




Araştırma Makalesi | Research Article

KOLŞİSİN DİRENÇLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

COLCHICINE-RESISTANT FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

✉  Betül Öksel^{1*},  Nihal Şahin¹,  Hafize Emine Sönmez¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



Öz

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize genetik bir hastalıktır. Bu çalışmada kolşisin direnci olan pediatrik AAA hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile tedavi yanıtlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ağustos 2020 – Eylül 2023 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve AAA tanısı ile takipli olan 629 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kolşisin direnci olan 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların farklı farmasötik kolşisin preparat ve biyolojik ajan kullanım sonrasında atak sıklıkları ve tedavi yanıtları incelendi.

Bulgular: AAA tanılı 629 hastanın 29'unda (%4,6) kolşisin direnci vardı. Hastaların %51,7'si kız, %48,3'ü erkekti, ortalama tanı yaşı 5,5 (1,5-17) yılı. Hastalarımızın %48,3'ünde ailede AAA öyküsü ve %41,2'sinde M694V homozigot mutasyonu mevcuttu. Ataklarında tüm hastalarımızda karın ağrısı şikayeti olup ateş (%89,7) ve artralji (%72,4) sık görülen diğer şikayetlerdi. Öncelikle hastaların 27'sine (%93,1) ithal kolşisin preparatı başlandı. Hastaların ortalama ilaç başlama yaşı 7 (3-18) yılı. Atak sayıları anlamlı olarak azaldı. İthal kolşisin kullanan 27 hastadan; tedaviye yanıt vermeyen 9 hastaya biyolojik ajan tedavisi başlandı. İki hastamızda ise direkt biyolojik ajan tedavisine geçildi. Biyolojik tedavi sonrasında atak sayısında ve atak aralarında bakılan C-reaktif protein düzeyinde anlamlı olarak düşüş saptandı. Anakinra (İnterlökin-1 reseptör antagonisti) tedavisi sonrasında lokal alerjik reaksiyon dışında ciddi yan etki görülen hastamız olmadı.

Sonuç: Kolşisin tedavisi altındayken atakları devam eden hastalarda biyolojik ajana geçilmeden önce kolşisinin ithal formu denenebilir. Dirençli vakalarda biyolojik ajana geçilerek hem atak sıklığı hem de atak aralarında subklinik inflamasyon bulguları azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Kolşisin direnci, İnterlökin 1

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary disease characterized by recurrent attacks of fever and serositis. This study aimed to comprehensively assess the clinical and laboratory data, as well as treatment responses in pediatric FMF patients with colchicine resistance.

Method: A retrospective analysis of 629 outpatient medical records of patients diagnosed with FMF from August 2020 to September 2023 identified 29 colchicine-resistant FMF patients. The study assessed attack frequency and treatment responses to various pharmaceutical colchicine preparations and biological therapies.

Results: Among 629 FMF patients, 29 (4.6%) exhibited colchicine resistance. Gender distribution was 51.7% female and 48.3% male, with a median diagnosis age of 5.5 years (1.5-17 years). Nearly half had a family history of FMF, and 41.2% had the M694V homozygous mutation. All experienced abdominal pain during attacks; common symptoms were fever (89.7%) and arthralgia (72.4%). The median age of medication initiation was 7 (3-18) years. The number of attacks decreased significantly. Among 27 patients using imported colchicine; Biological agent treatment was started in 9 patients who did not respond to treatment. In two of our patients, a biological agent was started directly. After biological treatment, a significant decrease was detected in the number of attacks and the C-reactive protein level measured between attacks. No severe side effects were reported except localized allergic reactions to Anakinra (Interleukin-1 receptor antagonist) treatment.

Conclusion: For patients experiencing persistent attacks under colchicine treatment, the use of imported forms of colchicine can be considered before transitioning to biologic therapies. In cases of resistance, a switch to biological therapies demonstrates efficacy in reducing both the frequency of attacks and subclinical inflammation between episodes.

