise kısmi remisyon (atak sıklığında azalma ve semptomlarda düzelme) olduğu gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda bu tedaviye cevap vermediği belirtilmektedir (Zemer vd., 1991). Kolşisin ile atakları kontrol altına alnamayan hastalarda bile, kolşisinin uzun dönemde proteinüri ve amiloidoz gelişimini önlediği tespit edilmiştir (Kallinich vd., 2007; Zemer vd., 1991).

AAA hastalarında günlük kolşisin dozu 1-2 mg/gün olarak önerilmektedir. Renal amiloidoz gelişen hastalarda günlük 2 mg/gün olarak önerilmektedir (Ozen & Bilginer, 2014). 5 yaşından küçük çocuklarda başlangıç dozu 0.5 mg/gün, 5-10 yaşındaki çocuklarda ise 1 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklarda ise 1.5 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Fakat doz, klinik semptomlar, amiloidoz veya C-reaktif proteinlerin varlığına göre ayarlanmalıdır (Kallinich vd., 2007; Ozen & Bilginer, 2014). Genel olarak kolşisinin çocuklarda güvenli bir ilaçtır (Portincasa, 2015).

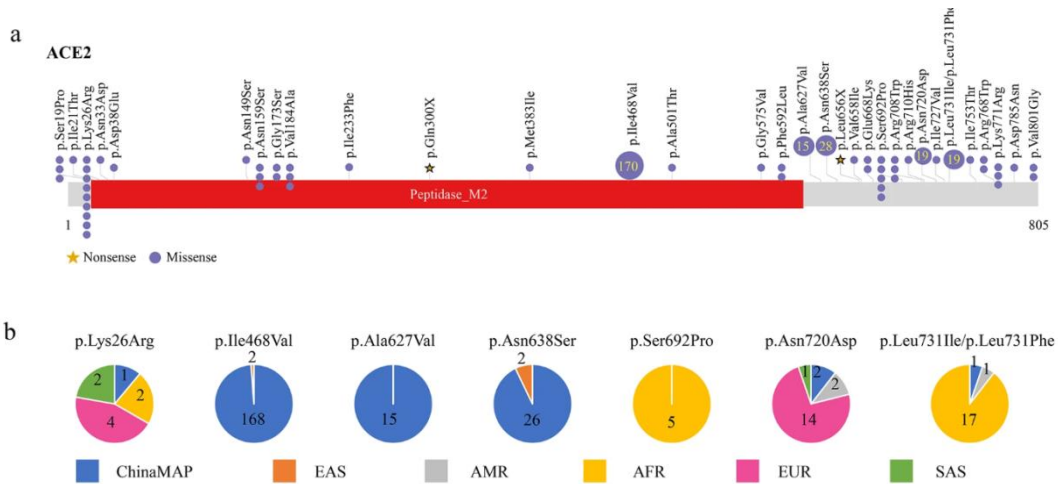
Kolşisin kullanan hastalarda gözlenen en belirgin yan etkinin sindirim sisteminde olduğu saptanmıştır. Karın ağrısı, ishal, kusma, bulantı gibi bulgulara yol açtığı gözlenmiştir. Belirtiler kalıcı değildir ve kolşisin dozunun azaltılması ile de hafiflemeye başlar (Cerquaglia vd., 2005; Ozen & Bilginer, 2014). Kolşisin tubulin, sitokrom P3A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein ile güçlü bir şekilde etkileşime girer. Bu nedenle, kolşisin, bu proteinlerin substratı olan ilaçlar veya gıdalar ile kombine edildiğinde toksisite riski artar. Klaritromisin, siklosporin, lipid düşürücü ilaçlar ve greyfurtun kombine kullanımı ile birçok ölüm bildirilmiştir (Slobodnick vd., 2015). Bununla birlikte, kolşisin intoleransı, hastaların neredeyse beşte birinin optimal dozları koruyamaması nedeniyle büyük bir sorun teşkil etmektedir (Satış vd., 2020). Büyük bir kohortta diyare (%10.8), transaminit (%5.9), lökopeni (%1.1), böbrek yetmezliği (%1.3), miyopati (%0.5) ve ara sıra cilt yan etkileri optimal kolşisin kullanım dozunu engelledi (Satış vd., 2020). Kolşisin sıklıkla laktöz intoleransını ortaya çıkarır, özellikle yüksek süt veya diğer süt ürünleri tüketenlerde, laktöz içermeyen bir diyetin uygulanmasıyla sıklıkla iyileştirilebilir. Sonuç olarak, cevaba göre titre edilen 1-2 mg/gün dozlarında kolşisin, uzun vadede %64 tam ve %31 kısmi yanıt sağlamıştır (Zemer vd., 1991). Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %5-10'u kolşisine iyi yanıt vermez ve ek tedavi gerektirir (Zemer vd., 1991). M694V homozigot veya bialelik ekson 10 varyantları, şiddetli hastalık veya kas-iskelet ve cilt belirtileri olan hastaların kolşisine yanıt vermeme olasılığı daha yüksekken, serozit veya ateş tipi atakları ve tek heterozigot varyantları olan hastalar daha düşük kolşisin dozlarına yanıt verebilir (Ozcakar vd., 2014). İkinci grupta, en az 3-5 yıl tam remisyonda olmaları, normal akut faz seviyelerine sahip olmaları, AA amiloidoz riskinin düşük olması ve düzenli takiple uyum sağlamaları koşuluyla kolşisin kesilmesi mümkün olabilir (Ben-Zvi vd., 2014; Tanatar vd., 2019). Ancak çoğu hekim ömür boyu kolşisin profilaksisini tercih etmektedir. Bununla birlikte, hastaların çok azında kolşisinsiz uzun süreli remisyon mümkündür (Ben-Zvi vd., 2014). Yapılan bir çalışmada kolşisin kullanımının term gebeliklerin sayısı üzerindeki olumlu etkisi dışında, kolşisin tedavisinin

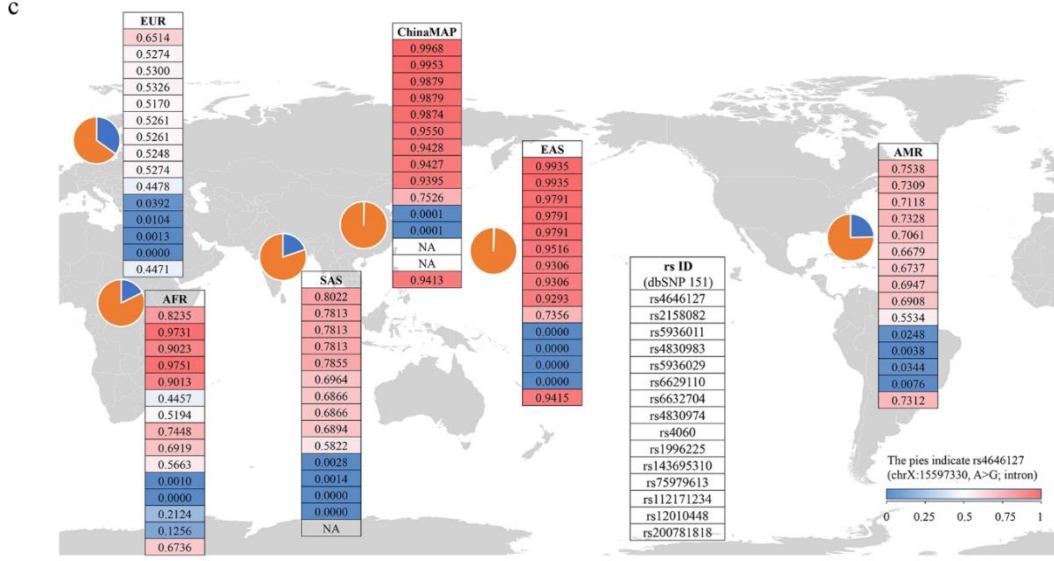
üreme sonuçları üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi tespit edilmemiştir (Yurci & Turktekin, 2021).

2.2. COVID-19

Dünya Sağlık Örgütü, 30 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan şehrinde bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs bildirdi ve o tarihten bu yana milyonlarca ölüme sebep oldu ve başlıca küresel sağlık sorunu haline geldi (Di Ciaula vd., 2020). İlk salgından bu yana, yalnızca akciğerleri değil, aynı zamanda farklı tanımlanmış evreleri olan diğer organları da etkileyen çok yönlü bir hastalık olan COVID-19 hakkında çok sayıda klinik ve bilimsel bilgi birikmiştir (González-Gay vd., 2020; Smyk vd., 2020). Çoğu durumda, SARS-CoV-2 insan vücuduna solunan damlacıklar ve aerosoller yoluyla girer. Kontamine yüzeylerle temas olası ikinci bir enfeksiyon yolu olarak varsayılmış olsa da, bu alternatif enfeksiyon modunun önemi sistematik olarak değerlendirilememiştir (Cao vd., 2020; N. Chen vd., 2020). SARS-CoV-2 hedef hücrelerine şu yollarla girer: (a) spike proteininin (S) anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'ye bağlanması; (b) hücresel transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından katalize edilen viral S proteininin proteolizi yoluyla aktivasyon ve (c) SARS-CoV-2 virüsünün konak hücre zarı ile füzyonu.

ACE2 ekspresyonlarındaki tek nükleotid polimorfizmleri (eSNP'ler) allel frekanslarındaki geniş çeşitliliği ve ülkelerdeki COVID-19 prevalansındaki farklılıkları kısmen açıklayabilir (Cao vd., 2020).





Şekil 2.2. Doğu Asya ve diğer popülasyonlarda ACE2 için kodlama bölgesi varyantları ve eQTL varyantları.

- a) ChinaMAP ve 1KGP veritabanlarında tanımlanan ACE2'deki 32 kodlama varyantının şemaları. Sarı yıldızlar anlamsız değişkenleri gösterir; noktalar, yanlış anlamlı değişkenleri gösterir. Hotspot değişkenlerine sahip numune sayısı rakam olarak işaretlendi (Cao vd., 2020).
- b) ACE2'nin hotspot yanlış anlamlı mutasyonlarının farklı popülasyonlardaki dağılımı. Renkler farklı popülasyonları gösterir.
- c) Farklı popülasyonlarda ACE2 için temsili eQTL varyantlarının dağılımı ve alel frekansları. Pasta grafikleri, dünyadaki bir ACE2 intron varyantının (rs4646127) alel frekanslarını gösterir. Turuncu renk, değişimi alelinin sıklığını, mavi renk ise referans aleli gösterir. ACE2 geni için 15 eQTL'nin alel frekansları tablolarda gösterilmektedir. Maviden kırmızıya renk gradyanı, alel frekanslarının arttığını gösterir. INDEL varyantı rs200781818'in alel frekansları, gnomAD veritabanı tarafından açıklanmıştır. EAS, East Asian; EUR, European; AFR, African; SAS, South Asian; AMR, Ad Mixed American. (Cao vd., 2020).

Ayrıca, çeşitli insan kanserlerinde ve kronik hastalıklarda ACE2'nin ekspresyon düzeyleri değişebilmekte ve bu ekspresyon düzeylerine bağlı olarak muhtemelen hastaların COVID-19 duyarlılığı ve şiddeti değişkenlik göstermektedir (Li vd., 2020). ACE2 ve TMPRSS2'nin viral hücre girişine katılımı, SARS-CoV-2'nin hücelere girmesini engellemek için camostat mesilat veya nafamostat gibi proteaz inhibitörlerinin kullanılmasına dayalı deneysel tedaviler planlamak için kullanılmıştır (Hoffmann vd., 2020; Yamamoto vd., 2016). SARS-CoV-2 pozitif tek sarmallı RNA (ssRNA) genomu, konak hücelere girdikten sonra replikasyona ve sitoplazmik birikime başlar. ssRNA veya onun çift sarmallı ara ürünü (dsRNA), aktivasyonu, tip 1 interferonların üretimi ve pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanması yoluyla bir ilk antiviral tepki veren doğuştan gelen immün nükleik asit algılama sistemleri tarafından tanınır. SARS-CoV-2 pozitif hastaların yaklaşık %15'inde ateş, öksürük, bazen agusia ve anosmi gelişirken, çoğu enfekte birey hala asemptomatik veya pausisemptomatik iken, enfeksiyonun bu erken evresindeki immünomodülasyon viral yükün

büyümesini belirleyebilir. Gastrointestinal semptomlar(Smyk vd., 2020), hepatik tutulum olsun veya olmasın (Portincasa vd., 2020) ikinci aşamaya ilerleyen hastalar, “sitokin fırtınası” olarak tanımlanan ve solunumun kötüleşmesine ve bilateral pnömoniye yol açabilen güçlü bir immünolojik ve hiperinflamatuvar yanıt gösterir. Bu ikinci aşamada, COVID-19 hastaları artralji, lökopeni ve miyokardit gibi otoinflamatuvar hastalıkları olan hastalarda mevcut olanları taklit eden semptomlar gösterir (Hintenberger vd., 2018; Qin vd., 2020; K. Yu vd., 2020).

2.3. COVID-19 – AAA ilişkisi

Bu klinik belirtilerle, büyük ölçüde resesif olarak kalıtılan bir monogenik inflamatuvar bozukluk olan ve özellikle MEFV genindeki mutasyonların neden olduğu AAA'nın bazı tipik belirtileri arasındaki dikkate değer örtüşme görülmektedir (Ben-Chetrit & Touitou, 2009). AAA'ya özgü kalıtsal tekrarlayan ateşler diğer inflamatuvar hastalıklarla paylaşılsa da, AAA patogenezi ve COVID-19 hastalarında gözlenen hiper inflamatuvar yanıt aralarındaki benzerliklerin bir göstergesidir.

AAA'da ateş ataklarından önceki prodromal belirtiler arasında tat değişikliği de bildirilmiştir ki bu durum AAA ile COVID-19 arasındaki bir başka benzerliği oluşturur (Lidar vd., 2006; Lidar & Livneh, 2007).

COVID-19'un inflamatuvar aşamasında gözlenen sitokin fırtınasının, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı gibi diğer otoinflamatuvar hastalıklarda da(AID'ler) rapor edildiği gözlenmiştir (Crayne vd., 2019). Bununla birlikte, yazarlar sıklıkla bu AID'ler ile kalıtsal tekrarlayan ateşler arasında genetik heterojenite ve örtüşme bildirmişlerdir (Kim vd., 2013; Nonaka vd., 2015; Sighart vd., 2018).

