

# BÖLÜM 11

## TİROTOKSİKOZ TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

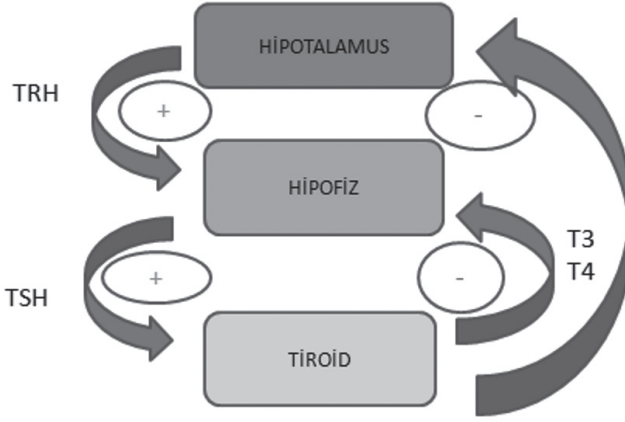
Serhat YASLIKAYA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tiroid bezi, trakeanın önünde suprasternal çentik ile krikoid kıkırdak arasında kalan iki loblu endokrin organdır. Loblar lobüllerden, lobüller ise kolloidal yapılar ile dolu olan foliküllerden oluşmaktadır. Tiroid hormonları ise, bu foliküllerin lümeninde ekstrasellüler olarak depolanmaktadır. Tiroid hormonları en genel anlamıyla metabolizma hormonlarıdır. Tiroid hormonlarının serumda fazla ölçülmesi tirotoksikozu ifade eder. Hipertiroidi ise tirotoksikozun tiroid bezinden çeşitli sebeplerle fazlaca salınan tiroid hormonlarına bağlı gelişmesidir. Hipertiroidi tanısında en hassas test tiroid stimulan hormon (TSH) ölçülmesidir. Laboratuvar değerlerine göre subklinik ve aşikar hipertiroidi olarak ikiye ayrılmaktadır. Aşikar hipertiroidi de artmış T3 ve T4 hormonları ile baskılanmış TSH varken, subklinik hipertiroidi de T3 ve T4 normal iken baskılanmış TSH bulunmaktadır.

Tiroid bezi, ön hipofizden köken alan TSH'ya yanıt olarak tiroxin (T4) hormonu sentezini gerçekleştirir. Ön hipofiz ise hipotalamutan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)'na yanıt olarak TSH salınımını artırır. Sentezlenen T4, daha potent olan triiodo-thyronin (T3) hormonuna deiyonize olur. T4'den T3 dönüşümü sıklıkla tiroid dışında gerçekleşmektedir. Bu sentezlenen T3-T4 hormonları ise negatif geri bildirim ile hem hipofizden salınan TSH hem de hipotalamustan salınan TRH salınımını baskılayarak, vücudun ihtiyacı kadar tiroid hormonunun oluşmasını sağlar. İşte bu hipotalamus-hipofiz-tiroid akısında bir bozulma olması hipertiroidiye neden olmaktadır (Şekil 1).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD., dr.yaslikaya@gmail.com



Şekil 1. Hipotalomus-Hipofiz-Tiroid aksı

## EPİDEMİYOLOJİ

Hipertiroidinin epidemiyolojisi etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Örneğin Avrupada diyet ile iyot alımı ve otoimmün hastalıklar ön planda yer alır. Hipertiroidi kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla görülmektedir. Prevelansı %1,3' lerede iken, yaşlı kadınlarda bu oran %4-5'lere kadar çıkmaktadır (1). Özellikle 65 yaş üstü kadınlarda, erkeklere göre subklinik hipertiroidi daha sıktır. Yaş fark etmeksizin hipertiroidi değerlendirildiğinde, her 1000 kadından 0,4 ve her 1000 erkekte 0,1 oranında hipertiroidi saptanmıştır. Genç kadınlarda Graves hastalığına bağlı hipertiroidi en sık neden iken, yaşlı kadınlarda toksik multinodüler guatr en sık nedeni oluşturmaktadır (2). Yine Graves hastalığı, daha öncesinde tıbbi öyküsü veya aile öyküsü bulunan kişilerde daha sık izlenmiştir. Diğer bir faktör ise sigaradır. Sigara içenlerde tiroid hastalıklarını araştıran bir çalışmada en sık hipertiroidi saptanmıştır (3). Diğer hipertiroidi nedenleri arasında, aşırı iyot alınımına bağlı gelişen Jod-Basedov fenomeni, tiroid adenomları, subakut tiroidit, gebelik sonrası gelişen tiroiditler sayılabilir.