Keywords: Familial Mediterranean fever, Colchicine resistance, Interleukin-1

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Betül Öksel; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (535) 707 57 45 e-posta/e-mail: betuloksel@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.11.2023

Kabul/Accepted: 08.03.2024

Online Yayın/Published Online: 30.06.2024

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve serözit (peritonit, plörit, akut sinovit) ataklarıyla karakterize, kendini sınırlayan otoinflamatuvar kalıtsal bir hastalıktır. AAA'nın temel tedavisi kolşisindir. Kolşisin, Güz Çiğdemi (*Colchicum autumnale*) çiçeğinden elde edilen, bitkisel bir anti inflamatuvar ajandır. Tedavide amaç atak sıklığını azaltarak hastaların yaşam kalitesini arttırmak, kronik inflamasyonu baskılamak ve en önemlisi sekonder amiloidozu önlemektir.^{1,2} Yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisinin hem klinik atakları hem de sekonder amiloidozu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.³

Kolşisin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte biri kısmi remisyona girmekte; hastaların % 5-10'u ise tedaviye yanıt vermemektedir. Ayrıca hastaların % 2-5'i de ishal, bulantı gibi çeşitli gastrointestinal sistem yan etkileri sebebiyle tedaviyi tolere edememektedir.⁴ Kolşisin direncini belirlemek için farklı görüşler vardır. Örneğin; Hentgen ve ark.⁵ kolşisin direncini yılda 6'dan fazla atak veya son 4-6 ayda 3'den fazla atak olması; Özen ve ark.⁶ ise 6 ay boyunca maksimum tolere edilen kolşisin dozuna rağmen ayda birden fazla atak geçirilmesi olarak tanımlamaktadır. Son yıllarda kolşisin dirençli AAA hastalarında anti-interlökin (IL)-1 ajanlar tedavi alternatifi haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar bu tedavilerin klinik ve laboratuvar iyileşme sağladığını kanıtlamıştır.^{7,8}

Bu çalışmada yerli kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu kesitsel geriye dönük çalışmaya Ağustos 2020-Eylül 2023 arasında Kocaeli Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı'nda AAA tanısı ile takip edilen, ülkemizdeki kolşisin preparatlarına dirençli olan ve 0-18 yaş arası tanı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. (Onay numarası ve tarihi: GOKAEK-2023/17.11, E-80418770-020-490038 sayılı, 23.10.2023).

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı pediatrik AAA sınıflama kriterlerine göre belirlendi.⁹ Hastaların verileri elektronik dosyalardan geriye dönük olarak taranarak kaydedildi. Demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), aile hikayesi (akraba evliliği, ailede AAA, amiloidoz varlığı), klinik bulguları (ateş, karın ağrısı, kabızlık, ishal, göğüs ağrısı, perikardit, artralji, artrit, egzersizle ilişkili bacak ağrısı, miyalji, uzamış febril miyalji, erizipel benzeri döküntü, erizipel dışı döküntü, orşit), laboratuvar bulguları (beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, eritrosit sedimentasyon hızı [ESH] ve C-reaktif protein [CRP] düzeyi) ve *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) gen analiz sonuçları kaydedildi. Ayrıca aldıkları tedaviler, oluşan yan etkiler ve tedavi yanıtları da elektronik kayıtlardan not edildi. Hastaların son vizitte tedavi yanıtları, atak sayıları ve laboratuvar verileri de incelendi. Maksimum tolere edilebilen kolşisin dozuna rağmen son 6 ay içinde ayda bir ya da daha fazla AAA atağı geçiren veya 4-6 aylık bir dönemde ≥ 3 atak

varlığı veya inkomplet ataklarda akut faz reaktanlarından iki veya daha fazlasının yükselmesi veya ataklar arası dönemde subklinik inflamasyon kanıtı olan (atak olmaksızın akut faz yüksekliği) hastalar kolşisin dirençli kabul edildi.^{10,11} İthal (diğer adı ile sıkıştırılmış tablet formu) kolşisin, yerli kolşisin ile benzer dozlarda hastalara verildi.