Colchicum Autumnale'den doğal bir alkaloid olan Kolşisin, eski Mısır'dan beri ağrı ve şişliği tedavi eden bir ilaç olarak uzun bir geçmişe sahiptir. Günümüzde AAA, gut, Behçet sendromu ve tekrarlayan enfektif olmayan perikardit tedavisinde kullanılmaktadır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, şu anda birkaç COVID-19 terapötik denemesinde araştırılmaktadır (I.-Y. Chen vd., 2019; Deftereos, Siasos, vd., 2020; Nerlekar vd., 2014).

Özellikle, kolşisine dirençli veya kolşisine toleranssız AAA hastalarında alternatif tedaviler, proinflamatuvar sitokin interlökin IL-1 β 'yı doğrudan nötralize eden (Canakinumab) veya IL-1 Reseptörünün (Anakinra ve Rilonacept) IL-1 β aracılı aktivasyonunu inhibe eden biyolojikleri içerir (Portincasa, 2015; Sag, Akal, vd., 2020; Varan vd., 2019). Kolşisine benzer

şekilde, devam eden birkaç çalışma, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için IL-1 yolu inhibitörlerinin kullanımını değerlendirmektedir (Day vd., 2020; Pontali vd., 2020).

Bu amaca uygun ilaçlarla tedavi edilen COVID-19 hastalarından alınan ilk sonuçlar çelişkili olsa da (Cumhur Cure vd., 2020; Gendelman vd., 2020; Jamilloux vd., 2020), Pyrin'in (MEFV tarafından kodlanan inflamatuvar sensör proteini) COVID-19'un şiddetini ve sonucunu modüle etmedeki rolü hala bilinmemektedir.

Pyrin proteininin etki alanı, COVID-19 hastalığındaki olası rolüne ilişkin ilgi çekici özellikler gösterir. Pyrin, NLRP1, NLRP3 ve AIM2 gibi iltihaplı tepkiler oluşturan diğer doğuştan gelen bağışıklık patojen sensörlerinde sıklıkla bulunan bir N-terminal pyrin alanına (PYD) sahiptir. Pyrinin N-terminal PYD alanı, ASC (adaptör proteinin) deki PYD karşılığı ile homotipik etkileşimlere girer, bu durumda ASC oligomerizasyonunu sonrasında da kaspaz-1 aktivasyonunu indükler ve enflamasyon oluşumuna neden olur (Lamkanfi & Dixit, 2014). Kaspaz-1 sırayla proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18'i olgunlaştırır ve yukarıda belirtilen sitokinlerin salgılanmasını ve tehlikeyle ilişkili moleküler paternleri destekleyen piroptoz olarak adlandırılan bir litik hücre ölüm modunu tetiklemek için gasdermin D'yi parçalar (DAMP'ler), örneğin IL-1alfa, HMGB1 ve ATP gibi (Lamkanfi, 2011). Piroptoz, viral enfeksiyonlar sırasında hem antiviral hem de proviral aktiviteleri olan iki ucu keskin bir kılıçtır (Danthi, 2016). Aslında hücre ölümü, sıklıkla artan inflamasyon pahasına viral replikasyonun ve enfeksiyonun durdurulmasına yol açabilir. Tersine, ölü hücreler viral yayılmaya katkıda bulunan çok sayıda viral partikül salmaktadır. MEFV kodlu Pyrin sensörü, merkezi bölgesinde üç alan içerir: bir bZIP alanı (aa 370-412), bir B kutusu alanı (aa 370-412) ve bir sarmal bobin alanı (CC, aa 420-440). Bu üç alanın rolü tam olarak araştırılmamıştır ve birkaç AAA'ya neden olan varyantlar Pyrin'in merkezi bölgesinde lokalize olur (Stella vd., 2019). Bu bölge, PYD alanının ASC ile etkileşime girmesini ve piroptozu aktive etmesini engelleyen bir oto-inhibitör rolüne sahip olabilir (Yu vd., 2007). C-terminali B30.2 (ayrıca PRY/SPRY olarak da bilinir) alanı, hastalık penetran MEFV varyantlarının çoğu bu bölgede kümelendiğinden, AAA patogenezinde son derece önemlidir (Accetturo vd., 2020). AAA ile ilişkili MEFV mutasyonlarının bu eşit olmayan dağılımı, B30.2 alanının Pyrin inflamatuvar aktivitesinin düzenlenmesinde çok önemli olduğunu öne sürse de, B30.2 alanının AAA patogenezini düzenlediği kesin moleküler mekanizmalar açıklanmamıştır (Chae vd., 2006). Muhtemelen, B30.2 alanındaki AAA'ya neden olan mutasyonlar, Pyrin'i oto-inhibitör bir durumda tutan molekül içi etkileşimleri raydan çıkarabilir.

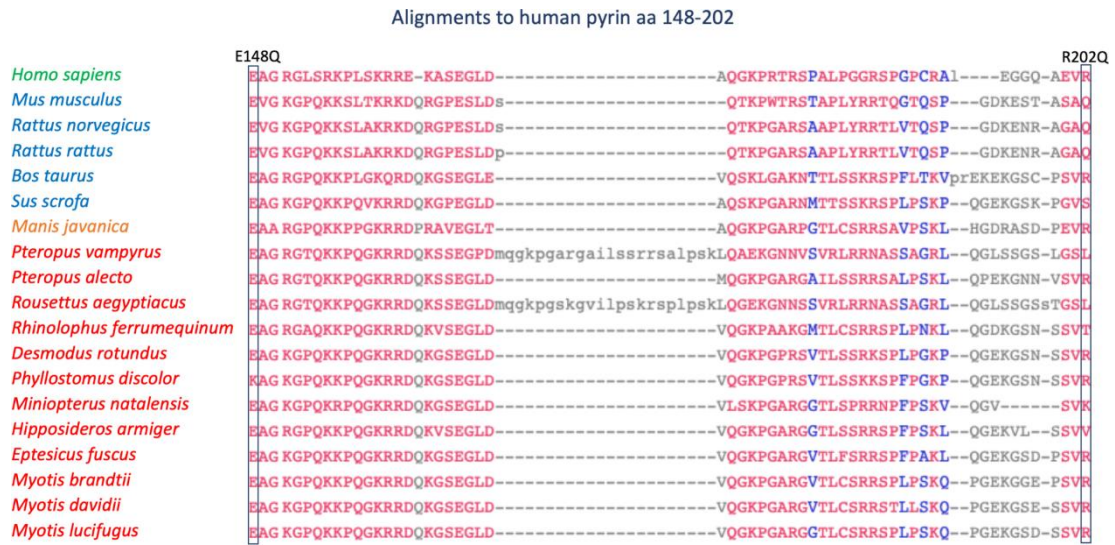
Yarasalar ve pangolinler, insanlara bulaşmadan önce SARS-CoV-2'nin sırasıyla rezervuarı ve ara konakçısı olarak kabul edildi. Pysin dizilerinin hizalanması, benzersiz evrimsel özellikler sunmuştur (Şekil 2.3.1.). Aslında, insan Pysininde en yaygın AAA ile ilişkili mutasyonlardan bazıları, analiz edilen tüm yarasalar türlerinde ve pangolinde (V726A, R761H) vahşi tip olarak mevcuttur. Bu, bazı AAA ile ilişkili mutasyonların primatlarda vahşi tip olarak alındığına dair önceki bulgulara benzemektedir ve bu da Pysin üzerinde evrimsel baskı olduğunu düşündürmektedir (Schaner vd., 2001). Buna karşılık, Orta Doğu popülasyonlarında (M680I, M694I, M694V) büyük ölçüde yaygın olan diğer AAA ile ilişkili amino asit kalıntıları yarasalarda ve pangolinde gözlemlenmiştir (Stella vd., 2020).

Kayda değer M680I, M694V, M694I ve R761H'nin tümü, AAA alelleri için yakın zamanda geliştirilmiş bir kan bazlı fonksiyonel testte aktivasyonu değişmiş Pysin kaynaklı IL-1 β salgılanması ile ilişkilendirilmiştir (Van Gorp vd., 2020).

Tüm yarasalarda ve pangolin dizilerinde vahşi tip kalıntıları temsil eden V726A ve R761H varyantlarını taşıyan AAA hastalarının, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı sitokin tepkilerini daha iyi modüle edebileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca, bir fare modelinde V726A varyantının, M694V, M680I ile karşılaştırıldığında daha şiddetli bir AAA fenotipine ve çoklu sitokinlerin yüksek üretimine neden olduğu görülmüştür (Chae vd., 2011). Hastalardaki M680I ve M694V/I allellerinin V726A ve R761H'den (en azından AAA'da) farklı olmayan bir hiperinflamatuvar yanıtı tetiklediği göz önüne alındığında, bunların viral enfeksiyonda karşılaştırılabilir bir azalma sağlayabileceği varsayılabilir. Bu hipotez üzerinde ayrıntılı bir açıklama, M680I ve M694V/I mutasyonları ile ilişkili artan AAA şiddetinden kaynaklanacaktır. Bu yüksek inflamasyon seviyesi, dengeyi COVID-19'da aşırı inflamasyona doğru hareket ettirebilir veya V726A, R761H'ye kıyasla COVID-19'da daha da iyileştirilmiş bir immünomodülasyona neden olabilir (Stella vd., 2020).

Ayrıca tarihi pandemiler ve farklı patojenler, ilgili konak türlerinde ve popülasyonlarında farklı MEFV varyantlarını seçmiş olabilir. Böylece, koronavirüslerden farklı bir patojen (örneğin *Yersinia pestis*), insanlarda M680I, M694V/I mutasyonlarını seçmiş olabilir, ancak yarasalarda seçmemiş olabilir. Gerçekten de, bu hipotezi doğrulayan, Stella A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın (Stella vd., 2020) sunulmasından kısa bir süre sonra, bu MEFV varyantlarını *Yersinia pestis*'e dirençle ilişkilendiren genetik ve deneysel kanıtlar bildirilmiştir (Heilig & Broz, 2018).

Mevcut bir konsensüse göre nötr polimorfizmler olarak kabul edilen E148Q ve R202Q MEFV varyantları, normal kontrollere benzer şekilde kolşisin tehdidine yanıt göstermiştir (Van Gorp vd., 2020). Bu iki varyant oldukça farklı evrimsel özellikler sunmuştur. 148 konumundaki glutamik asit, analiz edilen tüm türlerde sıkı bir şekilde korunurken, 202 konumundaki arginin pangolinde ve 13 yarasa türünden 7'sinde korunmuş ve fare ve sıçanlarda bir glutamine dönüşmüştür (Şekil 2.3.2). Bu nedenle, işlevsel tahlillerde nötr gibi görünen E148Q ve R202Q, görünüşte farklı evrimsel baskılar altında görünmektedir (Stella vd., 2020).



Şekil 2.3.2. Amino asit 148'den amino asit 202'ye (insan geni) 19 Pyrin ortologunun hizalanması. (Stella vd., 2020)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Polikliniği tarafından Tel-Hashomer kriterleri ile belirlenerek mutasyon analizi ile tanısı konmuş AAA hastaları (n=361) ve AAA şüphesi ile başvuran ancak MEFV mutasyonu saptanamamış bireyler (n=292) arasından COVID-19 şüphesiyle nazofaringeal sürüntüden SARS-CoV 2 PCR testi yapılmış 18 yaş üzeri toplam 653 bireyi kapsamaktadır. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ikametgah, kan grubu, medeni durum, poliklinik bilgileri, Kolşisin kullanım durumu/dozu bilgileri ve laboratuvar sonuçları HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi)'den geriye dönük olarak yapılan tarama (11 Mart 2020 ile 1 Ekim 2021 tarihleri arasında) ile elde edildi. Hastaların SARS-CoV 2 PCR testi sonuçlarına HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi) üzerinden erişim sağlandı. En sık görülen 10 AAA mutasyonuna sahip hastalar değerlendirilmeye dahil edildi: E148Q, R202Q, M694I, M694V, M680I, V726A, R761H, P369S, K695R, A744S.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun (2021/3441) etik onayı ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 22.09.2021 tarihli izni alındı.

İstatistiksel analizler için sık görülen 10 AAA mutasyonu (E148Q, R202Q, M694I, M694V, M680I, V726A, R761H, P369S, K695R, A744S), SARS-CoV 2 PCR testi sonuçları ve hastaların Kolşisin kullanma kriterleri dikkate alınarak SPSS Verison 21.0.0.0 kullanıldı; iki değişkenli ki-kare ve lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Çalışmaya toplam 361 mutasyon saptanmış AAA hastası ve AAA ön tanısı ile mutasyon analizine alınan ancak mutasyon saptanmamış toplam 292 hasta dahil edilmiştir. AAA hastalarının yaş ortalaması $35,52 \pm 13,25$; kolşisin kullananların kullamayanlara oranı 142/219’dır. Hastaların 209 (%57,7)’unda COVID-19 testi pozitifliği saptanmıştır. Mutasyon saptanmamış hastalarda ise yaş ortalaması $34,78 \pm 13,35$ ’dir. Bu gruptaki bireylerin 155 (%53,08)’inde COVID-19 testi pozitifliği belirlenmiştir. Tablo 1. Mutasyon saptanmış AAA hastalarının ve mutasyon saptanmamış hastaların demografik özellikleri.