## KLİNİK

Hipertiroidi semptomları spesifik değildir. Aşık hipertiroidisi olan hastalarda çok daha belirgin semptomlar eşlik ederken, nadiren subklinik hipertiroidisi olan hastalarda semptomatik olabilirler. Aşık hipertiroidisi olan

yaşlılarda bazen semptomlar silik olabilmektedir. Görülebilecek semptomlar sıklıkla, kilo kaybı, çarpıntı, tremor, sıcağa tahammülsüzlük, anksiyete, duyguda dalgalanma ve halsizliktir (4,5). Hastalarda artan iştah ve yeme bozukluklarına rağmen kilo kaybı olması karakteristiktir. Nadiren kilo alma da görülebilmektedir. İdrara sık çıkma, sık gaita deşarjı olması, kadınlarda menstrüyel siklus düzensizliği, erkeklerde jinekomasti ve empotans görülebilen diğer nadir semptomlardır (6,7). Daha hafif semptomu olan veya yaşlı hastalarda belirgin bir semptom eşlik etmeyebilir. Bu durumda bazı semptomlar varlığında hipertiroidi mutlaka araştırılmalıdır. Bunlar, açıklanamayan kilo kaybı, yeni gelişen atriyal fibrilasyon, menstrüyel siklus bozuklukları ve jinekomastidir. Yine daha nadir de olsa hipertiroidinin akla gelmesi gereken semptomları ise, osteoporoz varlığı, hiperkalsemi, nefes darlığı, yeni başlangıçlı kardiyak yetmezlik sayılabilir. Yaşlı hastalar daha sık kardiyopulmoner semptomlar ile gelebilirler. Bu hastalarda sıklıkla apatik tirotoksikoz görülmektedir. Yine sub-klinik hipertiroidi varlığında yaşlılarda atriyal fibrilasyon gelişme ihtimali 3 kat artmıştır (8,9).

Hipertiroidinin fizik muayene bulgularında hastalar hızlı konuşma ve hiperaktivite özelliğini gösterirler. Cilt tipik sıcak ve nemli, saçlar ince ve gözlerde canlı sempatik bakış olabilir. Kardiyovasküler ise, prekordiyum hiperdinamik olabilir, hastalık semptomuna göre sistolik tansiyon eşlik edebilir. Yine ekstra atımlar veya atriyal fibrilasyon olan hastalarda düzensiz nabız izlenebilmektedir. Tremor, proksimal kas güçsüzlüğü bir diğer fizik muayene bulgusu olabilmektedir. Ekzoftalmus, periorbital ödem ise daha çok Graves hastalığında görülmektedir. Yine tiroid muayenesi çok çeşitli yelpazede bulgu verebilmekle beraber, hastalarda diffüz büyüme, ısı artışı, bazen hassasiyet eşlik edebilmektedir.

## **TANI**

Hipertiroididen şüphelenilen hastalarda TSH başta olmak üzere, tiroid hormonları değerlendirilmeli. Klinik ve/veya subklinik hipertiroidide TSH baskılı saptanırken, sublinik hipertiroidi de aşık hipertiroidinin aksine T3 ve T4 düzeyleri normaldir. Yine altta yatan hastalığa göre TSH stimulan antikor, anti-tiroglobulin, anti-peroksidaz antikorları gibi antikor saptanabilir. Hastalığa eşlik edebilecek diğer laboratuvar bulgularında ise; hiperglisemi, hiperkalsemi, alkalin fosfataz yüksekliği, LDL kolesterol seviyesinde azalma, HDL kolesterol seviyesinde artma görülebilmektedir.

Hipertiroidi saptanan hastalarda etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında ,sintigrafik olarak, <sup>99m</sup>Tc tutulum veya RAI tutulumu yapılması akla getirilmelidir. Yapılan bu görüntülemeler ile düşük tutulumlu tirotoksikozu (tiroiditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal- yüksek tutulumlu hipertiroidiyi (Graves hastalığı, TMNG, TA) birbirinden ayırmak mümkün olabilmektedir. Yine radyolojik olarak tiroid ultrasonografisinde nodül, multinodül görüntüleri veya graves hastalığında olduğu gibi diffüz büyümüş kanlanması artmış tiroid ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Ekzojen tiroid hormon alımında düşük tiroglobulin düzeyleri tanıya yardımcı olabilmektedir. Yine eşlik eden antikor pozitifliğinde Graves hastalığı tanısı konulabilmektedir.

## **PATOFİZYOLOJİ**

Tirotoksikozun altta yatan nedene göre patofizyolojisi değişmektedir. Tirotoksikoz, radyoaktif iyot alınımına (RAIU) göre 2 gruba ayrılmaktadır. RAIU artmış tirotoksikoz nedenleri; Graves hastalığı, tiroid adenomu, toksik multinoduler guatr, TSH üreten hipofiz adenomu, trofoblastik hastalık ve tiroid hormon direnci sayılabilir. Azalmış RAIU sebepleri arasında ise, tiroiditler, tirotoksikozis factitia, struma ovarii sayılabilir (Tablo1). Tirotoksikozise neden olan hastalıklara ve patofizyolojisine öncelikle RAIU artmış hastalıklar ile başlayacak şekilde sıraladığımızda;

### **Graves Hastalığı**

Zeminde tiroid TSH reseptörüne bağlanarak, TSH taklit eden antikor oluşması ile karakterizedir (10). En sık görülen hipertiroidi nedenidir (11). Stresli yaşam, fazla iyotlu tüketmek, IFN, lityum, alemtuzumab gibi ilaçların kullanımı artmış risk faktörleridir (12-16). SARS-CoV-2 aşısı ile gelişmiş graves hastalığı bildirilen vakalarda mevcuttur (17).