İstatistiksel Yöntem

Veri tabanı SPSS software kullanılarak oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymadığı için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi ve bağımlı grupların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin analizi için Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı 629 hastanın verileri tarandı. Bu hastaların 29'unun (%4,6) kolşisin dirençli olduğu belirlendi. Çalışmaya kolşisin dirençli olan bu 29 hasta dahil edildi. Hastaların 15'i (%51,7) kız, 14'ü (%48,3) erkekti. Hastaların ortanca tanı yaşları 5,5 (1,5-17) yıldır. Son kontroldeki yaşları ortanca 9,7 (4,3-18,7) yıldır.

Aile hikayesi incelendiğinde; akraba evliliği oranı %6,9 (n=2), ailede AAA hikayesi %48,3 (n=14) ve ailede amiloidoz varlığı %3,4 (n=1) idi.

Hastaların atak özellikleri incelendiğinde (Şekil 1); karın ağrısı 29 (%100), ateş 26 (%89,7), artralji 21 (%72,4), göğüs ağrısı 8 (%27,6), artrit 6 (%20,7), ishal 5 (%17,2), egzersiz ilişkili bacak ağrısı 4 (%13,8), miyalji 4 (%13,8), erizipel benzeri döküntü 3 (%10,3), erizipel dışı döküntü 2 (%6,9) hastada mevcuttu. Ataklarında kabızlık, perikardit, uzamış febril miyalji veya orşit şikayeti olan hasta yoktu. Hastaların hiçbirinde amiloidoz saptanmadı.

Hastalarda tespit edilen en sık genetik mutasyon; ekzon 10 homozigot (M694V/M694V) mutasyonuydu (n=12, %41,2). Hastaların 5'inde (%17,2) ekzon 10 heterozigot, 5'inde (%17,2) ekzon 10 birleşik heterozigot, 1'inde (%3,5) ekzon 10/non ekzon 10 birleşik heterozigot, 4'ünde (%13,9) non ekzon 10 heterozigot ve 1'inde (%3,5) önemi bilinmeyen mutasyon mevcuttu. Bir hastanın mutasyon bilgisine ulaşılamadı (Tablo 1).

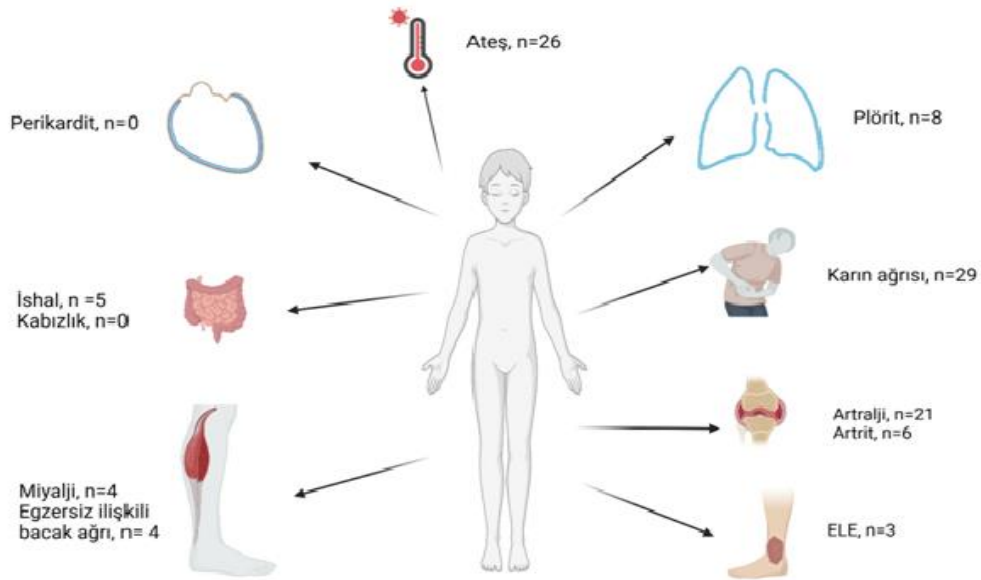
Kolşisin direnci olan 29 hastamızın 27'sine (%93,1) ithal kolşisin (diğer adı ile sıkıştırılmış tablet formunda kolşisin) preparatı (*Colchicine Opocalcium*) başlandı. Hastaların ortanca ilaç başlama yaşı 7 (3-18) yıldır. İthal kolşisin preparatı başlamadan önce geçirilen atak sayısı ortanca 8 (2-15) atak yıldır, beyaz küre sayısı 9350(4050-20000) mm³, hemoglobin değeri 11(9-16) g/dL, ESH 32(2-69) mm/saat ve CRP düzeyi 29,5 (1-170)mg/L olarak saptandı. İthal kolşisin preparatı tedavisi öncesi ve sonrasında geçirilen atak sayısı Tablo 2'de gösterilmiştir. İthal kolşisin kullanan 27 hastanın %66,7'si ithal kolşisin tedavisine yanıt vermiş