	Mutasyonlu AAA Hastaları	Mutasyonsuz Bireyler
Özellikler	S = 361	S = 292
Yaş (ortalama \pm SD)	$35,52 \pm 13,25$	$34,78 \pm 13,35$
Cinsiyet		
Kadın	187	187
Erkek	174	105
İkametgah		
Konya Merkez	293	248
Konya İlçeleri	58	39
Konya Dışı	10	5
Kan Grubu		
A Rh (+)	42	42
B Rh (+)	12	17
AB Rh (+)	12	8
0 Rh (+)	37	25
A Rh (-)	8	5
B Rh (-)	3	0
AB Rh (-)	1	1
0 Rh (-)	5	3
Sigara		
İçmeyen	107	109
İçen	26	27
Bırakmış	0	1
Medeni Durum		
Evli	229	177
Bekar	117	104
Boşanmış/Dul	12	10
COVID-19 Testi	n (%)	n (%)
Pozitif	153 (42,38)	155 (53,08)
Negatif	208 (57,62)	137 (46,92)
MEFV Varyantları	n (%)	
E148Q Heterozigot	79 (21,8)	
E148Q Homozigot	3 (0,8)	
R202Q Heterozigot	61 (16,9)	
R202Q Homozigot	5 (1,4)	
M694I Heterozigot	3 (0,8)	
M694I Homozigot	1 (0,3)	
M694V Heterozigot	136 (37,6)	
M694V Homozigot	15 (4,1)	
M680I Heterozigot	82 (22,7)	
M680I Homozigot	14 (3,9)	
V726A Heterozigot	54 (14,9)	
R761H Heterozigot	7 (1,9)	
P369S Heterozigot	22 (6,1)	
K695R Heterozigot	3 (0,8)	
A744SHeterozigot	8 (2,2)	
Kolşisin Dozları	n (%)	
1*1	1 (0,3)	
2*1	47 (13,0)	

3*1	78 (21,6)
4*1	16 (4,4)
İlaç Kullanmıyor	219 (60,7)

Kısaltmalar: SD, standart sapma

^a V726A, R761H, P369S, K695R ve A744S varyantlarından homozigot kalıtıma sahip hasta bulunmamaktadır.

Tablo 2’de AAA hastalarında yaşa, cinsiyete, medeni duruma, ikametgah durumuna, kan gruplarına, MEFV mutasyon genotiplerine ve Kolşisin kullanım/dozuna göre COVID-19 test sonuçlarının dağılımı yer almaktadır.

Tablo 2. AAA hastalarında yaşa, cinsiyete, medeni duruma, ikametgahlarına, kan gruplarına, MEFV mutasyon genotiplerine ve Kolşisin kullanım/dozuna göre COVID-19 test sonuçlarının dağılımı

		COVID-19 Test Sonucu		χ^2	p
		Negatif	Pozitif		
Yaş	18-23 yaş	56	18	16,24	,038
	24-29 yaş	39	27		
	30-35 yaş	33	34		
	36-41 yaş	29	27		
	42-47 yaş	17	22		
	48-53 yaş	12	9		
	54-59 yaş	8	4		
	60-65 yaş	6	5		
	66 yaş ve üzeri	8	7		
Cinsiyet	Kadın	99	88	3,48	,062
	Erkek	109	65		
Medeni Durum	Evli	121	108	7,97	,019
	Bekar	80	37		
	Boşanmış/Dul	6	6		
İkametgah	Konya Merkez	174	119	3,91	,141
	Konya İlçeleri	27	31		
	Konya Dışı İller	7	3		
Kan Grupları	A Rh+	26	16	2,74	,908
	B Rh+	8	4		
	0 Rh+	22	15		
	AB Rh+	7	5		
	A Rh-	5	3		
	B Rh-	3	0		
	O Rh-	3	2		
	AB Rh-	1	0		
E148Q	Heterezigot	50	29	,014	,91

	Homozigot	2	1		
R202Q	Heterezigot	41	20	1,51	,22
	Homozigot	2	3		
M694I	Heterezigot	2	1	,44	,51
	Homozigot	1	0		
M694V	Heterezigot	81	55	,001	,97
	Homozigot	9	6		
M680I	Heterezigot	50	32	,07	,78
	Homozigot	8	6		
V726A	Heterezigot	32	22		
	Homozigot	-	-		
R761H	Heterezigot	4	3		
	Homozigot	-	-		
P369S	Heterezigot	10	12		
	Homozigot	-	-		
K695R	Heterezigot	3	-		
	Homozigot	-	-		
A744S	Heterezigot	5	3		
	Homozigot	-	-		
Kolsisin	1x1	0	1	4,21	,38
	2x1	30	17		
	3x1	47	31		
	4x1	12	5		
	İlaç Kullanmıyor	119	99		

Tablo 2’de hastaların yaşlarına, mutasyonlarına ve kolşisin kullanma/doz durumlarına göre COVID-19 test sonuçlarının dağılımı yer almaktadır.

Tabloda COVID-19 test sonuçları durumu ile belirlenmiş değişkenler arasındaki iki değişkenli ki-kare analiz sonuçları da yer almaktadır. 18-80 yaş aralığındaki hastalar 9 yaş grubuna ayrılmıştır. Bu yaş grupları COVID-19 test sonucuna göre değerlendirildiğinde COVID-19 pozitifliğinin en yüksek 42-47 yaş grubunda ve en düşük 18-23 yaş grubunda olduğu gözlenmiştir ($\chi^2 = 16,24$; $p < ,05$).

Cinsiyete göre COVID-19 test sonuçlarının dağılımı dikkate alındığında COVID-19 testi “Pozitif” çıkanlarda erkek/kadın oranının 88/65, “Negatif” çıkanlarda ise 109/99 olduğu saptanmıştır. Buna göre COVID-19 pozitifliği kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. ($\chi^2 = 3,48$; $p = ,06$).

COVID-19 test sonucu “Pozitif” çıkan hastaların 108’inin evli, 7’sinin bekar ve 6’sının boşanmış/dul olduğu saptanırken; test sonucu “Negatif” olanların 121’inin evli,

80'inin bekar, 6'sının boşanmış/dul olduğu belirlenmiştir. Evlilerde COVID-19 test pozitifliğinin bekarlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($\chi^2= 7,97$; $p=,019$).

Hastaların ikametgahları değerlendirildiğinde COVID-19 test sonucu "Pozitif" çıkanlarda Konya merkez/Konya ilçeleri/Konya dışı iller oranı 119/31/3, testi "Negatif" çıkanlarda ise 174/27/7 olarak bulunmuştur. İkametgahları açısından test sonucu "Pozitif" çıkanlarla "Negatif" çıkanlar arasında bir farklılık olmadığı görülmüştür ($\chi^2= 3,91$; $p=,141$).

Hastaların kan grubu verileri dikkate alındığında COVID-19 test sonucu "Negatif" olanların kan grupları bakımından 26'sının A Rh⁺, 8'inin B Rh⁺ 22'sinin 0 Rh⁺ 7'sinin AB Rh⁺ 5'inin A Rh⁻ 3'ünün B Rh⁻ 3'ünün 0 Rh⁻ ve 1'inin AB Rh⁻; "Pozitif" olanların 16'sının A Rh⁺, 4'ünün B Rh⁺, 15'inin 0 Rh⁺, 5'inin AB Rh⁺, 3'ünün A Rh⁻, 2'sinin 0 Rh⁻ kan gruplarına sahip olduğu belirlenmiştir. Kan gruplarının dağılımına göre de test sonucu "Pozitif" çıkan hastalar ile "Negatif" çıkan hastalar arasında bir farklılık gözlenmemiştir ($\chi^2= 2,74$; $p= ,091$).

Tablo 2'de AAA hastalarında saptanan mutasyonların COVID-19 test sonucuna göre dağılımları da yer almaktadır. Bu mutasyonlardan 5'i (E148Q, R202Q, M694I, M694V ve M680I) hem homozigot hem de heterozigot olarak hastalarda saptanırken, kalan 5 mutasyon sadece heterozigot olarak tespit edilmiş ve bu mutasyonlar açısından homozigot olan hastalara rastlanılmamıştır. Sadece heterozigotluğun saptandığı mutasyonlar X² analizine alınamamıştır. Hem homozigot hem de heterozigot olarak saptanan mutasyonların COVID-19 testi sonucuna göre değerlendirildiğinde bu mutasyonların hiçbirisi bakımından sonucu "Pozitif" olan hastalar ile sonucu "Negatif" olan hastalar arasında farklılık bulunamamıştır (E148Q, R202Q, M694I, M694V ve M680I mutasyonları için sırasıyla X² değerleri 0,014; 1,51; 0,44; 0,001 ve 0,07) ($p>,05$).

Hastaların Kolşisin kullanma/doz durumlarına göre de COVID-19 test sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre testi "Pozitif" olanlardan 99 hastanın ilacı hiç kullanmadığı, 1 hastanın 1x1, 17 hastanın 2x2, 31 hastanın 3x1 ve 5 hastanın da 4x1 şeklinde kullandığı görülmüştür. Test sonucu "Negatif" olanlarda ise 119 hastanın hiç kullanmadığı, 30 hastanın 2x1, 47 hastanın 3x1 ve 12 hastanın 4x1 şeklinde kullandığı tespit edilmiştir. Kolşisin kullanma/doz durumlarına göre testi "Pozitif" olan hastalar ile testi "Negatif" olan hastalar arasında bir farklılık saptanmamıştır ($X^2=4,21$ ve $p=,38$).

Tablo 3. Mutasyon saptanmamış hasta grubunda yaşa, cinsiyete, medeni duruma, ikametgahlarına ve kan gruplarına göre COVID-19 test sonuçlarının dağılımı

		COVID-19 Test Sonucu		χ^2	p
		Negatif	Pozitif		
Yaş	18-23 yaş	51	31	19,50	,012
	24-29 yaş	17	22		
	30-35 yaş	15	26		
	36-41 yaş	20	27		
	42-47 yaş	14	14		
	48-53 yaş	15	13		
	54-59 yaş	2	8		
	60-65 yaş	2	7		
	66 yaş ve üstü	1	7		
Cinsiyet	Kadın	82	105	1,96	,16
	Erkek	55	50		
Medeni Durum	Evli	76	101	3,29	,19
	Bekar	55	49		
	Boşanmış/Dul	6	4		
İkametgah	Konya Merkez	113	135	1,28	,53
	Konya İlçeleri	21	18		
	Konya Dışı İller	3	2		
Kan Grupları	A Rh+	18	24	2,14	,91
	B Rh+	8	9		
	0 Rh+	11	14		
	AB Rh+	3	5		
	A Rh-	3	2		
	B Rh-	0	0		
	O Rh-	1	2		
	AB Rh-	1	0		

Tablo 3’de mutasyon saptanmamış hastaların COVID-19 test sonuçları durumu ile belirlenmiş değişkenler arasındaki iki değişkenli ki-kare analiz sonuçları yer almaktadır. Yaş grupları COVID-19 test sonucuna göre değerlendirildiğinde COVID-19 pozitifliğinin en yüksek 66 yaş üzeri grubunda ve en düşük 18-23 yaş grubunda olduğu gözlenmiştir ($\chi^2 = 19,54$; $p < ,012$).

Cinsiyete göre COVID-19 test sonucu sonuçlarının dağılımı dikkate alındığında COVID-19 testi “Pozitif” çıkanlarda erkek/kadın oranının 50/105, “Negatif” çıkanlarda ise

55/82 olduğu saptanmıştır. Buna göre cinsiyet bakımından test sonucu “Pozitif” olanlar ile test sonucu “Negatif” olanlar arasında bir fark bulunamamıştır ($\chi^2= 1,96$; $p=,16$).

COVID-19 test sonucu “Pozitif” çıkan hastaların 101’inin evli, 49’unun bekar ve 4’ünün boşanmış/dul olduğu saptanırken; test sonucu “Negatif” olanların 76’sının evli, 55’inin bekar, 6’sının boşanmış/dul olduğu belirlenmiştir. Medeni durum bakımından test sonucu “Pozitif” çıkanlar ile sonucu “Negatif” çıkanlar arasında bir farklılık gözlenmemiştir ($\chi^2= 3,29$; $p= ,19$).

Hastaların ikametgahları değerlendirildiğinde COVID-19 test sonucu “Pozitif” çıkanlarda Konya merkez/Konya ilçeleri/Konya dışı iller oranı 135/18/2, testi “Negatif” çıkanlarda ise 113/21/2 olarak bulunmuştur. İkametgahları açısından test sonucu “Pozitif” çıkanlarla “Negatif” çıkanlar arasında bir farklılık olmadığı görülmüştür ($\chi^2= 1,28$; $p=,53$).

Hastaların kan grubu verileri dikkate alındığında COVID-19 test sonucu “Negatif” olanların kan grupları bakımından 18’inin A Rh⁺, 8’inin B Rh⁺, 11’inin 0 Rh⁺ 3’ünün AB Rh⁺, 3’ünün A Rh⁻, 1’inin 0 Rh⁻ ve 1’inin AB Rh⁻; “Pozitif” olanların 24’ünün A Rh⁺, 9’unun B Rh⁺, 14’ünün 0 Rh⁺, 5’inin AB Rh⁺, 2’sinin A Rh⁻, 2’sinin 0 Rh⁻ kan gruplarına sahip olduğu belirlenmiştir. Kan gruplarının dağılımına göre de test sonucu “Pozitif” çıkan hastalar ile “Negatif” çıkan hastalar arasında bir farklılık belirlenmemiştir ($\chi^2= 2,14$; $p= ,91$).

Tablo 4. COVID-19 test sonuçları ile, Kolşisin kullanımı/dozu ve MEFV mutasyonları arasındaki ilişki.

	β	Hata	OR	P	
Yaş	18-23 yaş				
	24-29 yaş	-1,001	,584	,367	,08
	30-35 yaş	-,234	,575	,791	,68
	36-41 yaş	,134	,572	1,143	,81
	42-47 yaş	,062	,583	1,063	,91
	48-53 yaş	,391	,610	1,479	,52
	54-59 yaş	-,154	,680	,857	,82
	60-65 yaş	-,560	,802	,571	,48
	66 yaş ve üstü	-,049	,797	,952	,95
E148Q	,148	1,247	1,16	,90	
R202Q	-1,123	,953	,325	,24	
M694I	20,51	40192,97	,807737429	1,0	
M694V	-,018	,555	,982	,97	
M680I	,159	,586	,853	,78	

V726A		-,312	,106	,732	,003
R761H		-,312	,106	,732	,003
P369S		-,312	,106	,732	,003
K695R					
A744S		-,312	,106	,732	,003
Kolşisin	1*1				,88
	2*1	22,07	40192,97	,3877139675	1,0
	3*1	,31	,61	1,36	,61
	4*1	,46	,58	1,58	,42

OR: Odds Ratio

Tablo 4’de COVID-19 pozitifliği ile, MEFV mutasyonları ve Kolşisin kullanma/doz durumları arasındaki ikili lojistik regresyon analiz sonuçları verilmiştir. E148Q, R202Q, M694I, M694V, M680I, V726A, R761H, P369S ve A744S mutasyonları için OR değerleri sırasıyla 1,16; 0,325; 0,808; 0,982; 0,853; 0,732; 0,732; 0,732 ve 0,732 olarak bulunmuştur. Bütün mutasyonlar için $p > 0,05$ ’dir. Bireylerin Kolşisin kullanma/doz ile COVID-19 test sonucu ilişkisi değerlendirildiğinde dozlar ile COVID-19 sonucu arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır.