### **Toksik Multinodüler Guatr (Tmng)**

Tsh 'Dan bağımsız olarak fokal ve/veya diffuz tiroid foliküllerinin hiperplazisidir. TSH reseptörlerinin otonomi kazanan genetik mutasyonu ile gelişmektedir (18-20). Daha çok yaşlılarda görülmekte ve sıklıkla palpable tiroid nodülü ile tanı almaktadır. TMNG, iyot alımının eksik olduğu bölgelerde görülmeye sıklığı artmıştır (13).

### **Tiroid Adenomu**

TMNG aksine tek bir papiller nodülden gelişen hipertiroidiye neden olan durumdur. TMNG aksine daha erken yaşlarda özellikle 3.- 4. dekatlarda görül-

mektedir. TMNG benzer şekilde otonom reseptör mutasyonlarına bağlı gelişir. Bu konuda özellikle suçlanan Gs-alfa aktive edici mutasyonudur (18-20). Ancak farklı çalışmalarda başka genetik mutasyonların da neden olabileceği gösterilmiştir (21). Tiroid adenomu, TMNG aksine iyot alımı ile ilişkisizdir. Adenomun boyutu ile semptomu arasında korelasyon bulunmaktadır. Adenom boyutu arttıkça semptomlar derinleşebilir. Tek soliter nodül olması ise tiroid kanserleri ile karışabilir. Ancak hiperfonksiyonel nodul olmaları ile ayırt edilebilmektedirler. Tiroid kanserlerinde sıklıkla tiroid hormon sentezi yetersizdir ve aşikar hipertiroidi semptomu göstermezler. Bu yüzden tiroid adenomları genellikle benign lezyonlardır. Diğer bir dikkat çekici özelliği ise bazen, sadece T3 yüksekliği (TSH baskılı/T4 normal ) ile seyreden T3 tirotoksikozuna da neden olabildiğidir.

### **İyot Alımı ile İndüklenen Hipertiroidi**

Jod-Basedow fenomeni olarak bilinen hipertiroidi olup sıklıkla iatrojeniktir. Kontrast madde veya amiodarone gibi iyot içeren ilaçların uygulaması sonrasında gelişmektedir. Sıklıkla kullanılan ajanı kesmek tedavide yeterlidir. Amiodarone bağlı hipertiroidi 2 tipi mevcuttur. Tip-1 daha çok Jod-Basedow fenomenine benzer şekilde ilerlerken, tip-2 hipertiroidi de ise daha çok lenfositik tiroidite benzer yıkım tablosu mevcuttur. Her iki tabloda da aşikar hipertiroidi laboratuvarı mevcuttur. Her ikisinde de RAI alımı azalmıştır. Benzer klinik ve laboratuvar bulguları olmasına rağmen bu iki antitenin tedavisi birbirinden farklıdır, ayırt edilmesi gereklidir.

### **Trofoblastik Hastalıklara Bağlı Hipertiroidi**

Mol hidatiform veya koryokarsinomu olan kadınlarda veya germ hücreli testis tümörü olan erkeklerde sentezi artan, daha yüksek tirotrofik özelliği olan, insan koryonik gonadotropin homonuna (hCG) bağlı hipertiroidi kliniği gelişmektedir. Tedavisi tümörün tedavisi ile olmaktadır (22).

### **TSH İlişkili Hipertiroidi**

Artan TSH sentezine bağlı gelişen nadir bir hipertiroidi nedenidir. Tüm tirotoksikoz nedenlerinin %1 lik kısmını oluşturmaktadır (23). Neoplastik ve non-neoplastik olarak 2 tipi vardır. Neoplastik tipi, TSH salınımı yapan hipofiz adenomudur. Tanı anında sıklıkla makroadenom yapısında olup, nadiren lokal invaziv şekildedir. Bu hastaların tümünde yüksek tiroid hormon düzeyleri ve guatr mevcuttur. %40 hastada görme kaybı ve kadınların 1/3'ünde de galaktore bulunmaktadır (24-25). Primer tedavisi ise cerrahidir.

**Tablo 1. Hipertiroidi/Tirotoksikoz Nedenleri**

RAIU Artmış	RAIU azalmış
Graves Hastalığı	Tiroiditler
TMNG/Toksik Adenom	İatrojenik tirotoksikoz
Trofoblastik Hastalıklar	Ekzojen tiroid hormon alımı
TSH Salgılayan Adenom	Struma Ovari
Tiroid Hormon Direnci	Metastatik Foliküler Tiroid Ca

Non-neoplastik TSH ilişkili hipertiroidide ise patogenez, hipofizin tiroid hormonları ile olan negatif geri düzenlenmesinde bozukluk olmasıdır. Buradaki esas problem ise T3-nükleer reseptör mutasyonudur. Nadiren tedavi edilebilmektedir (24,26). Diğer bir TSH ilişkili hipertiroidi sebebi ise, TSH reseptöründe aktivasyon kazandıran mutasyondur. Çok nadir rastlanmakta olup, otozomal dominant geçiş göstermektedir (18,27).

RAIU düşük hipertiroidi nedenleri ise, tiroid hormonun dışarıdan alınması, farklı bir yerden sentezlenmesi (ektopik), veya daha önceden sentezlenmiş depo halde bulunan hormonların tiroid bezinde hasar meydana gelmesi ile ekstrasellüler alana çıkması ile gelişmektedir. Bu hastalıklardan bahsederek;

### ***Tiroiditlere Bağlı Gelişen Hipertiroidi***

Çeşitli sebeplerle tiroid foliküllerinin harabiyetine bağlı kolloidal yapıda önceden sentezlenmiş hormonların seruma geçmesi ile geçici süre yüksek serum tiroid hormonlarının sebep olduğu tablodur.