olup atak sayıları azaldı, %33,3'ünde ise tedaviye direnç nedeniyle biyolojik ajan tedavisine geçildi.

Tablo 1. Hastaların genetik mutasyon sonuçları

Genetik mutasyon sonuçları	N	%
M694V/M694V	12	41,2
M694V/M680I	2	6,9
M694V/V726A	2	6,9
M680I/V726A	1	3,5
M694V/E148Q	1	3,5
M694V/-	3	10,2
P369S/-	2	6,9
M680I/-	2	6,9
E148Q/-	1	3,5
K695R/-	1	3,5
Önemi bilinmeyen	1	3,5

İthal kolşisin kullanan 27 hastadan; tedaviye yanıt vermeyen 9 hastaya biyolojik ajan tedavisi başlandı. İki hastamızda ise şiddetli atak nedeni ile direkt biyolojik ajan tedavisine geçildi. Biyolojik ajan başlama yaşı ortanca 11 (4-17) yılı. Bu hastalarda biyolojik ajan kullanırken yerli kolşisin tedavisine de devam edildi. Biyolojik ajan başlamadan önce geçirilen atak sayısı ortanca 5 (2-12) yılı, beyaz küre sayısı 9860 (4700-15520) mm³, hemoglobin değeri 11 (9-14) g/dL, ESH 20 (12-68) mm/saat ve CRP düzeyi 29 (4-158) mg/L olarak saptandı. Biyolojik ajan kullanım süresi ortanca 7 (3-37) aydı. Tüm hastalara öncelikle Anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) tedavisi başlandı. Anakinra tedavisi sonrası; 6 hastada lokal alerjik reaksiyon, 4 hastada tedaviye yanıtızsızlık ve 1 hastada enjeksiyon bölgesinde ağrı nedeni ile Kanakinumab (IL-1β monoklonal antikoru) tedavisine geçildi. Anakinra kullanım sırasında sık atak geçirmeye devam eden 4 hasta tedaviye yanıtızsız olarak kabul edildi.



Şekil 1. Hastaların ataklarının klinik özellikleri

Tablo 2. Tedavi (İthal kolşisin ve biyolojik ilaç) öncesi ve sonrası atak sıklığı ve laboratuvar verileri