5. TARTIŞMA

AAA, monogenik otoinflamatuvar hastalığın en yaygın biçimini temsil eder (Ozen & Bilginer, 2014). 1-3 gün süren tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan, inflamatuvar ataklar ile karakterizedir. AAA, birincil olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücrelerinde eksprese edilen 781 aminoasit uzunluğunda bir protein olan Pysin'i kodlayan kromozom 16'da bulunan MEFV genindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlarından kaynaklanır. Ayrıca, zararlı hücre hareketlere (örn. enfeksiyon) yanıt olarak çeşitli inflamatuvar yolların aktivasyonuna aracılık eden ve IL-1 β ve IL-18'in olgunlaşmasını sağlayan, inflamatom olarak adlandırılan bir sitozolik hücresel multiprotein kompleksinin negatif düzenleyicisi olarak hizmet eder. Buna göre, düzensiz inflamasyon aktivitesi, proinflamatuvar bir durumla sonuçlanır ve bu durum otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Schnappauf vd., 2019). AAA'da eklenen Pysin aktivitesi, sınırsız bir inflamasyon aktivasyonuna yol açar, böylece hiperinflamatuvar bir durum gelişmiş olur (Heilig & Broz, 2018; Schnappauf vd., 2019). MEFV'de açıklanan farklı mutasyonlar arasında en yaygın olanı, hastaların %20-65'inde mevcut olduğu gösterilen M694V'dir. Önemli olarak, M694V homozigotları, diğer mutasyonlara sahip hastalara kıyasla, sık ataklar ve atakları önlemek için daha yüksek kolşisin dozlarına duyulan ihtiyaç dahil olmak üzere hastalığın daha şiddetli bir formundan muzdariptir (The International FMF Consortium, 1997). AAA için tanı kriterlerini karşılayan bireylerin yaklaşık %10-20'sinde MEFV geninde tanımlanmış mutasyon yoktur (Ben-Zvi vd., 2015). Hala AAA tedavisinin temel dayanağını temsil eden kolşisinin, hastaların %60-65'inde AAA ataklarını önlediği ve hastaların ek olarak %30-35'inde kısmi remisyona sonuçlandığı gösterilmiştir (Kallinich vd., 2007). Ayrıca kolşisin, AAA'nın en önemli komplikasyonu olan uzun vadeli sekonder amiloidoz riskini ortadan kaldırılabılır (Türkmen vd., 2008).

Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs 2'nin (SARS-CoV 2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, Aralık 2019'dan bu yana önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir. Hastalığın seyri heterojendir. Çoğu hasta hafif derecede acı çekse de, hastaların önemli bir kısmında akut solunum sıkıntısı sendromu, çoklu organ yetmezliği ve çeşitli sitokin ve kemokinlerin aşırı salınımı, dengesizlik ile karakterize olan "sitokin fırtınası" adı verilen hiperimmün bir durum gibi ölümcül komplikasyonlar da gelişmiştir (Fajgenbaum & June, 2020; Tufan vd., 2020). Bu durumun gerçek nedeni henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak hipotetik olarak hiperreaktif bir bağışıklık sisteminin, gecikmiş viral klirensle bağlı uzun süreli inflamatuvar yanıt veya immün

düzensizliğin altta yatan nedenler olabileceği düşünülmektedir (Fajgenbaum & June, 2020). İnflamasyonların viral proteinler tarafından aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınması, viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklığın doğal bir tepkisidir, ancak düzensiz bir inflamasyon aktivitesi, anormal bir inflamasyon tepkisine de neden olabilir. Benzer şekilde, Pysin proteinini kodlayan MEFV genindeki fonksiyon kazandırıcı mutasyonlara bağlı kalıtsal bir bağışıklık bozukluğu olan AAA'da, hiperaktif bir Pysin inflamasyonunun, COVID-19 ile ilişkili sitokinlere benzer şekilde ateşli inflamatuvar ataklara yol açtığı görülmüştür (Stella vd., 2020; Tufan vd., 2020). Aşırı duyarlı bir doğuştan gelen bağışıklık sistemi, COVID-19'da sitokin fırtınası ve ciddi semptomlar geliştirerek duyarlılığı artırabilir. Öte yandan MEFV mutasyonlarının varlığının bazı enfeksiyonlara karşı avantajlı olduğu ileri sürülmüştür (Batu & Özen, 2020). Bu nedenle, AAA hastalarının hiperaktif doğuştan gelen bağışıklığının COVID-19'a karşı koruma sağlayıp sağlamadığı veya daha şiddetli bir hastalık seyrine yol açıp açmadığı merak uyandırmaktadır.

Stella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalardaki M680I ve M694V/I allellerinin V726A ve R761H'den (en azından AAA'da) farklı olmayan bir hiperinflamatuvar yanıtı tetiklediği göz önüne alındığında, viral enfeksiyonun karşılaştırılabilir bir zayıflamayı garanti edebilecekleri varsayılabilir. Bu durumda M680I ve M694V/I mutasyonları ile ilişkili olarak artan AAA şiddetinden kaynaklanacaktır ve buna bağlı olarak yüksek inflamasyon seviyesinin, dengeyi COVID-19'da aşırı inflamasyona doğru hareket ettirebileceği veya V726A, R761H'ye kıyasla COVID-19'da daha da iyileştirilmiş bir immünomodülasyona neden olabileceği düşünülmüştür(Stella vd., 2020).

Ayrıca farklı patojenler, ilgili konak türlerinde ve popülasyonlarında farklı MEFV varyantlarını seçmiş olabilir. Böylece, koronavirüslerden farklı bir patojen (yani *Yersinia pestis*), insanlarda M680I, M694V/I mutasyonlarını seçmiş olabilirken, yarasalarda seçmemiş olabilir. Gerçekten de, bu hipotezi doğrulayan ve bu çalışmanın sunulmasından kısa bir süre sonra, bu MEFV varyantlarını *Yersinia pestis*'e dirençle ilişkilendiren genetik ve deneysel kanıtlar bildirilmiştir (Heilig & Broz, 2018; Schnappauf vd., 2019).

Van Gorp ve ark yaptığı çalışmada ise mevcut bir konsensüse göre nötr polimorfizmler olarak kabul edilen E148Q ve R202Q MEFV varyantları, normal kontrollere benzer şekilde kolşisin uygulamasına yanıt göstermiştir (Van Gorp vd., 2020).

Salehzadeh ve arkadaşlarının (Salehzadeh vd., 2020) yaptığı bir çalışmada bölgedeki normal popülasyona kıyasla COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda MEFV gen mutasyonu taşıma oranı insidansının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. MEFV gen mutasyonlarının bulaşıcı hastalıklara veya diğer çevresel faktörlere karşı koruyucu rolü olduğu fikri, yüzyıllar boyunca yüksek MEFV gen mutasyonlarının korunmuş statüsü nedeniyle daha öncede merak edilen bir konu olmuştur. Örneğin heterozigot taşıyıcıların tüberküloz ve Bruselloza'ya karşı direncinin daha yüksek olabileceği ileri sürülmüştür (Ozen vd., 2002; Ross, 2007).

Ancak yeterli çalışma yapılmadığı için bu hipotezler kanıtlanamamıştır. COVID-19'a maruz kalan birçok kişi, herhangi bir semptom göstermeden virüsü temizler. Bu gerçek, bağışıklık sisteminin virüsü yenme yeteneğine sahip olabileceğini düşündürmektedir (Golonka vd., 2020). Bu yetenek tüm bağışıklık sistemlerini içermekle birlikte, doğuştan gelen bağışıklığın, enflamasyonun potansiyel bir parçası olarak COVID-19 bağışıklık patogeneğinde ve sitokin fırtınasında vurgulanmıştır (Salehzadeh vd., 2020).

Pyrinapoptotik ve inflamatuvar sinyal yollarında anahtar rol oynar. Pyrin, hem proinflamatuvar işlevi görürken, hemde kaspaz-1 ve IL-1 β aktivasyonunu modüle eder (Hesker vd., 2012; Seshadri vd., 2007; J.-W. Yu vd., 2007; J. W. Yu vd., 2006). Deneye bağlı olarak Pyrin için bir pro-inflamatuvar işlevin yanı sıra anti-inflamatuvar işlevlerine işaret eden birkaç kanıt vardır. Örneğin monositlerin bakteriyel lipopolisakarit (LPS), interferon- γ ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar ajanlarla uyarılması, MEFV ekspresyonunu indükleyerek inflamatuvar sinyal kaskadlarında rol oynadığını düşünmektedir (Centola vd., 2000). IL-1 β 'yi indüklemedeki rolü nedeniyle, MEFV gen mutasyonları yoluyla Pyrin fonksiyonundaki değişiklik, viral enfeksiyonlara, özellikle COVID-19 enfeksiyonuna olan klinik yanıtı etkileyebilir. Bu hipotez, NLRP3'ün pro-IL-1 β 'den IL-1 β oluşumundaki rolü göz önüne alındığında, kolşisin tarafından seçici olmayan NLRP3 inhibisyonunun COVID-19 enfeksiyonunun klinik sunumunu artırabileceğini öne süren klinik araştırmalardaki son bulgulara bakıldığında güçlenmektedir (Deftereos, Siasos, vd., 2020).

Salehzadeh ve arkadaşlarının (Salehzadeh vd., 2020) yaptığı çalışmada ilginç bir şekilde, hastanede yatan COVID-19 ile enfekte hastalardan oluşan örneklerinde, mutant MEFV allel frekansı, homozigot ve bileşik heterozigot form ve %12 taşıyıcılık oranı olmadan sadece %6 olarak görülmüştür. Bu prevalansın, bölgenin normal popülasyonundan önemli ölçüde düşük görünmesi, MEFV gen mutasyonlarının COVID-19 enfeksiyonunda olası bir

koruyucu rolü olduğunu düşündürmüştür. Koruyucu rolü olduğu fikri sadece bu çalışma ile değil, aynı zamanda bölgedeki diğer raporlarla da ortaya atılmıştır (Kavukçu & Soylu, 2020).

Yine aynı çalışmada (Salehzadeh vd., 2020) ilginç bir şekilde, MEFV geninin mutant varyantına sahip hastaların hiçbirinin COVID-19 enfeksiyonu seyirinde ölmediği gözlemlenmiştir. Çalışma küçük örneklem nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu fark klinik olarak anlam ifade etmekte ve daha büyük örneklem büyüklüğü ile daha fazla çalışma gerektirdiği düşüncesini doğurmaktadır (Salehzadeh vd., 2020).

Haslak ve arkadaşlarının (Haslak vd., 2020) yaptığı bir diğer çalışmada biyolojik ilaç (kolşisin, canakinumab, etanersept, anakinra, adalimumab, tocilizumab) kullanan hastalarda COVID-19 için hastalarda semptomvarlığı ve pozitif polimeraz zincir reaksiyonu testi tespit edilmediği düşüncesine varılmıştır. Bu düşüncenin ortaya çıkma sebebi ise, AIDS'li hastalar üzerinde yapılan çalışma sonucunda AIDS'li pediatrik hastaların, biyolojik tedavi ve/veya kolşisin alanlar, ne enfekte olma ne de ciddi hastalık seyri açısından yüksek risk altında olmayabilecekleri sonucuna varılmış olması olmuştur.

Öte yandan, MEFV (AAA ile ilişkili bir gen) mutasyonuna sahip kişilerin (taşıyıcı veya hasta) oldukça bulaşıcı bir hastalığa karşı avantajlı bir durumda olabileceği öne sürülmüştür (Batu & Özen, 2020; Haslak vd., 2020). Kolşisin şu anda COVID-19 tedavisinde kullanılan endikasyon dışı ilaçlardan biridir (Bilbul vd., 2020). Kolşisin AAA tedavisinde 1972'den beri kullanılmakta olup, hastalık alevlenmelerini azaltmada ve amiloidoz gibi önemli komplikasyonları önlemede oldukça etkili olduğu düşünülmektedir (La Regina vd., 2013). Çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda kolşisinin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Gasparyan vd., 2015). COVID-19 hastalarında kolşisin ve hiperinflamatuvar durumun etki mekanizmasına dayanarak, birkaç raporda kolşisinin COVID-19 tedavisinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür (Parra-Medina vd., 2020; Piantoni, Colombo, vd., 2020; Piantoni, Patroni, vd., 2020). Gandolfini ve arkadaşları (Gandolfini vd., 2020) kolşisin kullanan COVID-19 hastalarında klinik iyileşme kaydetmişlerdir. COVID-19 vakası olarak bildirilen AAA'lı 36 yaşındaki bir erkeğin, hipertansiyon ve obezite şeklindeki komorbid hastalıklarına rağmen tamamen iyileştiği görülmüştür. Kolşisinin bir NLRP3 inflamatuvar inhibitörü olarak hareket ederek COVID-19 üzerinde koruyucu bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür (Kobak, 2021). Ayrıca, yakın zamanda yayınlanan bir randomize klinik çalışma, kolşisinin COVID-19'da yararlı bir tedavi seçeneği olduğu fikrini desteklemektedir (Deftereos, Giannopoulos, vd., 2020). Haslak ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada kolşisin tedavisi alan 376 hastadan sadece 6 COVID-19 hastasının tamamının tamamen iyileştiği görüşmüştür. Biyolojik tedavilerin ve kolşisinin COVID-19 üzerinde koruyucu rolü olduğunu öne süren yakın zamanda yayınlanmış bazı veriler vardır. Ayrıca bu durum, AAA gibi otoinflamatuar bir hastalığın, olası COVID-19 hastalarını kötü prognozdan koruduğu düşüncesini desteklemektedir (Haslak vd., 2020).