**Subakut tiroidit (De Quervain):** Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu gibi akut bir enfeksiyon sonrası gelişen tiroidittir. Bu granülomatoz inflamatuvar bir süreçtir (28).

**Postpartum tiroidit:** Sessiz ağrısız bir tiroidittir. Lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan bu alt tip, akut tiroiditten palpasyon ağrı ve diğer klinik bulgularla akut tiroiditten ayrılır (29).

Diğer tiroidite neden olan sebepler arasında ise Amiodarone, sunitinib pazopanib gibi tirozin kinaz inhibitörleri ile gelişen destrüktif tiroiditler, radyoterapi sonrası gelişen radyasyon tiroiditi, IFN ve immunoterapiler gibi immun sistemi aktive eden ajanlara bağlı (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) tiroidit, Lityum, Shonfeld's sendromu, tiroidlerin özellikle cerrahi esnasında palpasyonu sayılabilir (30-34).

Tiroiditlerde RAIU %1 in altında olması radyoiyot tedavilerini hem imkansız hem de uygunsuz hale getirmektedir. Bu hastalarda yeni tiroid hormon sentezi olmaması sebebi ile tionamidlerinde tedavisinde yeri yoktur. Sadece semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Semptomatik tedavide; anti-inflamatuvar özellikte NSAİİ ve ASA, beta-blokerler kullanılmaktadır (28). Daha ciddi durumlarda ise steroidler kullanılabilirler.

## **TEDAVİ**

Hipertiroidi tedavisi altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Ancak genel yaklaşımla tedavi semptomatik tedavi ve küratif tedavi olmak üzere iki başlık altında toplanabilmektedir. Çarpıntı, nefes darlığı gibi belirgin semptomu olan hastalarda, Atenolol gibi beta-bloker ajanlar semptomatik tedavide kullanılabilir. Beta-bloker kullanılmasının kontrendike olduğu durumlarda ise, Verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ikinci alternatif tedavi seçeneği oluşturmaktadır (35). Subakut tiroidit ve postpartum tiroidit sıklıkla kendini sınırlayabilmesi sebebi ile, bu antiteler semptomatik tedavi ile yönetilmelidir.

Küratif tedavi seçenekleri ise cerrahi, RAI ve tiyonamidler gibi medikal tedavilerdir. Hipertiroidinin etiolojine göre bu tedavi seçeneklerinden uygun olan seçilmelidir. RAI tedavisi, Graves hastalığında yüksek etkinliği sebebi ile sık tercih edilen tedavi yöntemi olmaktadır. Ancak gebelikte ve laktasyondaki annelerde kontrendikedir. Yine ekzoftalmus, intratorasik guatr, tiroid malignitesi şüphesi gibi durumlarda da rölatif kontredikasyonlar oluşmaktadır. RAI tedavisinde, amaç I-131 radyo aktif ajan ile tiroid bezinde destrüksiyon oluşturmaktır. Hipertiroidisi olan hastalarda sıklıkla tek doz yeterlidir. Vücudun diğer alanlarında gelişebilecek yan etki, çok düşük olması ile ihmal edilebilir. Tiyonamid kullanan hastalarda RAI tedavisi kararı alınması durumunda, anti-tiroid ajanın tedaviyi etkileyebileceğinden 1 hafta öncesinde kesilmesi önerilir. RAI tedavisi uygulanmasından hemen sonra hastalar ötiroid duruma gelmezler. Bu süre genellikle birkaç ay içinde gelişmektedir. Takiplerinde yeterli süre geçmesine rağmen ötiroid hale gelmeyen hastalarda ikinci bir tedavi seçeneği oluşturulmalıdır.

Tiyonamidler hipertiroidi tedavisinde kullanılan diğer bir tedavi seçeneğidir. RAI kullanmasında kontrendikasyonu bulunan hastalarda uygulanabilmektedir. Graves hastalığında primer tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Graves hastalığında remisyon sağlandıktan 12-24 ay kadar daha ilaca devam edilmelidir. Tiyonamidler; Metimazol (MM) ve Propiltiourasilden (PTU)

oluşmaktadır. Bu iki ilaçta tiroid hormon sentezinde yer alan tiroid peroksidaz enzimini bloke ederek etki eder. Tiroid peroksidaz enzimi, diyetle alınan iyotun aktif iyot haline dönmesini sağlayan enzimdir. PTU aynı zamanda, periferik dokularda T4'den T3 dönüşümünü engeller. Tiyonamid kullanımı ile birkaç ay sonra ötiroid hale gelebilirler. Her iki ajan da benzer etkileri olsa da, MM daha güvenli olması daha az yan etkiye neden olması sebebi ile daha sık tercih edilmektedir. Bunun istisnası gebeliktir. Gebelikte, PTU daha güvenle tercih edilmektedir.

Tiyonamidlerin, agranülositoz, hepatit, vaskülit gibi yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler çok nadir görülse de, kullanımlarında dikkat edilmelidirler. İlaça başlanması durumunda hastalar bu yan etkileri ve bunlara bağlı gelişebilecek semptomlar açısından (ateş, boğaz ağrısı gb) uyarılmalıdırlar. Lökosit sayıları ve tam kan sayımları tedavinin özellikle erken dönemlerinde kontrol edilebilir ancak rutin önerilmemektedir.