	İthal kolşisin preparatı öncesi (n=27)	İthal kolşisin preparatı sonrası (n=27)	p değeri
Atak sayısı, yıl*	8 (2-15)	5 (2-12)	0,01
Beyaz küre sayısı, mm ³ *	9350 (4050-20000),	9860 (4700-15520)	0,008
Hemoglobin değeri, g/dL*	11 (9-16)	11 (9-14)	0,317
ESH, mm/saat*	32 (2-69)	20 (12-68)	0,953
CRP, mg/L*	29,5 (1-170)	29 (4-158)	0,515
	Biyolojik tedavi öncesi (n=11)	Biyolojik tedavi sonrası (n=11)	p değeri
Atak sayısı, yıl*	5 (2-12)	2 (0-3)	0,006
Beyaz küre sayısı, mm ³ *	9860 (4700-15520)	7590 (4640-17770)	0,038
Hemoglobin değeri, g/dL*	11 (9-14)	12 (9-16)	0,053
ESH, mm/saat*	20 (12-68)	12 (2-52)	0,075
CRP, mg/L*	29 (4-158)	2 (0,4-46)	0,036

ESH; eritrosit sedimantasyon hızı, CRP; C-reaktif protein * Ortanca (minimum-maksimum)

Hastaların son kontrol yaşı ortanca 9 (4-19) yılı. Son kontrolde aylık geçirilen atak sayısı ortanca 0 (0-1) idi. En son kontrollerinde bakılan beyaz küre sayısı 7590 (4640-17770) mm³, hemoglobin değeri 12 (9-16) g/dL, ESH 12 (2-52) mm/saat ve CRP düzeyi 2 (0,4-46) mg/L olarak tespit edildi. Hastaların ortanca takip süresi 4,5 (0,9-16) yılı.

Tartışma

Çalışmamızda kolşisin tedavisine dirençli pediatrik 29 AAA hastalarında; ithal tablete geçilmesinin atak sıklığını azalttığını ancak atak aralarında bakılan akut faz reaktanlarında (ESH, CRP) anlamlı düşüşe neden olmadığını bulduk. Biyolojik ajana geçilen hastalarımızın ise hem atak sayısı hem de ataksız dönemde bakılan CRP düzeyinde anlamlı ölçüde azalma mevcuttu.

Ülkemizde film ve şeker kaplı tablet formunda, sigorta kapsamında ödenen iki tane kolşisin preparatı bulunmaktadır (Colchicum-Dispert®, Recordati, Turkey&Kolsin®, İbrahim Etem Ulagay, Turkey). Ancak kolşisine direnç veya yan etki gelişmesi durumunda ithal tablet olan Colchicineopocalcium® (MayolySpindler, France) isimli ilaç kullanılabilir. Türk Eczacılar Birliği tarafından bu ilacın temin edilmesi sağlanmaktadır.⁶⁻⁸Farklı farmasötik kolşisin preparatlarına geçilmesinin atak sıklığını azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bu durum Türkiye’de uygulanan yaygın bir uygulamadır.¹²Kolşisin preparatlarının farklı biyofarmasötik ve farmakokinetik özelliklerinin olması klinik yanıtlardaki değişikliği açıklayabilir. Emmungil ve ark.¹², kolşisin tedavisine dirençli 50 erişkin hastayı değerlendirmiş ve ithal kolşisin preparatına geçildiğinde atak sıklığının azaldığını göstermişlerdir. Bağlan ve ark.¹³ise AAA tanılı 35 çocuğu incelemişlerdir. Bu hastalarda ithal kolşisin preparatı ile atak sıklığının azaldığını ve atak arası dönemde akut faz reaktanlarının gerilediğini ortaya koymuşlardır. Türkuçar ve ark.’nın¹⁴ 29 AAA tanılı hastada farklı farmasötik etkili kolşisin preparatlarını karşılaştırdıkları çalışmada da ithal kolşisin ile atak sayısı ve süresi belirgin azalmıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ithal kolşisin tedavisine geçildiğinde hastaların yıllık geçirdikleri atak sayısı belirgin olarak düşmüştür. Ancak atak arası dönemde bakılan akut faz reaktanları açısından bir fark bulunamamıştır.