AAA atakları COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası ile benzerlikler paylaştığından, AAA hastalarında COVID-19'un seyri ilgi konusudur (Fajgenbaum & June, 2020). Arızalı infammazomları olan AAA hastalarının zaten hiperreaktif olan doğuştan gelen bağışıklığının, COVID-19'da hiperinflamatuar cevaba duyarlılığı artırabileceği tahmin edilebilir. Nispeten çok sayıda AAA hastasını içeren bir çalışmada, Bourguiba ve arkadaşlarının (Bourguiba vd., 2021), 342 AAA hastasından oluşan bir kohort ile yaptıkları çalışmada SARS-CoV 2 ile enfekte olmuş 27 hasta içerisinde 7 hastanın hastaneye yattığı, 2 hastasında öldüğü bildirilmiştir, bu da genel popülasyonla benzer bir hastalık seyri olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde, Fransa'da çeşitli romatizmal durumlarda COVID-19 sağkalımının değerlendirildiği büyük bir çalışmada, 15 periyodik ateşli hastadan ikisinde, diğer romatizmal durumlara kıyasla ölüm riskinde önemli bir artış olmadığı rapor edilmiştir. Ancak yazarlar, hasta sayısının çok az olması nedeniyle otoinflamatuar hastalıkların sonuçlarının dikkatli yorumlanmasını önermişlerdir (FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors, 2021). Güven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 34 hastada %23,9 hastaneye yatış ve %2,9 ölüm oranı gözlemlenmiştir (Güven vd., 2021).

Mevcut çalışma 11 Mart 2020 - 1 Ekim 2021 tarihleri arasında kapsayan taramayla saptanmış ve mutasyon analizi sonucu AAA tanısı konmuş 697 hasta arasından COVID-19 şüphesi ile nazofaringeal sürüntüden test vermiş 361 hasta ile AAA ön tanısı ile gelen ancak mutasyon saptanmamış COVID-19 şüphesi ile nazofaringeal sürüntüden test vermiş 292 bireyi kapsamaktadır. Elde edilen sonuçlar MEFV varyantlarının COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma ve COVID-19 testinin pozitif çıkması üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir ($p < .05$).

Yapılan ki kare analizleri sonucunda AAA hastalarında medeni durum ($\chi^2=7,97$; $p < 0,05$) ve yaşın ($\chi^2=19,50$; $p < 0,05$) COVID-19 testi ile aralarında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.

COVID-19 test sonucunun NEGATİF çıkması ile değerlendirilen on MEFV mutasyonları (E148Q, R202Q, M694I, M694V, M680I, V726A, R761H, P369S, K695R, A744S) arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Kontrol grubu bireyler ile COVID-19 test sonuçları arasında yapılan ki-kare analizinde de anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

Yüzdeler üzerinden yorum yapıldığında ise kontrol grubu bireylerinde pozitif çıkma oranı %53,08 iken, AAA hastalarında COVID-19 testi pozitif çıkma oranı %42,38'dir. Bu oranlara bakıldığında AAA hastalarının kontrol grubu bireylere göre COVID-19 testinin negatif çıkma oranının daha yüksek olduğunu görmüş olduk.

Hastalar arasında V726A, R761H, P369S ve A744S varyantlarına sahip olanların kalıtım modellerinde homozigot kalıtım bulunmadığı için ikili lojistik regresyon analizinde COVID-19 test sonucu tahmini yapılmasının etkili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Sonuçlarının bu şekilde çıkmasının sebebi bu mutasyonlarda homozigot hasta verisi olmamasından kaynaklanmaktadır.

Kolşisinin COVID-19'a karşı koruyucu olup-olmadığı değerlendirmek üzere ilacı kullanmayan hastalar, düşük doz kullanan hastalar ve yüksek doz kullanan hastalar arasındaki karşılaştırmalarda kolşisin kullanımı bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sonuçlar, yüksek doz (4x1) kullanımında bile kolşisinin COVID-19 enfeksiyonuna karşı koruyucu olmadığını ya da COVID-19 testinin pozitifliğini engelleyici bir rol oynamadığını göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

- 1- COVID-19 şüphesiyle nazofaringeal sürüntüden test vermiş, MEFV geninde en az bir allelde mutasyon mevcut olan 361 AAA hastası ve AAA şikayeti ile başvuru yapmış MEFV geninde mutasyon bulunmayan 292 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.
- 2- AAA hastalarından 82 hastada E148Q, 66 hastada R202Q, 4 hastada M694I, 151 hastada M694V, 96 hastada M680I, 54 hastada V729A, 7 hastada R761H, 22 hastada P369S, 3 hastada K695R, 8 hastada A744S mutasyonları tespit edilmiştir. En çok saptanan mutasyon M694V iken, en az saptanan mutasyon K694R'dir.
- 3- COVID-19 nazofaringeal sürüntüden test veren AAA hastalarından 208'inin test sonucunun NEGATİF, 153'nün test sonucunun POZİTİF olduğu görülmekte iken kontrol grubundan 137'sinin NEGATİF, 155'inin POZİTİF olduğu görülmektedir.
- 4- Mutasyonlu AAA hastalarının yaş ortalamaları $35,52 \pm 13,25$, kontrol grubunun yaş ortalaması $34,78 \pm 13,25$ 'dir.
- 5- MEFV mutasyonu mevcut hastaların 187'si kadın, 174'ü erkek, 293'ü Konya merkezde, 58'i Konya ilçelerinde, 10'u Konya dışı illerde ikamet etmektedir. Kan gruplarından en çok A Rh⁺ kan grubu görülmektedir (A Rh⁺ = 42 , B Rh⁺ = 12 AB Rh⁺ =12, 0 Rh⁺=37, A Rh⁻ =8, BRh⁻=3, ABRh⁻ =1, 0Rh⁻ =5). Sigara içmeyen birey sayısı 107, içen 26 hastadır. Medeni durumlarında hastaların 229'u evli, 117'si bekar, 12'si de boşanmış/dul hastalardır.
- 6- MEFV mutasyonu mevcut olmayan kontrol grubunun 187'si kadın, 105'i erkek, 248'i Konya merkezde, 39'u Konya ilçelerinde, 5'i Konya dışı illerde ikamet etmektedir. Kan gruplarından en çok A Rh⁺ kan grubu görülmektedir (A Rh⁺ = 42, B Rh⁺ = 17 AB Rh⁺ = 8, 0 Rh⁺= 25, A Rh⁻ = 5, BRh⁻= 0, ABRh⁻ = 1, 0Rh⁻ =3). Sigara içmeyen birey sayısı 109, içen 27 ve bırakmış 1 birey mevcuttur. Medeni durumlarında hastaların 177'si evli, 104'ü bekar, 10'u de boşanmış/dul hastalardır.
- 7- Yapılan ki kare analizleri sonucunda AAA hastalarında medeni durum ve yaş kriterlerinin COVID-19 testi ile arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür Evli olanlarda ve 42-47 yaş aralığında COVID-19 pozitifliği yüksektir (p<0,05).
- 8- COVID-19 test sonucu ile değerlendirilen AAA mutasyonları (E148Q, R202Q, M694I, M694V, M680I, V726A, R761H, P369S, K695R, A744S) arasında herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiştir.

- 9- Hastalar arasında V726A, R761H, P369S ve A744S varyantlarına sahip bireylerin kalıtım modellerinde homozigot kalıtım bulunmadığı için ikili lojistik regresyon analizinde COVID-19 test sonucu tahmini yapılmasının etkili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

6.2. Öneriler

Hastaların özellikle COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili detaylı verilerine ve klinik bilgilerine ulaşılammış, komorbid hastalık varlığı saptanamamış ve hastaların akciğer tutulumları sağlıklı teyit edilememiştir. Hasta sayısının sınırlı olmasına paralel olarak mutasyonlar bakımından homozigot olan bireylerin sayısı da istatistiksel değerlendirme için düşük kalmıştır. V726A, R761H, P369S, K695R ve A744S mutasyonlarında homozigot bireylere rastlanamamış ve bu mutasyonlar ile COVID-19 arasındaki ilişki tam olarak değerlendirilememiştir. Bu sınırlamalar da gözönünde bulundurularak,

- 1- Çalışmamızda COVID-19 testi pozitif çıkan AAA hastaları arasında yoğun bakıma alınan, entübe olan ya da hayatını kaybedenlere dair bir bilgiye rastlanmamış olması, AAA özelliklerinin COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili olmadığını, hatta hafif hastalık seyri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- 2- Bununla birlikte bu ilişkide MEFV gen mutasyonlarının rolünü belirlemek için konuyla ilgili daha büyük hasta popülasyonunda daha detaylı ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Abraham, E. (2003). Neutrophils and acute lung injury. *Critical Care Medicine*, 31(Supplement), S195–S199. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000057843.47705.E8>
- Abuhandan, M., Kaya, C., & Güzelçiçek, A. (2015). Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi*, 42(1). <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2015.01.0531>
- Accetturo, M., D'Uggento, A. M., Portincasa, P., & Stella, A. (2020). Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 59(4), 754–761. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez332>
- Adresi, Y., Özgür, ., Üniversitesi, K. İ., Fakültesi, C. T., Sağlığı, Ç., Dalı, H. A., Kasapçopur, Ö., & Arısoy, N. (2006). Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 41(1), 9–17. <https://dergipark.org.tr/pub/tpedar/issue/13206/159537>
- Akar, N., Misiroglu, M., Yalcinkaya, F., Akar, E., Cakar, N., Tamer, N., Akcokus, M., Tastan, H., & Matzner, Y. (2000). MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Human Mutation*, 15(1), 118–119. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200001\)15:1<118::AID-HUMU29>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<118::AID-HUMU29>3.0.CO;2-5)
- Albayrak, O., & Çürük, M. A. (2009). *Ailesel Akdeniz Ateşi*.
- Apostolidou, E., Skendros, P., Kambas, K., Mitroulis, I., Konstantinidis, T., Chrysanthopoulou, A., Nakos, K., Tsironidou, V., Koffa, M., Boumpas, D. T., & Ritis, K. (2016). Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 269–277. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205958>
- Bakkaloglu, A. (2003). Familial Mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 18(9), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1185-2>
- Batu, E. D., & Özen, S. (2020). Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatology International*, 40(8), 1193–1213. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04612-6>
- Bayram, M. T., Çankaya, T., Bora, E., Kavukçu, S., Ülgenalp, A., Soylu, A., & Türkmen, M. (2015). Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 35(8), 1393–1398. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3227-z>
- Ben-Chetrit, E., & Levy, M. (1998a). Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Medical Hypotheses*, 51(5), 377–380. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90031-7](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90031-7)
- Ben-Chetrit, E., & Levy, M. (1998b). Familial Mediterranean fever. *The Lancet*, 351(9103), 659–664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09408-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09408-7)
- Ben-Chetrit, E., & Touitou, I. (2009). Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis & Rheumatism*, 61(10), 1447–1453. <https://doi.org/10.1002/art.24458>
- Ben-Chetrit, E., & Yazici, H. (2019). Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clinical and experimental rheumatology*, 37 Suppl 121(6), 18–22.
- Ben-Zvi, I., Brandt, B., Berkun, Y., Lidar, M., & Livneh, A. (2012). The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*, 491(2), 260–263. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.005>
- Ben-Zvi, I., Herskovizh, C., Kukuy, O., Kassel, Y., Grossman, C., & Livneh, A. (2015). Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0252-7>
- Ben-Zvi, I., Krichely-Vachdi, T., Feld, O., Lidar, M., Kivity, S., & Livneh, A. (2014). Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease—a case control study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-3>
- Berkun, Y., & Eisenstein, E. M. (2014). Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 388–390. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.045>
- Bilbul, M., Papparone, P., Kim, A. M., Mutalik, S., & Ernst, C. L. (2020). Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*, 61(5), 411–427. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006>

- Bitar, E., Rizk, A., Nasr, W., Gédéon, E. M., & Tabbara, W. (1985). [Familial paroxysmal polyserositis. Previously unpublished peritoneal complications. A case]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, *14*(10), 586–588.
- Booth, D. R. (2001). Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM*, *94*(10), 527–531. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.10.527>
- Bourguiba, R., Delplanque, M., Vinit, C., Ackermann, F., Savey, L., Grateau, G., Hentgen, V., & Georgin-lavialle, S. (2021). Clinical course of COVID-19 in a cohort of 342 familial Mediterranean fever patients with a long-term treatment by colchicine in a French endemic area. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *80*(4), 539–540. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218707>
- Brik, R., Shinawi, M., Kasinetz, L., & Gershoni-Baruch, R. (2001). The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *44*(6), 1416–1419.
- Broz, P., Pelegrín, P., & Shao, F. (2019). The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nature Reviews Immunology* *2019* *20*:3, *20*(3), 143–157. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0228-2>
- Cao, Y., Li, L., Feng, Z., Wan, S., Huang, P., Sun, X., Wen, F., Huang, X., Ning, G., & Wang, W. (2020). Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*, *6*(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
- Cazeneuve, C., Sarkisian, T., Pêcheux, C., Dervichian, M., Nédelec, B., Reinert, P., Ayyazyan, A., Kouyoumdjian, J. C., Ajrapetyan, H., Delpech, M., Goossens, M., Dodé, C., Grateau, G., & Amselem, S. (1999). MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *American journal of human genetics*, *65*(1), 88–97. <https://doi.org/10.1086/302459>
- Centola, M., Wood, G., Frucht, D. M., Galon, J., Aringer, M., Farrell, C., Kingma, D. W., Horwitz, M. E., Mansfield, E., Holland, S. M., O’Shea, J. J., Rosenberg, H. F., Malech, H. L., & Kastner, D. L. (2000). The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, *95*(10), 3223–3231.
- Cerquaglia, C., Diaco, M., Nucera, G., Regina, M., Montalto, M., & Manna, R. (2005). Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with Colchicine or Analogues: An Update. *Current Drug Target -Inflammation & Allergy*, *4*(1), 117–124. <https://doi.org/10.2174/1568010053622984>
- Chae, J. J., Cho, Y.-H., Lee, G.-S., Cheng, J., Liu, P. P., Feigenbaum, L., Katz, S. I., & Kastner, D. L. (2011). Gain-of-Function Pyrin Mutations Induce NLRP3 Protein-Independent Interleukin-1 β Activation and Severe Autoinflammation in Mice. *Immunity*, *34*(5), 755–768. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.020>
- Chae, J. J., Wood, G., Masters, S. L., Richard, K., Park, G., Smith, B. J., & Kastner, D. L. (2006). The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(26), 9982–9987. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602081103>
- Chen, I.-Y., Moriyama, M., Chang, M.-F., & Ichinohe, T. (2019). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in Microbiology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, *395*(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Çobankara, V., Balkarlı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, A. A., & Veli Çobankara Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, D. A. (2011). *Ailesel Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever*.
- Crayne, C. B., Albeituni, S., Nichols, K. E., & Cron, R. Q. (2019). The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in Immunology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
- Cumhur Cure, M., Kucuk, A., & Cure, E. (2020). Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clinical Rheumatology*, *39*(7), 2101–2102. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05144-x>