Hipertiroidinin uzun süreli tedavisi cerrahi ile sağlanabilmektedir. Cerrahi endikasyonlarında; büyük tiroid, intratorasik trakeaya bası yapan tiroid olması, erken dönem gebelik beklentisi, RAI almak istememesi, tiyonamid alerjisi bulunması gibi nedenler bulunmaktadır. Ancak hastaların cerrahiye hazırlanması öncesinde tiyonamid tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Yine ameliyattan 2 hafta öncesinde başlanacak ve ameliyat sonrası kesilecek şekilde potasyum iyodür de kullanılmaktadır. Bu şekilde uygulanan tedavi ile preoperatif hipertiroidi etkisini ve ameliyata bağlı komplikasyonları en aza indirmeye çalışılmaktadır. Uygulanan tiroidektomi, uzun süreli remisyon sağlarken aynı zamanda çeşitli komplikasyonları da barındırmaktadır. Örneğin azalan tiroid volümü ile hipotiroidi gelişebilmektedir. Yine cerrahi esnasında rekürren larengeal sinir yaralanmaları, paratiroidektomi ile hipoparatiroidiler gelişebilmektedir.

Hastalarda her tedavinin etkinliği ve yan etkileri anlatılarak en uygun tedavi seçeneği uygulanmalıdır.

## **SONUÇ**

Tirotoksikoz iç hastalıkları ve KBB pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Klinik şüphe ile başlayan tanı serüveninde tirotoksikozun tedavi edilebilmesi için öncelikle etiyolojik tanısının konulması gerekmektedir. Her yaş grubunda tirotoksikoz görülebileceği gibi gerek gebelik gerekse de geriatric hastalarda hastalık yönetiminde dikkatli olunmalıdır.



## KAYNAKLAR

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-499. doi:10.1210/jcem.87.2.8182
2. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(13):1428-1432. doi: 10.1001/archinte.167.13.1428
3. Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med.*2005;165(14):1606-11. doi: 10.1001/archinte.165.14.1606
4. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148(3):626-31. doi: 10.1001/archinte.148.3.626
5. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, et al. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989; 87(5):558-561. doi: 10.1016/s0002-9343(89)80614-x.
6. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(5):641-644. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03016.x.
7. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48(5):798-802. doi: 10.1210/jcem-48-5-798
8. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94. Ayres J, Rees J, Clark TJ, Maisey MN. Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16(2):65-68. doi: 10.1056/NEJM199207093270206
9. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6):2715-2726. doi: 10.1210/jc.2009-2495
10. Davies TF. New thinking on the immunology of Graves' disease. *Thyroid Today* 1992; 15:1-11.
11. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2594-2605. doi:10.1056/NEJMcp0801880
12. Radosavljević VR, Janković SM, Marinković JM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 1996;134(6):699-701. doi:10.1530/eje.0.1340699
13. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, et al. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* 1991;229(5):415-420. doi:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x
14. Mc Dermott MT, Burman KD, Hofeldt FD, et al. Lithium-associated thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1986;80(6):1245-1248. doi:10.1016/0002-9343(86)90697-2
15. Carella C, Mazziotti G, Amato G, et al. Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3656-3661. doi:10.1210/jc.2004-0627
16. Daniels GH, Vladoic A, Brinar V, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):80-89. doi:10.1210/jc.2013-2201
17. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, et al. Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Thyroid.* 2021;31(9):1436-1439. doi:10.1089/thy.2021.0142
18. Duprez L, Hermans J, Van Sande J, et al. Two autonomous nodules of a patient with multinodular goiter harbor different activating mutations of the thyrotropin receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):306-308. doi:10.1210/jcem.82.1.3691

19. Parma J, Duprez L, Van Sande J, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2695-2701. doi:10.1210/jcem.82.8.4144
20. Holzapfel HP, Führer D, Wonerow P, et al. Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4229-4233. doi:10.1210/jcem.82.12.4441
21. Pinducciu C, Borgonovo G, Arezzo A, et al. Toxic thyroid adenoma: absence of DNA mutations of the TSH receptor and Gs alpha. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(1):37-40. doi:10.1530/eje.0.1380037
22. Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, et al. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(4):862-866. doi: 10.1210/jcem.78.4.8157712.
23. Mandel SJ, Lersen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In:Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HN (eds.) *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 362-404.
24. Wynne AG, Gharib H, Scheithauer BW, et al. Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. *Am J Med.* 1992;92(1):15-24. doi:10.1016/0002-9343(92)90009-z
25. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17(6):610-638. doi:10.1210/edrv-17-6-610
26. Rösler A, Litvin Y, Hage C, et al. Familial hyperthyroidism due to inappropriate thyrotropin secretion successfully treated with triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(1):76-82. doi:10.1210/jcem-54-1-76
27. Farid NR, Kascur V, Balazs C. The human thyrotropin receptor is highly mutable: a review of gain-of-function mutations. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(1):25-30. doi:10.1530/eje.0.1430025
28. Volpé R. Subacute (de Quervain's) thyroiditis. *Clin Endocrinol Metab.* 1979;8(1):81-95. doi:10.1016/s0300-595x(79)80011-0
29. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, et al. Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med.* 1982;142(13):2281-2283. doi:10.1001/archinte.142.13.2281
30. Lambert M, Unger J, De Nayer P, Brohet C, Gangji D. Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage. *J Endocrinol Invest.* 1990;13(6):527-530. doi:10.1007/BF03348618
31. Grossmann M, Premaratne E, Desai J, et al. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):669-672. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03253.x
32. Ahmadieh H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:725410. doi:10.1155/2013/725410
33. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-182. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064
34. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):2600-2605. doi:10.1210/clinem/dgab373
35. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229