Kolşisin; jejunum ve ileumdan emilir. Oral biyoyararlanımı hastadan hastaya değişmektedir. Kolşisinin taşınmasında P-glikoprotein çoklu ilaç taşıyıcısı (ABCB1), metabolize edilmesinde de Sitokrom p450 (CYP3A4) enzimi kritik rol oynamaktadır. Bu enzimdeki polimorfizmler de enzim ekspresyonu veya aktivitesinde değişikliklere yol açarak kolşisin etkinliğinde değişikliğe neden olabilir.¹⁵Ayrıca, ABCB1 ve CYP3A4 ile etkileşime giren ilaçlar da kolşisin konsantrasyonunu değiştirip etkinliğini ve toksisitesini etkileyebilir.¹⁶ Oral biyoyararlanımı etkileyen bu faktörler farklı kolşisin preparatları arasındaki etki farkını açıklayabilir.

Öztürk ve ark.’nın¹⁷ çalışmasında 3454 AAA tanılı çocuk hasta retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların %4,3’ünde kolşisin direnci saptanmıştır. Kolşisin dirençli bu hastaların %61,7’sinin kadın cinsiyette olduğu bildirilmiştir.

Yine başka bir çalışmada geç başlangıçlı AAA’nın kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü bulunmuştur.¹⁸ Çalışmamızda 629 AAA tanılı hastamızın %4,6’sında kolşisin direnci vardı ve bu oran literatür ile uyumluydu. Hastalarımızın %51,7’si kız, %48,3’ü erkekti, yaş ortancası 9,7 (4,3-18,7), ortanca tanı yaşı ise 5,5 (1,5-17) yılı. Ailevi Akdeniz ateşi genetik geçişli bir hastalık olup ülkemizde yapılan büyük serili bir kohort çalışmasında; pediatrik AAA hastalarının %55,2’sinde ailede AAA öyküsü olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastalarımızın %48,3’ünde aile öyküsü mevcuttu. Kolşisin direnci olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %74,2’sinde ateş ve karın ağrısı, %28,5’inde göğüs ağrısı ve %20’sinde artrit olduğu bildirilmiştir.¹³ Eroğlu ve ark.’nın⁴ çalışmasında ise kolşisin dirençli çocuklarda en sık gözlenen semptomun ateş ve karın ağrısı olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda en sık bulgu karın ağrısı olup tüm hastalarda mevcuttu. Karın ağrısından sonra en sık görülen şikayetler sırasıyla ateş (%89,7) ve artralji (%72,4) idi. Bayram ve ark.¹⁹ subklinik inflamasyonu olan ve olmayan AAA hastalarını karşılaştırmışlar ve artrit/artralji, miyalji, erizipel benzeri döküntü, amiloidoz ve M694V mutasyonunun subklinik inflamasyonu olan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ülkemizde kolşisin direncini öngörmek amacı ile yapılan bir çalışmada, tekrarlayan artrit, uzamış febril miyalji, erizipel benzeri döküntü, egzersizle ilişkili bacak ağrısı ve M694V homozigot mutasyon varlığı kolşisin direnci için risk faktörleri olarak belirlenmiştir.²⁰ Çalışma grubumuzda da artralji şikayeti sık olarak görülmekte olup AAA’nın tanı kriterlerinde yer almayan bu şikayet, kolşisin direncini göstermede uyarıcı bir semptom olabilir, hastaların yakından takip edilmesi önemlidir.