- Curtin, N., Bányai, K., Thaventhiran, J., Le Quesne, J., Helyes, Z., & Bai, P. (2020). Repositioning PARP inhibitors for SARS-CoV-2 infection(COVID-19); a new multi-pronged therapy for acute respiratory distress syndrome? *British Journal of Pharmacology*, *177*(16), 3635–3645. <https://doi.org/10.1111/bph.15137>
- Danthi, P. (2016). Viruses and the Diversity of Cell Death. *Annual Review of Virology*, *3*(1), 533–553. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042435>
- Day, J. W., Fox, T. A., Halsey, R., Carpenter, B., & Kottaridis, P. D. (2020). Interleukin-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *British Journal of Haematology*, *190*(2). <https://doi.org/10.1111/bjh.16873>
- Deftereos, S. G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. A., Siasos, G. D., Giotaki, S. G., Gargalianos, P., Metallidis, S., Sianos, G., Baltagiannis, S., Panagopoulos, P., Dolianitis, K., Randou, E., Syrigos, K., Kotanidou, A., Koulouris, N. G., Milionis, H., Sipsas, N., Gogos, C., Tsoukalas, G., ... Stefanadis, C. (2020). Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*, *3*(6), e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- Deftereos, S. G., Siasos, G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. A., Angelidis, C., Giotaki, S. G., Gargalianos, P., Giamarellou, H., Gogos, C., Daikos, G., Lazanas, M., Lagiou, P., Saroglou, G., Sipsas, N., Tsiodras, S., Chatzigeorgiou, D., Moussas, N., Kotanidou, A., Koulouris, N., ... Stefanadis, C. (2020). The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic Journal of Cardiology*, *61*(1), 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.002>
- Dewalle, M., Domingo, C., Rozenbaum, M., Ben-Chétrit, E., Cattan, D., Bernot, A., Dross, C., Dupont, M., Notarnicola, C., Levy, M., Rosner, I., Demaille, J., & Touitou, I. (1998). Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of Human Genetics*, *6*(1), 95–97. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200170>
- Di Ciaula, A., Palmieri, V. O., Migliore, G., & Portincasa, P. (2020). COVID-19, internists and resilience: the north-south Italy outbreak. *European Journal of Clinical Investigation*, *50*(7). <https://doi.org/10.1111/eci.13299>
- Diaz, A., Hu, C., Kastner, D. L., Schaner, P., Reginato, A. M., Richards, N., & Gumucio, D. L. (2004). Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, *50*(11), 3679–3689. <https://doi.org/10.1002/art.20600>
- Direskeneli, H., Ozdogan, H., Korkmaz, C., Akoglu, T., & Yazici, H. (1999). Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, *26*(9), 1983–1986.
- Diri, N. (2010). *Bölgemizdeki ailevi akdeniz ateşi tanısı ile takip edilen çocuk hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi.*
- Doğan Demir, A. (2007). *Çocukluk çağı ailevi akdeniz ateşi hastalarında klinik ve epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi ve bu özelliklerle sık görülen mutasyonlar arasındaki ilişkilerin araştırılması.*
- Ehrenfeld, M., Levy, M., Eliakim, M., & Brzezinski, A. (1987). Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *94*(12), 1186–1191. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1987.tb02320.x>
- Erken, E., Gunesacar, R., & Ozer, H. T. E. (2010). Investigation of C5a receptor gene 450 C/T polymorphism in Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Molecular biology reports*, *37*(1), 273–276. <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9677-1>
- Eshed, I., Rosman, Y., Livneh, A., Kedem, R., Langevitz, P., Ben-Zvi, I., & Lidar, M. (2014). Exertional Leg Pain in Familial Mediterranean Fever: A Manifestation of an Underlying Enthesopathy and a Marker of More Severe Disease. *Arthritis & Rheumatology*, *66*(11), 3221–3226. <https://doi.org/10.1002/art.38797>
- Eshel, G. (1988). Acute Orchitis in Familial Mediterranean Fever. *Annals of Internal Medicine*, *109*(2), 164. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-2-164>
- FAI2R /SFR/SNFM/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. (2021). Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Annals of the rheumatic diseases*, *80*(4), 527–538. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218310>

- Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
- Fietta, P. (2004). Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 75(2), 92–99.
- Gafni, J., Ravid, M., & Sohar, E. (1968). The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Israel journal of medical sciences*, 4(5), 995–999.
- Gandolfini, I., Delsante, M., Fiaccadori, E., Zaza, G., Manenti, L., Degli Antoni, A., Peruzzi, L., Riella, L. V., Cravedi, P., & Maggiore, U. (2020). COVID-19 in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 20(7), 1941–1943. <https://doi.org/10.1111/ajt.15891>
- Gang, N., Drenth, J. P., Langevitz, P., Zemer, D., Brezniak, N., Pras, M., van der Meer, J. W., & Livneh, A. (1999). Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 26(4), 890–897.
- Gangemi, S., Manti, S., Procopio, V., Casciaro, M., Di Salvo, E., Cutrupi, M., Ganci, G., Salpietro, C., Chimenz, R., & Cuppari, C. (2018). Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clinical Genetics*, 94(1), 81–94. <https://doi.org/10.1111/cge.13223>
- Gasparyan, A. Y., Ayvazyan, L., Yessirkepov, M., & Kitas, G. D. (2015). Colchicine as an anti-inflammatory and cardioprotective agent. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(11), 1781–1794. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1076391>
- Gattorno, M., Hofer, M., Federici, S., Vanoni, F., Bovis, F., Aksentijevich, I., Anton, J., Arostegui, J. I., Barron, K., Ben-Cherit, E., Brogan, P. A., Cantarini, L., Ceccherini, I., De Benedetti, F., Dedeoglu, F., Demirkaya, E., Frenkel, J., Goldbach-Mansky, R., Gul, A., ... Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). (2019). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(8), 1025–1032. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048>
- Gendelman, O., Amital, H., Bragazzi, N. L., Watad, A., & Chodick, G. (2020). Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102566. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102566>
- Giancane, G., Ter Haar, N. M., Wulffraat, N., Vastert, S. J., Barron, K., Hentgen, V., Kallinich, T., Ozdogan, H., Anton, J., Brogan, P., Cantarini, L., Frenkel, J., Galeotti, C., Gattorno, M., Grateau, G., Hofer, M., Kone-Paut, I., Kuemmerle-Deschner, J., Lachmann, H. J., ... Ozen, S. (2015). Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(4), 635–641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206844>
- Gohar, F., Orak, B., Kallinich, T., Jeske, M., Lieber, M., von Bernuth, H., Giese, A., Weissbarth-Riedel, E., Haas, J.-P., Dressler, F., Holzinger, D., Lohse, P., Neudorf, U., Lainka, E., Hinze, C., Masjosthusmann, K., Kessel, C., Weinlage, T., Foell, D., & Wittkowski, H. (2016). Correlation of Secretory Activity of Neutrophils With Genotype in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Arthritis & Rheumatology*, 68(12), 3010–3022. <https://doi.org/10.1002/art.39784>
- Goldfinger, S. E. (1972). Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine*, 287(25), 1302–1302. <https://doi.org/10.1056/NEJM197212212872514>
- Goldstein, R. C., & Schwabe, A. D. (1974). Prophylactic Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever. *Annals of Internal Medicine*, 81(6), 792. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-81-6-792>
- Golonka, R. M., Saha, P., Yeoh, B. S., Chattopadhyay, S., Gewirtz, A. T., Joe, B., & Vijay-Kumar, M. (2020). Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiological genomics*, 52(5), 217–221. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00033.2020>
- González-Gay, M. A., Mayo, J., Castañeda, S., Cifrián, J. M., & Hernández-Rodríguez, J. (2020). Tocilizumab: from the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(7), 717–723. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1770222>
- Grossman, C., Kassel, Y., Livneh, A., & Ben-Zvi, I. (2019). Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *European Journal of Medical Genetics*, 62(6), 103532. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.08.013>
- Gül, A. (2014). Treatment of familial Mediterranean fever: colchicine and beyond. *The Israel Medical*

- Güleç Ceylan, G., & Tekedereli, İ. (2011). MEFV Gene Mutations in a Sample of Turkish Population: A Retrospective Study. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 31(6), 1317–1323. <https://doi.org/10.5336/medsci.2009-15868>
- Günay, N. (2008). *Ailevi Akdeniz ateşinde kardiyak fonksiyonların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi*.
- Gunesacar, R., Celik, M. M., Arica, V., Elmacioglu, S., & Ozturk, O. H. (2014). Frequency of MEFV gene mutations in Hatay province, Mediterranean region of Turkey and report of a novel missense mutation (I247V). *Gene*, 546(2), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.06.019>
- Gürbüz, Ö. (2013). *Ailevi akdeniz ateşi hastalarında karotis intima-media kalınlığı ile glutatyon-s-transferaz gen polimorfizmi arasındaki ilişki*.
- Güven, S. C., Erden, A., Karakaş, Ö., Armağan, B., Usul, E., Omma, A., & Küçükşahin, O. (2021). COVID-19 outcomes in patients with familial Mediterranean fever: a retrospective cohort study. *Rheumatology International*, 41(4), 715–719. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04812-8>
- Haghighat, M., Derakhshan, A., & Karamifar, H. (2006). In the name of God Department of. İçinde *Internal Medicine Shiraz E-Medical Journal* (C. 7, Sayı 2).
- Haslak, F., Yıldız, M., Adrovic, A., Sahin, S., Koker, O., Aliyeva, A., Barut, K., & Kasapcopur, O. (2020). Management of childhood-onset autoinflammatory diseases during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology international*, 40(9), 1423–1431. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04645-x>
- Heilig, R., & Broz, P. (2018). Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *European journal of immunology*, 48(2), 230–238. <https://doi.org/10.1002/eji.201746947>
- Hentgen, V., Grateau, G., Stankovic-Stojanovic, K., Amselem, S., & Jéru, I. (2013). Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis and rheumatism*, 65(6), 1654–1662. <https://doi.org/10.1002/art.37935>
- Hesker, P. R., Nguyen, M., Kovarova, M., Ting, J. P.-Y., & Koller, B. H. (2012). Genetic Loss of Murine Pyrin, the Familial Mediterranean Fever Protein, Increases Interleukin-1 β Levels. *PLoS ONE*, 7(11), e51105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051105>
- Hintenberger, R., Falkinger, A., Danninger, K., & Pieringer, H. (2018). Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes. *Rheumatology International*, 38(1), 37–50. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3854-7>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Holzinger, D., Foell, D., & Kessel, C. (2018). The role of S100 proteins in the pathogenesis and monitoring of autoinflammatory diseases. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0085-2>
- Jamilloux, Y., Henry, T., Belot, A., Viel, S., Fauter, M., El Jammal, T., Walzer, T., François, B., & Sève, P. (2020). Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102567. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
- Kallinich, T., Gattorno, M., Grattan, C. E., De Koning, H. D., Traidl-Hoffmann, C., Feist, E., Krause, K., Lipsker, D., Navarini, A. A., Maurer, M., Lachmann, H. J., & Simon, A. (2013). Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy*, 68(3), 285–296. <https://doi.org/10.1111/ALL.12084>
- Kallinich, T., Haffner, D., Niehues, T., Huss, K., Lainka, E., Neudorf, U., Schaefer, C., Stojanov, S., Timmann, C., Keitzer, R., Ozdogan, H., & Ozen, S. (2007). Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics*, 119(2), e474–e483. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1434>
- Karadag, O., Tufan, A., Yazisiz, V., Ureten, K., Yilmaz, S., Cinar, M., Akdogan, A., Erdem, H., Ozturk, M. A., Pay, S., & Dinc, A. (2013). The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 33(4), 893–897. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2453-x>