# BÖLÜM 12

## AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF)

Elif ALTUNEL KILINÇ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF);ataklar halinde seyreden ateş, plörit, artrit, peritonit veya erizipel şeklinde ortaya çıkan cilt bulguları ile karakterize otozomal resesif geçiş paterni gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık epizodlar halinde seyreder ve atak olmayan dönemlerde hastaların hiçbir şikayeti yoktur. Ataklar, genellikle bir ila dört gün arasında sürer. Atak esnasında; CRP ( C- Reaktif Protein) , sedimantasyon hızı, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarında artış beklenir (1,2).

### EPİDEMİYOLOJİ

FMF; Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler arasında yaygındır. Bununla birlikte Kuzey Amerika, Japonya ve Avrupa' dan da yüzlerce vaka bildirim yapılmaktadır(3,4). Endemik ülkelerde FMF prevalansı 1:500 ila 1:1,000 arasında değişmektedir(3). Rapor edilen en yüksek prevalans 1/395 ile Orta Anadolu bölgesindedir(5). Popülasyon büyüklüğü ve hastalık prevalansı dikkate alındığında Türkiye tüm dünyada en fazla FMF hastasının bulunduğu ülkedir (3). Ülkemizdeki taşıyıcılık oranı ise farklı araştırmalarda %15-34 arasında rapor edilmiştir(6). Erkeklerde kadınlara oranla fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar olmakla birlikte kadın ve erkeklerde benzer oranlarda, hatta kadınlarda daha yaygın olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur (7, 8).

### PATOGENEZ

FMF hastalığına sebep olan gen MEFV genidir. Bu gen; 16. kromozomun kısa kolunda klonlanmıştır(9). En sık görülen mutasyonlar; 10. Ekzonda (M694V, V726A, M694I, M680I) ve 2. ekzonda E148Q şeklindedir. MEFV geni 781

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD., elifaltunel@hotmail.com

amino asitten meydana gelen, Fransızlar tarafından “marenostirin (Akdeniz)”, uluslararası grup tarafından” pyrin (pyrexia)” adı verilen proteini kodlamaktadır(10-13).Pirin proteini IL-1 $\beta$  üretimi için gereklidir(14). Bu nedenle, FMF bir inflamatuvar hastalık olarak sınıflandırılır(15).

## KLİNİK BULGULAR

FMF; ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden, atak aralarında hastaların tamamen sağlıklı olduğu otoinflamatuvar bir hastalıktır. Atakların görülme sıklığı değişkendir. Hastalar ataksız uzun bir dönem geçirebilirler. Hastaların %90'ında ilk atak görülme yaşı 20 yaşından öncedir (16, 17). Genel olarak atak esnasında ateş, karın ağrısı, artrit, plörit ve cilt bulgularından özellikle erizipel benzeri eritem görülür (18).

### Karın Ağrısı

FMF'te %95 oranla en sık görülen klinik durum karın ağrısıdır. Genellikle ateş başlamadan birkaç saat önce karın ağrısı başlar ve ateş düştükten sonra 24-48 saat daha devam eder(19). Bu durum peritoniti taklit edecek kadar diffüz, yatak istirahati gerektirecek kadar şiddetli,veya lokalize olabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda özellikle menstrual dönemlerde karın ağrısı atakları artış eğilimindedir(20).

### Ateş

Atak esnasında ateş çoğunlukla > 38 °C üzerinde seyreder ve tipik olarak tekrarlayıcıdır. Ateş; hızla yükselme ve 1-3 gün arasında hızlıca düşme eğilimindedir (21). Genelde 24 saatte düşmesi beklenir. Ateş atak süresince yüksek seyreder. Hastaların tamamına yakınında atak esnasında ateş görülmekle birlikte, az sayıda hastada ateşin görülmediği nöbetler de tanımlanmıştır(22).

### Artrit

Artrit; hastalarından yarısından fazlasında en sık 3. semptom olarak karşımıza çıkar. FMF' te görülen artrit akut ve genelde dejeneratif olmayan karakterdedir(23). Ancak kalça eklemi tutulduğunda dejeneratif karakterde olabilir(25). FMF'te görülen artrit genellikle monoartikülerdir. Tipik olarak alt ekstremitelerin ayak bilekleri ve dizler gibi büyük eklemlerini tutar(24). Eklemler ağrılı ve şiş olur ve bu ataklara ateş eşlik edebilir. Bu durum septik artritinden ayrımını güçleştirir. Ancak eklem aspiratı steril inflamatuvar karakterdedir ve septik artritinden ayrımını sağlar. Semptomlar 1-3 gün içerisinde en üst seviyeye ulaşır.ye-

di gün içerisinde kendiliğinden geçer. Kronik artrit, tüm hastaların %5'inden azında görülür(25). FMF hastalarının %10'luk bir kısmında kronik sakroiliit rapor edilmiştir(26). M694V mutasyonu olan hastalarda artrit ataklarının daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir(27).