Kolşisin direnci olan 14 çocuk ve adolesanda yapılan çalışmada bir hasta dışında bütün hastalarda ekzon 10 homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır.⁴ Başka bir çalışmada da kolşisin direnci olan hastaların %66’sında M694V/M694V homozigot mutasyonu saptanmıştır.²¹ Şahin ve ark.’nın²² kolşisin direncini tahmin etmeye yönelik yardımcı faktörleri belirlemek için yaptıkları çalışmada; kolşisin direnci olan grupta ekzon 10 homozigot mutasyonu (%97) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda en sık saptanan mutasyon ekzon 10 homozigot (M694V/M694V) mutasyonu (n=12, %41,2) idi. Homozigot M694V mutasyonunun varlığının kolşisin tedavisine daha az yanıt verilmesi ve ciddi hastalık seyri ile yakından ilişkili bir faktör olduğu kabul edilmektedir.²³Omenttei ve ark.²⁴MEFV mutasyonlarının sayısı ve penetrasyonunun artmasını daha yüksek IL-1 düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu da homozigot M694V hastalarında kolşisin doz gereksiniminin artmasına ve kolşisin tedavisine yanıtınlığı açıklayabilmektedir. Bu hastalarda anti IL-1 tedavi etkili bir alternatiftir.

Yeterli dozda kolşisin tedavisine rağmen atakları devam eden veya ataksız dönemlerde subklinik inflamasyonu olan hastalarda anti-IL-1 tedavisi uygulanmaktadır. İkinci ve ark.’nın²⁵ çalışmasında Kanakinumab verilen AAA hastalarının atak sıklıklarının ve akut faz reaktanlarının (ESH, CRP) azaldığı gösterilmiştir. Ülkemizde erişkin ve

pediyatrik popülasyonda yapılan başka bir çalışmada biyolojik ajan tedavisine geçildikten sonra aylık ve yıllık atak sayısının azaldığı ve akut faz reaktanların tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde biyolojik ajan sonrası hastaların atak sayısında anlamlı bir düşüş ve CRP düzeyinde anlamlı düzelme saptandı.

Her ne kadar IL-1 antagonistleri kolşisin dirençli AAA olgularında oldukça etkili olsa da bazı yan etkileri vardır. Örneğin Eroğlu ve ark.⁴ kolşisin direnci nedeniyle Anakinra verilen 14 hastanın 3'ünde ürtiker ve enjeksiyon bölgesinde ağrı nedeni ile Kanakinumab'a geçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Lokal alerjik reaksiyonlar dışında IL-1 antagonistlerinin enfeksiyonlara da yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Çetin ve ark.'nın²⁶ kolşisin dirençli çocuk ve erişkin hastaları inceledikleri çalışmasında Anakinra tedavisi alan bir hastada ciddi Klebsiella pnömonisi görülmüş, ancak herhangi bir alerjik reaksiyon gözlenmemiştir. Kolşisine dirençli AAA hastalarında Kanakinumab'ın uzun vadeli etkinlik ve güvenliğini inceleyen uluslararası bir çalışmada; tedavi ilişkili genelde hafif ve orta şiddette yan etkiler bildirilmiş olup üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artış saptanmıştır. Altı hastada akut sinüzit, selülit, gastroenterit, enfeksiyöz kolit, peritonit ve üriner sistem enfeksiyonu gibi ciddi yan etki bildirilmiştir.²⁷ Çalışmamızda; Anakinra tedavisi alan 6 hastamızda lokal alerjik reaksiyon, bir hastamızda enjeksiyon bölgesinde ağrı yan etkisi gözlemlendi ve Kanakinumab tedavisine geçildi. Biyolojik tedavi alan hastalarımızda tüberküloz dahil herhangi bir enfeksiyon sıklığında artış görülmedi, hastalarımız tedavilerine devam etmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları küçük bir hasta popülasyonunda yapılan geriye dönük özellikte olmasıdır.

Sonuç

Kolşisin temel tedavi ajanı olsa da atakların kontrol edilemediği hastalarda alternatif tedaviler gündeme gelmektedir. Özellikle tedaviye dirençli hastalarda biyolojik ajan kullanılmadan önce farklı farmasötik preparatlara geçilip tedavi yanıtı değerlendirilebilir.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay numarası ve tarihi: GOKAEK-2023/17.11, E-80418770-020-490038 sayılı, 23.10.2023).