- Kasifoglu, T., Bilge, S. Y., Sari, I., Solmaz, D., Senel, S., Emmungil, H., Kilic, L., Oner, S. Y., Yildiz, F., Yilmaz, S., Bakirli, D. E., Tufan, M. A., Yilmaz, S., Yazisiz, V., Pehlivan, Y., Bes, C., Cetin, G. Y., Erten, S., Gonullu, E., ... Korkmaz, C. (2014). Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*, *53*(4), 741–745. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket400>
- Kavukçu, S., & Soylu, A. (2020). Could MEFV mutation carriage status have a protective role for COVID-19 pandemic? *Medical Hypotheses*, *144*, 109889. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109889>
- Kim, J. J., Kim, J.-K., Shim, S.-C., Choe, J.-Y., Kim, T.-H., Jun, J.-B., & Yoo, D.-H. (2013). MEFV gene mutations and their clinical significance in Korean patients with adult-onset Still's disease. *Clinical and experimental rheumatology*, *31*(3 Suppl 77), 60–63.
- Knieper, A.-M., Klotsche, J., Lainka, E., Berger, T., Dressler, F., Jansson, A. F., Rietschel, C., Oommen, P. T., Berendes, R., Niehues, T., Neudorf, U., Foell, D., Wittkowski, H., & Kallinich, T. (2017). Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology*, *56*(9), 1597–1606. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex222>
- Kobak, S. (2021). COVID-19 infection in a patient with FMF: does colchicine have a protective effect? *Annals of the Rheumatic Diseases*, *80*(3), e39–e39. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217882>
- Kogan, A., Shinar, Y., Lidar, M., Revivo, A., Langevitz, P., Padeh, S., Pras, M., & Livneh, A. (2001). Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *American journal of medical genetics*, *102*(3), 272–276. <https://doi.org/10.1002/AJMG.1438>
- Kone-Paut, I., Hentgen, V., Guillaume-Czitrom, S., Compeyrot-Lacassagne, S., Tran, T.-A., & Touitou, I. (2009). The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology*, *48*(7), 840–842. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep121>
- Koşan, C. (2003). *Ailevi akdeniz atesi'ne tanısal yaklaşım*.
- Kumei, S., Nozu, T., Ohira, M., Miyagishi, S., & Okumura, T. (2017). Cold Exposure Related Fever with an Mediterranean Fever (MEFV) Gene Mutation. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, *56*(16), 2233–2236. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8274-16>
- Kunt, S. Ş., Aydın, F., Çakar, N., Özdel, S., Yalçınkaya, F., & Özçakar, Z. B. (2020). The effect of genotype on musculoskeletal complaints in patients with familial Mediterranean fever. *Postgraduate Medicine*, *132*(2), 220–224. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1708147>
- Kutlay, S., Sengul, S., Keven, K., Erturk, S., & Erbay, B. (2006). Two sisters with familial Mediterranean fever: lack of correlation between genotype and phenotype? *Journal of nephrology*, *19*(1), 104–107.
- La Regina, M., Ben-Chetrit, E., Gasparyan, A. Y., Livneh, A., Ozdogan, H., & Manna, R. (2013). Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, *31*(3 Suppl 77), 41–46.
- Lachmann, H. J., Goodman, H. J. B., Gilbertson, J. A., Gallimore, J. R., Sabin, C. A., Gillmore, J. D., & Hawkins, P. N. (2007). Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, *356*(23), 2361–2371. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265>
- Lachmann, H. J., Lowe, P., Felix, S. D., Rordorf, C., Leslie, K., Madhoo, S., Wittkowski, H., Bek, S., Hartmann, N., Bosset, S., Hawkins, P. N., & Jung, T. (2009). In vivo regulation of interleukin 1 β in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *Journal of Experimental Medicine*, *206*(5), 1029–1036. <https://doi.org/10.1084/jem.20082481>
- Lachmann, H. J., Şengül, B., Yavuzşen, T. U., Booth, D. R., Booth, S. E., Bybee, A., Gallimore, J. R., Soytürk, M., Akar, S., Tunca, M., & Hawkins, P. N. (2006). Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*, *45*(6), 746–750. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEI279>
- Lamkanfi, M. (2011). Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nature Reviews Immunology*, *11*(3), 213–220. <https://doi.org/10.1038/nri2936>
- Lamkanfi, M., & Dixit, V. M. (2014). Mechanisms and Functions of Inflammasomes. *Cell*, *157*(5), 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.007>
- Langevitz, P., Zemer, D., Livneh, A., Shemer, J., & Pras, M. (1994). Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, *21*(9), 1708–1709.

- Lee, J. H., Kim, J. H., Shim, J. O., Lee, K. C., Lee, J. W., Lee, J. H., & Chae, J. J. (2016). Familial Mediterranean fever presenting as fever of unknown origin in Korea. *Korean Journal of Pediatrics*, 59(Suppl 1), S53. <https://doi.org/10.3345/KJP.2016.59.11.S53>
- Li, Y., Xu, Q., Ma, L., Wu, D., Gao, J., Chen, G., & Li, H. (2020). Systematic profiling of ACE2 expression in diverse physiological and pathological conditions for COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(16), 9478–9482. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15607>
- Lidar, M., & Livneh, A. (2007). Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *The Netherlands journal of medicine*, 65(9), 318–324.
- Lidar, M., Yaqubov, M., Zaks, N., Ben-Horin, S., Langevitz, P., & Livneh, A. (2006). The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 33(6), 1089–1092.
- Livneh, A., & Langevitz, P. (2000). Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 14(3), 477–498. <https://doi.org/10.1053/berh.2000.0089>
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Zaks, N., Kees, S., Lidar, T., Migdal, A., Padeh, S., & Pras, M. (1997). Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 40(10), 1879–1885. <https://doi.org/10.1002/art.1780401023>
- Livneh, A., Zemer, D., Langevitz, P., Laor, A., Sohar, E., & Pras, M. (1994). Colchicine treatment of aa amyloidosis of familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 37(12), 1804–1811. <https://doi.org/10.1002/art.1780371215>
- Majeed, H. A., Carroll, J. E., Khuffash, F. A., & Hijazi, Z. (1990). Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *The Journal of Pediatrics*, 116(6), 997–999. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80667-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80667-5)
- Manukyan, G., & Aminov, R. (2016). Update on Pysin Functions and Mechanisms of Familial Mediterranean Fever. *Frontiers in microbiology*, 7, 456. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00456>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. İçinde *The Lancet* (C. 395, Sayı 10229, ss. 1033–1034). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mercan, R., Turan, A., Bitik, B., Tufan, A., Haznedaroglu, S., & Goker, B. (2016). Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. *Modern Rheumatology*, 26(3), 458–459. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.882221>
- Mimouni, A., Magal, N., Stoffman, N., Shohat, T., Minasian, A., Krasnov, M., Halpern, G. J., Rotter, J. I., Fischel-Ghodsian, N., Danon, Y. L., & Shohat, M. (2000). Familial Mediterranean Fever: Effects of Genotype and Ethnicity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis. *Pediatrics*, 105(5), e70–e70. <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.e70>
- Nayimoğlu, M., Sarıfakıoğlu, B., & Ustaömer, K. (2020). The Treatment of An Unusual Manifestation of Familial Mediterranean Fever, Erysipelas-like Erythema, with Colchicum: A Case Report. *BOĞAZICI TIP DERGİSİ*. <https://doi.org/10.14744/bmj.2020.65265>
- Nerlekar, N., Beale, A., & Harper, R. W. (2014). Colchicine — a short history of an ancient drug. *Medical Journal of Australia*, 201(11), 687–688. <https://doi.org/10.5694/mja14.00846>
- Nir-Paz, R., Ben-Chetrit, E., Pikarsky, E., Hassin, D., Hasin, Y., & Chajek-Shaul, T. (2000). Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 59(10), 836–838. <https://doi.org/10.1136/ard.59.10.836>
- Nonaka, F., Migita, K., Jiuchi, Y., Shimizu, T., Umeda, M., Iwamoto, N., Fujikawa, K., Izumi, Y., Mizokami, A., Nakashima, M., Ueki, Y., Yasunami, M., Kawakami, A., & Eguchi, K. (2015). Increased prevalence of MEFV exon 10 variants in Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 179(3), 392–397. <https://doi.org/10.1111/cei.12463>
- Notarnicola, C., Didelot, M. N., Seguret, F., Demaille, J., & Touitou, I. (2002). Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes & Immunity*, 3(1), 43–45. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363813>
- Olgun, A., Akman, S., Kurt, I., Tuzun, A., & Kutluay, T. (2005). MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatology International*, 25(4), 255–259. <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0433-x>

- Onen, F. (2006). Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International*, 26(6), 489–496. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0074-3>
- Ozaltin, F., Bilginer, Y., Gülhan, B., Bajin, I., Erdogan, O., Hayran, M., Yılmaz, E., & Ozen, S. (2014). Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology*, 33(7), 969–974. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2598-y>
- Ozcakar, Z. B., Elhan, A. H., & Yalc nkaya, F. (2014). Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients? *Rheumatology*, 53(10), 1767–1772. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu138>
- Özdemir, B. H., Akman, B., & Özdemir, F. N. (2001). Amyloid goiter in familial mediterranean fever (FMF): a clinicopathologic study of 10 cases. *Renal Failure*, 23(5), 659–667. <https://doi.org/10.1081/JDI-100107362>
- Ozdogan, H., Arisoy, N., Kasapçapur, O., Sever, L., Caliřkan, S., Tuzuner, N., Mat, C., & Yazici, H. (1997). Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 24(2), 323–327.
- Özdoğan, H., & Kasapçapur, Ö. (2006). Ailesel akdeniz ateşi. *Dirim*, 81(2), 197–205.
- Ozen, S., Aktay, N., Lainka, E., Duzova, A., Bakkaloglu, A., & Kallinich, T. (2009). Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(2), 246–248. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092031>
- Ozen, S., Balci, B., Ozkara, S., Ozcan, A., Yılmaz, E., Besbas, N., Ozguc, M., Kastner, D. L., & Bakkaloglu, A. (2002). Is there a heterozygote advantage for familial Mediterranean fever carriers against tuberculosis infections: speculations remain? *Clinical and experimental rheumatology*, 20(4 Suppl 26), S57-8.
- Ozen, S., & Bilginer, Y. (2014). A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(3), 135–147. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.174>
- Özlü, S. G. (2006). *Ailevi Akdeniz Ateşi olgularında gen mutasyonları ve hastalık ağırlık skorlaması ilişkisi; Kolşisin tedavisinin kan B12 vitamini düzeylerine etkisinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul Göztepe Hastanesi, İstanbul.*
- Öztürk, A. (2009). *Tek taraflı mutasyon taşıyan Türk FMF hastalarında MEFV gen mutasyonlarının taranması.*
- Öztürk, A., Özçakar, B., Ekim, M., & Akar, N. (2008). *Is MEFV Gene Arg202Gln (605 G>A) A Disease-Causing Mutation? Is MEFV Gene Arg202Gln (605 G>A) A Disease-Causing Mutation? Is MEFV Gene Arg202Gln (605 G>A) A Disease-Causing Mutation? MEFV Arg202Gln (605 G>A) Taflıma Hastalık Oluşturan Bir Mutasyon mu?* <https://journals.tubitak.gov.tr/medical:https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol38/iss3/4>
- Park, Y. H., Remmers, E. F., Lee, W., Ombrello, A. K., Chung, L. K., Shilei, Z., Stone, D. L., Ivanov, M. I., Loeven, N. A., Barron, K. S., Hoffmann, P., Nehrebecky, M., Akkaya-Ulum, Y. Z., Sag, E., Balci-Peynircioğlu, B., Aksentijevich, I., Gül, A., Rotimi, C. N., Chen, H., ... Chae, J. J. (2020). Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nature immunology*, 21(8), 857–867. <https://doi.org/10.1038/S41590-020-0705-6>
- Parra-Medina, R., Sarmiento-Monroy, J. C., Rojas-Villarraga, A., Garavito, E., Montealegre-Gómez, G., & Gómez-López, A. (2020). Colchicine as a possible therapeutic option in COVID-19 infection. *Clinical Rheumatology*, 39(8), 2485–2486. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05247-5>
- Peru, H., Elmacı, A. M., Yorulmaz, A., Altun, B., & Kara, F. (2008). *Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma.* <https://www.researchgate.net/publication/228356347>
- Petrushkin, H., Stanford, M., Fortune, F., & Jawad, A. S. (2016). Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocular Immunology and Inflammation*, 24(4), 422–430. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1010012>
- Peynircioğlu, B., & Yılmaz, E. (2006). Ailevi akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi*.
- Peynircioğlu B, Y. E. (2006). Ailesel Akdeniz Ateşi moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Der.*
- Piantoni, S., Colombo, E., Airò, P., Tincani, A., Brucato, A., Franceschini, F., Andreoli, L., Furloni, R., & Scarsi, M. (2020). The rationale for the use of colchicine in COVID-19: comments on the letter by Cumhuri Cure M et al. *Clinical Rheumatology*, 39(8), 2489–2490. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05232-y>
- Piantoni, S., Patroni, A., Toniati, P., Furloni, R., Franceschini, F., Andreoli, L., & Scarsi, M. (2020). Why not to use colchicine in COVID-19? An old anti-inflammatory drug for a novel auto-inflammatory disease.

- Rheumatology*, 59(7), 1769–1770. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa217>
- Pontali, E., Volpi, S., Antonucci, G., Castellaneta, M., Buzzi, D., Tricerri, F., Angelelli, A., Caorsi, R., Feasi, M., Calautti, F., Castagnola, E., Rollandi, G. A., Ravelli, A., Cassola, G., & Gattorno, M. (2020). Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(1), 213–215. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.002>
- Portincasa, P. (2015). Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare. *Current Medicinal Chemistry*, 23(1), 60–86. <https://doi.org/10.2174/0929867323666151117121706>
- Portincasa, P., Krawczyk, M., Machill, A., Lammert, F., & Di Ciaula, A. (2020). Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *European Journal of Internal Medicine*, 77, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.035>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rabinovitch, O., Zemer, D., Kukia, E., Sohar, E., & Mashiach, S. (1992). Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *American Journal of Reproductive Immunology*, 28(3–4), 245–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00805.x>
- Roman, Y. M., Hernandez, A. V., & White, C. M. (2020). The Role of Suppressing Inflammation in the Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 54(10), 1021–1029. <https://doi.org/10.1177/1060028020922994>
- Ross, J. J. (2007). Goats, germs, and fever: Are the pyrin mutations responsible for familial Mediterranean fever protective against Brucellosis? *Medical Hypotheses*, 68(3), 499–501. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.07.027>
- Rowczenio, D. M., & Lachmann, H. J. (2019). How to prescribe a genetic test for the diagnosis of autoinflammatory diseases? *La Presse Médicale*, 48(1), e49–e59. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.015>
- Sag, E., Akal, F., Atalay, E., Akca, U. K., Demir, S., Demirel, D., Batu, E. D., Bilginer, Y., & Ozen, S. (2020). Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry. *Rheumatology*, 59(11), 3324–3329. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa121>
- Sag, E., Demirel, D., Demir, S., Atalay, E., Akca, U., Bilginer, Y., & Ozen, S. (2020). Performance of the new ‘Eurofever/PRINTO classification criteria’ in FMF patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(1), 172–175. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.08.004>
- Salehzadeh, F., Shahbazifar, E., Pourfarzi, F., Molate, R., & Ahmadabadi, F. (2020). *The role of MEFV gene in COVID 19 disease, as a protective factor*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-69373/v1>
- Samuels, J., Aksentijevich, I., Torosyan, Y., Centola, M., Deng, Z., Sood, R., & Kastner, D. L. (1998). Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 77(4), 268–297. <https://doi.org/10.1097/00005792-199807000-00005>
- Samuels, J., & Ozen, S. (2006). Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Current Opinion in Rheumatology*, 18(1), 108–117. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000198006.65697.5b>
- Sarı, A., Bodakçı, E., Armağan, B., Satış, H., Atas, N., Yaşar Bilge, N. S., Bilici Salman, R., Yardımcı, G. K., Babaoğlu, H., Kılıç, L., Öztürk, M. A., Haznedaroğlu, Ş., Göker, B., Kalyoncu, U., Kaşifoğlu, T., & Tufan, A. (2021). Phenotypic characterization of Familial Mediterranean Fever patients harboring variants of uncertain significance. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 51(4), 1695–1701. <https://doi.org/10.3906/sag-2011-273>
- Sarı, İ., Birlik, M., & Kasifoğlu, T. (2014). Familial Mediterranean fever: An updated review. *European journal of rheumatology*, 1(1), 21–33. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.006>
- Satış, H., Armağan, B., Bodak, E., Atas, N., Sarı, A., Yaşar Bilge, N. Ş., Yapar, D., Bilici Salman, R., Yardımcı, G. K., Babaoğlu, H., Kılıç, L., Göker, B., Haznedaroğlu, Ş., Kaşifoğlu, T., Kalyoncu, U., & Tufan, A. (2020). Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 50(5), 1337–1343. <https://doi.org/10.3906/sag-2001-261>