### **Perikardit ve Plevrit**

FMF'te perikardit ve plevrite bağlı göğüs ağrısı görülebilir. Perikardit tüm vakaların yaklaşık %1'inde görülmektedir ve plevrite göre çok daha düşük orandadır (28). Plevrit genellikle tek taraflıdır ve kliniğe yan ağrısı olarak yansır. Atak esnasında çekilen direkt grafide pleval effüzyon görülebilir. Diğer serozit atakları gibi sekel bırakmadan iyileşir (29).

### **Cilt Bulguları**

Her 4-5 FMF hastasından birinde cilt bulgularına rastlanır. En sık malleol üzerine ve ayak sırtına yerleşir. Tipik olarak şiş, ağrılı ve kızamık erizipel benzeri eritem ile seyreder. Hastaların %7'lik kısmında Henoch-Schönlein purpurası gözlemlendiği rapor edilmiştir(30).

### **Kas Bulguları**

FMF hastalarının %25 kadarında miyalji ortaya çıkabilir. Klinik olarak ; spontan iyileşen, egzersiz ile oluşan ve uzamış febril miyalji sendromu olmak üzere çeşitli şekillerde kendini gösterir(17,31). Bu klinik spekturumun en önemli formu uzamış febril miyaljidir. Uzamış febril miyalji sendromu, ateş, peritonit, kas -eklem ağrısı, artmış serum akut faz reaktanları ve normal serum kas enzimleri ile karakterizedir (32).

### **Amiloidoz**

Sekonder amiloidoz; diğer isimleri reaktif amiloidoz veya Amiloid-A ilişkili (AA) amiloidoz şeklinde adlandırılan amiloidoz türü, kronik inflamatuvar hastalıklarla bir arada görülür. FMF'te oluşan ikincil amiloidoz da AA tipindedir. Bu tipte biriken protein serum amiloid A'dır (31). Ülkemizde "Ailevi Akdeniz Ateşi" reaktif amiloidozun bilinen en sık nedenidir(32-34). FMF'tehastalığın prognozu belirleyen ve bu sebeple en önemli komplikasyonu olan durum amiloidozdur (29). M694V homozigot mutasyonu pozitif olan hastalarda amiloidoz geliştirme riskinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir(35,36). Amiloidoz klinik olarak özellikle böbrekleri etkiler ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Amiloidoz gastrointestinal sistemi, karaciğeri, dalağı ve testisleri etkileyebilir.

## TANI

FMF için tanı koydurucu spesifik bir fizik muayene bulgusu ve laboratuvar testi yoktur. FMF tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanır. *MEFV* geninin moleküler analizi tek başına tanı koydurmamakla birlikte genetik doğrulama sağlar(37). FMF için çeşitli sınıflandırma ve tanı kriterleri vardır. En çok kullanılan Tel-Hashomer tanı kriterleridir(38)(tablo 1).

**Tablo 1. Tel-Hashomer FMF tanı kriterleri**

### 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 FMF varlığı Olası

**Tanı:** 1 majör + 1 minör kriter

**Kesin Tanı:** 2 majör veya 1 minör + 2 minör kriter

sAA: serum amiloid A; FMF: Familia Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

## TEDAVİ

FMF tedavisinde, kolşisin hastalığın primer tedavisidir. Kolşisin, mikrotübül-lerde depolimerizasyon yaparak etki gösterir (39). Kolşisin 1970’li yıllardan beri FMF tedavisinde kullanılan hem atak şiddeti ve atak sıklığını azaltan, ayrıca amiloidoz gelişimini engelleyen tedavi ajanıdır. FMF hastalarında kolşisinin devamlı kullanımını önerilir. Kolşisinin sadece atak esnasında kullanılması atak sıklığını ve şiddetini azaltmadığı gibi sekonder amiloidoz gelişimini engellemediği de gösterilmiştir (40).

Hastaların yaklaşık %10’unda, maksimum tolere edilen dozlarda kolşisin kullanımına rağmen atak sıklığı ayda 1’in altına inmez ve bu grup hastalar kolşisin tedavisine dirençli kabul edilir(41,42). Bu gruptaki hastalarda tedavi boşluğu anti-interlökin-1 (IL-1) ajanlar tarafından kapatılmıştır (43). Daha yakın zamanlarda proinflamatuvar sitokin IL-1’in FMF aktivitesine aracılık ettiğinin öğrenilmesini takiben, IL-1 blokerleri, kolşisine dirençli FMF hastaları

için olası bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. FMF tedavisi için onay almış ilk IL-1 beta antikorunu kanakinumab ve ilk IL-1 reseptör antagonisti Anakinradır. Bununla birlikte, hiçbir klavuzda ön planda tercih edilmesi gereken IL-1 blokeri tavsiyesi mevcut değildir. Ancak anakinra kısa yarı ömrü ve enfeksiyonlara daha az yatkınlık oluşturması gibi özellikleriyle kanakinumabın önüne geçmiştir. Anakinra, FMF tedavisinde seçilmiş hasta grubunda kullanılan önemli bir tedavi haline gelmiştir(44).