Çıkar Çatışması

Yazarların konuyla ve/veya herhangi başka bir yazar ile ilgili maddi veya manevi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

BÖ, NŞ, HES: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı esnasında ortak çalışmıştır.

Kaynaklar

1. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. *Textbook of autoinflammation*. 2019;Vol 10: Springer.
2. Ben-Chetrit E, Levy MJTL. Familial mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-664. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09408-7.
3. Ozkan E OO, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972.
4. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen SJRI. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015;35:1733-1737. doi:10.1007/s00296-015-3293-2.
5. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-391. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
6. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):897-901. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204719.
7. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e483. doi:10.1542/peds.2006-1434.
8. Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami AJMR. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(4):797-802. doi: 10.1093/mr/roab048.
9. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509.
10. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
11. Kavrul Kayaalp G, Sozeri B, Sonmez HE, et al. Adherence to best practice consensus guidelines for familial Mediterranean fever: a modified Delphi study among paediatric rheumatologists in Turkey. *Rheumatol Int*. Jan 2022;42(1):87-94. doi: 10.1007/s00296-020-04776-1
12. Emmungil H, İlgen U, Turan S, Yaman S, Küçükşahin OJRi. Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same? *Rheumatol Int*. 2020;40(1):129-135. doi:10.1007/s00296-019-04432-3.
13. Bağlan E, Ozdel S, Bulbul MJMr. Do all colchicine preparations have the same effectiveness in patients with familial Mediterranean fever? *Mod Rheumatol*. 2021;31(2):481-484. doi:10.1080/14397595.2020.1790139.
14. Türkuçar S, Yener GO, Dundar HA, et al. Comparison of Different Pharmaceutical Preparations of Colchicine in Children with Familial Mediterranean Fever: Is Colchicine Opocalcium a Good Alternative? *Balkan Med J*. 2021;38(1):29. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.5.2205.220.
15. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1540-1544.
16. Gül AJBP, Rheumatology RC. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial

- Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):296-303. doi:10.1016/j.berh.2016.09.001.
17. Öztürk K, Coşkuner T, Bağlan E, et al. Real-life data from the largest pediatric familial mediterranean fever cohort. *Front Pediatr*. 2022;9:805919. doi:10.3389/fped.2021.805919.
 18. Gursoy D, GEZER H, ÖZ N, Ozer A, Kasman S, DURUÖZ MJNCol. Clinical features, functional status, and quality of life in patients with late-onset familial Mediterranean fever. *North Clin Istanb*. 2023;10(4). doi:10.14744/nci.2022.76736.
 19. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35:1393-1398. doi:10.1007/s00296-015-3227-z.
 20. Aktay Ayaz N, Demirkan FG, Coşkuner T, et al. PREDICT-crFMF score: A novel model for predicting colchicine resistance in children with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2023:road008. doi:10.1093/mr/road008.
 21. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HEJRI. Comorbidities and phenotype–genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):113-120. doi:10.1007/s00296-020-04592-7.
 22. Sahin N, Ozdemir Cicek S, Pac Kisaarslan A, Poyrazoglu MH, Gunduz Z, Dusunsel RJMr. The remarkable characteristics of the children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever in Turkey. *Mod Rheumatol*. 2022;32(1):177-185. doi:10.1080/14397595.2021.1908502.
 23. Lidar M, Yonath H, Shechter N, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):72-76. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.025.
 24. Omenetti A, Carta S, Delfino L, Martini A, Gattorno M, Rubartelli AJAotrd. Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):462-469. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202774.
 25. Kislak Ekinci RM, Balci S, Dogruel D, Altintas DU, Yilmaz MJPD. Canakinumab in children with familial Mediterranean fever: a single-center, retrospective analysis. *Paediatr Drugs*. 2019;21:389-395. doi:10.1007/s40272-019-00354-6.
 26. Cetin P, Sari I, Sozeri B, et al. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation*. 2015;38:27-31. doi:10.1007/s10753-014-0004-1.
 27. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1362-1369. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217419.