- Sayın Kocakap, D. B., Günel Özcan, A., Çabuk, F., & Ensari, C. (2014). The frequency of Familial Mediterranean fever gene mutations and genotypes at Kirikkale and comparison with the mean of regional MEFV mutation frequency of Turkey. *Molecular Biology Reports*, 41(3), 1419–1426. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2986-4>
- Schaner, P., Richards, N., Wadhwa, A., Aksentijevich, I., Kastner, D., Tucker, P., & Gumucio, D. (2001). Episodic evolution of pyrin in primates: human mutations recapitulate ancestral amino acid states. *Nature Genetics*, 27(3), 318–321. <https://doi.org/10.1038/85893>
- Schnappauf, O., Chae, J. J., Kastner, D. L., & Aksentijevich, I. (2019). The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01745>
- Schwabe, A. D., & Peters, R. S. (1974). Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*, 53(6), 453–462. <https://doi.org/10.1097/00005792-197411000-00005>
- Seshadri, S., Duncan, M. D., Hart, J. M., Gavrilin, M. A., & Wewers, M. D. (2007). Pyrin Levels in Human Monocytes and Monocyte-Derived Macrophages Regulate IL-1 β Processing and Release. *The Journal of Immunology*, 179(2), 1274–1281. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.2.1274>
- Sezer, İ., & Kocabaş, H. (2007). *Ailesel akdeniz ateşi*.
- Shinar, Y., Ceccherini, I., Rowczenio, D., Aksentijevich, I., Arostegui, J., Ben-Chétrit, E., Boursier, G., Gattorno, M., Hayrapetyan, H., Ida, H., Kanazawa, N., Lachmann, H. J., Mensa-Vilaro, A., Nishikomori, R., Oberkanins, C., Obici, L., Ohara, O., Ozen, S., Sarkisian, T., ... Touitou, I. (2020). ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clinical Chemistry*, 66(4), 525–536. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa024>
- Shohat, M., & Halpern, G. J. (2011). Familial Mediterranean fever—A review. *Genetics in Medicine*, 13(6), 487–498. <https://doi.org/10.1097/GIM.0B013E3182060456>
- Shohat, M., Magal, N., Shohat, T., Chen, X., Dagan, T., Mimouni, A., Danon, Y., Lotan, R., Ogur, G., Sirin, A., Schlezinger, M., Halpern, G., Schwabe, A., Kastner, D., Rotter, J., & Fischel-Ghodsian, N. (1999). Phenotype–genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European Journal of Human Genetics*, 7(3), 287–292. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200303>
- Sighart, R., Rech, J., Hueber, A., Blank, N., Löhr, S., Reis, A., Sticht, H., & Hüffmeier, U. (2018). Evidence for genetic overlap between adult onset Still's disease and hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology International*, 38(1), 111–120. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3885-0>
- Slobodnick, A., Shah, B., Pillinger, M. H., & Krasnokutsky, S. (2015). Colchicine: Old and New. *The American Journal of Medicine*, 128(5), 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.010>
- Smyk, W., Janik, M. K., Portincasa, P., Milkiewicz, P., Lammert, F., & Krawczyk, M. (2020). COVID-19: Focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(9). <https://doi.org/10.1111/eci.13276>
- Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., & Heller, H. (1967). Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 43(2), 227–253. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90167-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2)
- Soriano, A., & Manna, R. (2012). Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmunity Reviews*, 12(1), 31–37. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2012.07.019>
- Stella, A., Cortellessa, F., Scaccianoce, G., Pivetta, B., Settimo, E., & Portincasa, P. (2019). Familial Mediterranean fever: breaking all the (genetic) rules. *Rheumatology*, 58(3), 463–467. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key328>
- Stella, A., Lamkanfi, M., & Portincasa, P. (2020). Familial Mediterranean Fever and COVID-19: Friends or Foes? *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574593>
- Sungur, C., Sungur, A., Ruacan, S., Arik, N., Yasavul, U., Turgan, C., & Caglar, S. (1993). Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney International*, 44(4), 834–836. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.318>
- Tamir, N., Langevitz, P., Zemer, D., Pras, E., Shinar, Y., Padeh, S., Zaks, N., Pras, M., & Livneh, A. (1999). Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *American journal of medical genetics*, 87(1), 30–35.

- Tanatar, A., Karadağ, Ş. G., Sönmez, H. E., Çakan, M., & Aktay Ayaz, N. (2019). Short-term follow-up results of children with familial Mediterranean fever after cessation of colchicine: is it possible to quit? *Rheumatology*, *58*(10), 1818–1821. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez156>
- Tanatar, A., Sönmez, H. E., Karadağ, Ş. G., Çakmak, F., Çakan, M., Demir, F., Sözeri, B., & Ayaz, N. A. (2020). Performance of Tel-Hashomer, Livneh, pediatric and new Eurofever/PRINTO classification criteria for familial Mediterranean fever in a referral center. *Rheumatology International*, *40*(1), 21–27. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04463-w>
- Taşpınar, N. (2011). *Doğu Anadolu bölgesi FMF (ailesel akdeniz ateşi) hastalığı MEFV gen mutasyonları dağılımlarının incelenmesi*.
- The French FMF Consortium, Bernot, A., Clepet, C., Dasilva, C., Devaud, C., Petit, J.-L., Caloustian, C., Cruaud, C., Samson, D., Pulcini, F., Weissenbach, J., Heilig, R., Notanicola, C., Domingo, C., Rozenbaum, M., Benchetrit, E., Topaloglu, R., Dewalle, M., Dross, C., ... Grateau, G. (1997). A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics*, *17*(1), 25–31. <https://doi.org/10.1038/ng0997-25>
- The International FMF Consortium. (1997). Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*, *90*(4), 797–807. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5)
- Tishler, M., Pras, M., & Yaron, M. (1988). Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, *6*(4), 395–397.
- Touitou, I. (2001). The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*, *9*(7), 473–483. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200658>
- Tufan, A., Avanoğlu Güler, A., & Matucci-Cerinic, M. (2020). COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, *50*(SI-1), 620–632. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>
- Tufan, A., & Lachmann, H. J. (2020). Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, *50*(7), 1591–1610. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-11>
- Tunca, M. (2006). Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya’da ve Türkiye’de Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, *2*(8), 4–8. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-ailevi-akdeniz-atesinin-tarihcesi-dunyada-ve-turkiyede-ailevi-akdeniz-atesi-45093.html>
- Tunca, M., & Ozdogan, H. (2005). Molecular and Genetic Characteristics of Hereditary Autoinflammatory Diseases. *Current Drug Target -Inflammation & Allergy*, *4*(1), 77–80. <https://doi.org/10.2174/1568010053622957>
- Turkish FMF Study Group. (2005). Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. *Medicine*, *84*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>
- Türkmen, M., Soylu, Ö. B., Kasap, B., Güneş, S., Tüfekçi, Ö., Soylu, A., Erçal, D., & Kavukçu, S. (2008). Growth in Familial Mediterranean Fever: Effect of Attack Rate, Genotype and Colchicine Treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *21*(8). <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.8.789>
- Van Gijn, M. E., Ceccherini, I., Shinar, Y., Carbo, E. C., Slofstra, M., Arostegui, J. I., Sarrabay, G., Rowczenio, D., Omoyimni, E., Balci-Peynircioglu, B., Hoffman, H. M., Milhavet, F., Swertz, M. A., & Touitou, I. (2018). New workflow for classification of genetic variants’ pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *Journal of Medical Genetics*, *55*(8), 530–537. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105216>
- Van Gorp, H., Huang, L., Saavedra, P., Vuylsteke, M., Asaoka, T., Prencipe, G., Insalaco, A., Ogunjimi, B., Jeyaratnam, J., Cataldo, I., Jacques, P., Vermaelen, K., Dullaers, M., Joos, R., Sabato, V., Stella, A., Frenkel, J., De Benedetti, F., Dehoorne, J., ... Lamkanfi, M. (2020). Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *79*(7), 960–968. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216701>
- Van Gorp, H., Saavedra, P. H. V., de Vasconcelos, N. M., Van Opdenbosch, N., Vande Walle, L., Matusiak, M., Prencipe, G., Insalaco, A., Van Hauwermeiren, F., Demon, D., Bogaert, D. J., Dullaers, M., De Baere, E., Hochepped, T., Dehoorne, J., Vermaelen, K. Y., Haerynck, F., De Benedetti, F., & Lamkanfi, M. (2016). Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(50), 14384–14389. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613156113>

- Varan, O., Kucuk, H., Babaoglu, H., Atas, N., Salman, R. B., Satis, H., Ozturk, M. A., Haznedaroglu, S., Goker, B., & Tufan, A. (2019). Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. *Clinical Rheumatology*, 38(4), 1125–1130. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4384-8>
- WHO. (2020). *World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports*. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200221-sitrep-32-covid.2020>
- Yamamoto, M., Matsuyama, S., Li, X., Takeda, M., Kawaguchi, Y., Inoue, J., & Matsuda, Z. (2016). Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(11), 6532–6539. <https://doi.org/10.1128/AAC.01043-16>
- Yaşar Bilge, N. Ş., Sarı, İ., Solmaz, D., Şenel, S., Emmungil, H., Kılıç, L., Yılmaz Öner, S., Yıldız, F., Yılmaz, S., Ersözlu Bozkırlı, D., Aydın Tufan, M., Yılmaz, S., Yazısız, V., Pehlivan, Y., Bes, C., Yıldırım Çetin, G., Erten, Ş., Gönüllü, E., Şahin, F., ... Kaşifoğlu, T. (2019). The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 49(2), 472–477. <https://doi.org/10.3906/sag-1809-100>
- Yigit, S., Karakus, N., Tasliyurt, T., Kaya, S. U., Bozkurt, N., & Kisacik, B. (2012). Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. *Gene*, 506(1), 43–45. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.06.074>
- Yılmaz, G. (2009). *Amiloidoz gelişmiş ailevi akdeniz ateşi hastalarında adrenal bez rezerv yetmezliğinin gösterilmesi*.
- Yılmaz, S. (2009). Ailesel akdeniz ateşi'nde böbrek tutulumu. *Journal*, 72(2), 71–74.
- Yu, J.-W., Fernandes-Alnemri, T., Datta, P., Wu, J., Juliana, C., Solorzano, L., McCormick, M., Zhang, Z., & Alnemri, E. S. (2007). Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Molecular cell*, 28(2), 214–227. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.08.029>
- Yu, J. W., Wu, J., Zhang, Z., Datta, P., Ibrahimi, I., Taniguchi, S., Sagara, J., Fernandes-Alnemri, T., & Alnemri, E. S. (2006). Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-κB, via ASC oligomerization. *Cell Death and Differentiation*, 13(2), 236–249. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401734>
- Yu, K., He, J., Wu, Y., Xie, B., Liu, X., Wei, B., Zhou, H., Lin, B., Zuo, Z., Wen, W., Xu, W., Zou, B., Wei, L., Huang, X., & Zhou, P. (2020). Dysregulated adaptive immune response contributes to severe COVID-19. *Cell Research*, 30(9), 814–816. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0391-9>
- Yurci, A., & Turktekin, N. (2021). The role of colchicine treatment on reproductive outcome in women with Familial Mediterranean Fever. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 4(3), 283–288. <https://doi.org/10.32322/jhsm.896326>
- Yuval, Y., Hemo-Zisser, M., Zemer, D., Sohar, E., & Pras, M. (1995). Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *American Journal of Medical Genetics*, 57(3), 455–457. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320570319>
- Zemer, D., Livneh, A., Danon, Y. L., Pras, M., & Sohar, E. (1991). Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 34(8), 973–977. <https://doi.org/10.1002/art.1780340806>
- Zemer, D., Pras, M., Sohar, E., Modan, M., Cabili, S., & Gafni, J. (1986). Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *New England Journal of Medicine*, 314(16), 1001–1005. <https://doi.org/10.1056/NEJM198604173141601>

8.EKLER

EK 1 Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 140	Toplantı Tarihi: 15 Ekim 2021
-----------------------------	--------------------------------------

Karar Sayısı:2021/3441;(7202)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hatice Gül DURSUN'un "**COVID-19 testi pozitif çıkan Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında MEFV gen mutasyonlarının dağılımı**" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 30.09.2021 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Tuğba TEKELİ'nin yüksek lisans tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hatice Gül DURSUN'un sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Hatice Gül DURSUN

Yardımcı Araştırmacılar: Tuğba TEKELİ, Uzm. Dr. Özgür BALASAR, Uzm. Dr. Hatice KOÇAK EKER, Uzm. Dr. Müşerref BAŞDEMİRCİ

ASLI GİBİDİR
15.10.2021

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK 2 Sağlık Bakanlığı İzni



Bilimsel Araştırma Başvurusu <portal@saglik.gov.tr>
Alıcı: ben ▾

22 Eylül Çar 22:24 ☆ ↩ ⋮

Sayın İlgili,
Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru incelenmiştir.
Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun olarak değerlendirilmiştir. Araştırmanız gerektirdiği diğer tüm süreçlerin (etik kurul, etik komisyon, faz çalışması, diğer izinler vb.) tamamlanması konusunda araştırmacı/lar sorumludur.
Açıklama :
Form Adı : Tuğba TEKELI-2021-09-22T15_54_02
Başvuru Formu için [tıklayınız](#).
Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.
İlginiz ve katkılmanızdan dolayı teşekkür ederiz.
T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Not: Bu ileti Bilimsel Araştırmanızın Değerlendirilmesinin tamamlanması nedeniyle sistem tarafından otomatik gönderilmiştir. Lütfen bu iletiyi cevaplamayınız.

...