## KAYNAKLAR

1. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1988; 109:164-165
2. Barakat, MH, Mustafa HT, Shakir RA. Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. *Arc Neurol* 1998; 45: 926-7.
3. Ben-Chetrit E Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Care & Research* . 2009;61:1447-1453.
4. Migita K Izumi Y Jiuchi Y et al. C Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Research & Therapy* . 2016;18:175-175.
5. Onen F, Sumer H ,Turkay S et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia. *Turkey. Clinical and Experimental Rheumatology* . 2004;22:S31-S33.
6. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol.*2003; 18:853-9.
7. Koşan C. , Sepetçigil O. , Çayır A. Et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2012; 6(3): 139-145.
8. Yılmaz E, Dinçel N, Sözeri B et al. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci.* 2015;45(6): 1198-206.
9. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi,* 2011, 2: 86-98.
10. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90:797-807. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5)
11. Ritis K, Giaglis S, Spathari N et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63:438-43. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.009258>
12. The French FMF Consortium, Bernot, A., Clepet, C. et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics.* 1997;17:25-31. <https://doi.org/10.1038/ng0997-25>
13. Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Human Mutation.* 1998;11:456-60. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:63.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:63.0.CO;2-G)
14. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. FMF proteini olan pirinin hedeflenen bozulması, endotoksine karşı yüksek hassasiyete ve makrofaj apoptozunda bir kusura neden olur. *Mol Hücre.* 2003; 11 :591-604
15. Özen S, Bilginer Y. Otoinflamatuvar hastalıklar için klinik bir rehber: ailevi Akdeniz ateşi ve akrabalar. *Nat Rev Romatol.* 2014; 10 :135-147
16. Kavak US, Özen S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *JAREM* 2015; 5: 89-93
17. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Medical Journal* 2006; 7: 1-18



18. Lotfy HM, Marzouk H, Farag Y et al. Serum amyloid a level in Egyptian children with familial Mediterranean fever. *Inter Jour Rheum*. 2016;2016:1-6.
19. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *The Lancet* 1998; 351: 659-64
20. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical,molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65: 318-24.
21. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1089-92.
22. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısıl yaklaşım. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Dergisi* ,2003; 35: 1-6.
23. Barut K, Şahin S, Adroviç A, et al. Çocuklukta ailesel Akdeniz ateşi: tek merkezli bir deneyim. *Romatol Int*. 2018; 38 :67-74
24. Lidar M, Kedem R, Mor A, et al. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2005;32(5):859-62.
25. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(SI-2):1591-1610. doi: 10.3906/sag-2008-11.
26. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, et al. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clinical Rheumatology* 2009; 28 (1): 41-46. doi: 10.1007/s10067-008-0980-3
27. Olgun A, Akman S, Kurt I et al. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatology International* 2005; 25 (4): 255-259. doi: 10.1007/s00296-003-0433-x
28. Ozen S. New interest in an old disease: Familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheum* 1999; 17: 745- 9.16
29. Ugan Y., Ermiş F. Ailesel Akdeniz Ateşi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011; 18 (4): 139-143
30. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçopur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997; 24: 323-7..
31. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlu G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 235-8.
32. KURT, Tuba, et al. Protracted Febrile Myalgia Syndrome in Children with Familial Mediterranean Fever. *Kocaeli Medical Journal*, 2021, 10.Supp: 2: 78-83.
33. Kasapçopur Ö. , Arisoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006; 41(1): 9-17.
34. Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 631-633
35. Özdemir Aİ. Üç yüz böbrek amiloidozisinin değerlendirilmesi. IV. *Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi* 1987, Adana, s 33 145
36. Arık N, Taşdemir I, Özyılkan Ö et al.222 renal amiloidozis vakasında klinik ve laboratuvar özellikler. VI. *Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi* 1989, Antalya, s 42
37. Shoat M, Magal N, Shoat T et al. Phenotypegenotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-92.
38. Cazeneue C, Sarkisian T, Pecheux C et al. MEFVGene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever:diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotypegenetic and theapeutic implications. *Am J Genet* 1999; 65: 88-97.
39. Soriano A, Manna R. Ailevi Akdeniz ateşi: yeni fenotipler. *Otoimmün Rev*. 2012; 12 :31-37



40. Sohar E, Gafni J, Pras M et al. Ailevi Akdeniz ateşi. 470 vakanın incelenmesi ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Med'im.* 1967; 43 :227-253
41. Taskiran Ez, Cetinkaya A, Balci et al.. The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *j Cell Biochem.* 2012;113(11):3536-46
42. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302
43. Lidar, M.; Scherrmann, J.M.; Shinar, Y, Et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: Clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004, 33, 273-282.
44. Ozen, S.; Demirkaya, E.; Erer, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75, 644-651.
45. Atas, N.; Eroglu, G.A.; Sodan, H.N. et al. Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: A single-centre real-life study with 101 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021, 39 (Suppl. S132), 30-36.
46. Giat, E., Ben-Zvi, I., Lidar, M., et al. The Preferential Use of Anakinra in Various Settings of FMF: A Review Applied to an Updated Treatment-Related Perspective of the Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3956. <https://doi.org/10.3390/ijms23073956>