T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA DİYET İLE HASTALIK ŞİDDETİ VE KOLŞİSİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA DİYET İLE HASTALIK ŞİDDETİ VE KOLŞİSİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet OMMA
Eş Danışman: Dr. Öğt. Üyesi Nuray YILMAZ ÇAKMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi paylaşımını ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimleriyle esin kaynağı olan başta değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet OMMA'ya ve eş danışmanlarım Doç. Dr. Tülay OMMA'ya, Dr. Öğt. Üyesi Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a, Dr. Öğt. Üyesi Hümeyra ZENGİN'e,

Asistanlığım süresince sorunlara çözüm odaklı yaklaşan ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim başhekimimiz Doç. Dr. Osman İNAN'a,

Kliniğimizin eğitim sorumlusu Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER'e,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum, ilgisine, bilgisine ve yaklaşımına hayran kaldığım Doç. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na,

İhtiyaç duyduğumuz her an desteğini, bilgisini ve tecrübelerini paylaşan kliniğimizin uzmanı Uzm. Dr. Yusufcan YILMAZ'a,

Mutlu, stresli ve zor zamanlarımda yanımda olan arkadaşlarım Hatice TURGUT, Ayşe Nur SAĞLAM, A. Gökçen YILDIRIM KONAKÇI, Aleyna KOF, E. Naz ELMACİ ve S. Naz SEZER'e,

Tez sürecim boyunca yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini paylaşan Yağnur UZUN'a,

Beraber çalıştığım tüm değerli hocalarımıza, uzmanlarımıza, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yaşadığım zorluklarda, güzelliklerde, her anımda yanımda olan ve desteklerini, sevgilerini, dualarını hiçbir zaman esirgemeyen annem Yasemin YAKIŞIKLI, babam Muhsin YAKIŞIKLI, kardeşlerim Hakan Berk ve Tuğberk YAKIŞIKLI'ya,

Tüm anlarımda yanımda olmasını istediğim, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren, en büyük şansım canım eşim Koray ARSLAN'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Beyza Nur Yakışıklı Arslan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 14
2. GENEL BİLGİLER 17
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) 17
2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanım ve Tarihçe 17
2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji 17
2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik 18
2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenez 19
2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulgular 20
2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar Bulguları 27
2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı 28
2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı 31
2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavi 32
2.1.9.1. Hastalık kontrolü, atak ve AA amiloidozdan korunma 33
2.1.9.2. Akut atak tedavisi 40
2.1.9.3. Komorbiditelerin ve komplikasyonların tedavisi 40
2.1.10. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi 41
2.2. DİYET 43
2.2.1. Diyet İnflamatuar İndeksi (Dİİ) 43
2.2.2. Diyet Asit Yükü- Neap (Net Endojen Asit Üretimi) ve Pral (Potansiyel Renal Asit Yükü) 44
2.2.3. Akdeniz Diyetine Uyum Skoru (KIDMED) 46
3. GEREÇ VE YÖNTEM 48
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 48

3.2. AAA HASTALARINDA ATAK TANIMI VE KOLŞİSİN DİRENCİ 49
3.3. AAA HASTALARINDA HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 49
3.4. DİYET DEĞERLENDİRİLMESİ 50
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ 51
4. BULGULAR 52
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR 65
7. KAYNAKÇA 67
8. ÖZGEÇMİŞ 74
9. EKLER 75
EK-1: ETİK KURUL KARARI 75
EK-2: AKADEMİK KURUL KARARI 79

KISALTMALAR

AA	**:**	Amyloid associate chain
AAA	**:**	Ailevi Akdeniz Ateşi
ARA	**:**	Akut Romatizmal Ateş
BMI(VKİ)	**:**	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
CAPS	**:**	Kriyopirin İlişkili Periyodik Ateş Sendromu
CINCA/NOMID	**:**	Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz- Artikuler Sendrom/ Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık
CRP	**:**	C-Reaktif Protein
DII	**:**	Diyet İnflamatuar İndeksi
ESH	**:**	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FCAS	**:**	Ailevi Soğuk İlişkili Otoinflamatuar Sendrom
FMF	**:**	Familial Mediterranean Fever
HIDS	**:**	Hiperimmünglobulin D Sendromu
HSP	**:**	Henoch Schönlein Purpurası
ISSF	**:**	AAA için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi
IL-1β	**:**	İnterlökin 1 Beta
KIDMED	**:**	Akdeniz Diyetine Uyum Skoru
MEFV	**:**	Mediterranean Fever
MWS	**:**	Muckle-Wells Sendromu
NEAP	**:**	Net Endojen Asit Üretimi
NF-κβ	**:**	Nükleer Faktör Kappa Beta
NSAİİ	**:**	Nonsteroidal Anti İnflamatuar İlaçlar
PAN	**:**	Poliarteritis Nodosa
PFAPA	**:**	Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit
PFMS	**:**	Uzamış Febril Miyalji Sendromu
PRAL	**:**	Potansiyel Renal Asit Yükü
RA	**:**	Romatoid Artrit
SAA	**:**	Serum Amiloid A
SLE	**:**	Sistemik Lupus Eritematosuz
SpA	**:**	Spondiloartropati
TNF-α	**:**	Tümör Nekrozis Faktör- alfa
TRAPS	**:**	TNF Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Etnik gruplara göre en sık görülen MEFV gen mutasyonları 19
Tablo 2. Amiloidoz tipleri, öncül proteinleri ve ilişkili oldukları klinik durum 26
Tablo 3. Tel Hashomer Tanı Kriterleri 28
Tablo 4. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Tanı Kriterleri 29
Tablo 5. Yalçınkaya ve Özen Pediatrik Tanı Kriterleri 30
Tablo 6. AAA Hastaları için Eurofever/PRINTO Sınıflandırma Kriterleri 30
Tablo 7. Periyodik Ateş Sendromları 31
Tablo 8. AAA ile beraber görülen bazı komorbiditeler ve uygulanan tedaviler 40
Tablo 9. Pras ve ekibinin Şiddet Skorlama Sistemi 41
Tablo 10. ISSF (Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi) 42
Tablo 11. Akdeniz Diyetine Uyumu Değerlendirmek için KIDMED anketi 47
Tablo 12. Hastalık şiddeti ISSF (uluslarası şiddet skorlama sistemi) 49
Tablo 13. Grupların demografik verilerin ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması 52
Tablo 14. Grupların sigara içme durumu 52
Tablo 15. AAA hasta grubunun aile öyküsü, semptom yaşı, tanı yaşı 53
Tablo 16. AAA hasta grubunun atak esnasındaki semptomları 53
Tablo 17. Hasta grubunun AAA mutasyon durumları 54
Tablo 18. Hasta grubunun ISSF skoruna göre hastalık şiddeti 54
Tablo 19. Gruplarda proteinüri varlığı ve ailelerinde diyaliz öyküsünün karşılaştırılması 54
Tablo 20. Hasta grubunun ilaç kullanımları 55
Tablo 21. Hasta grubunun kolşisin direnci ve intolere durumu 55
Tablo 22. Hasta grubunun sakroileit ve amiloidoz varlıkları 55
Tablo 23. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması 56
Tablo 24. Grupların DII, PRAL, NEAP ve KIDMED değerlerinin karşılaştırılması 56

Tablo 25. Hasta grubunda kolşisin direnci varlığına göre DII, PRAL, NEAP, KIDMED ve idrar pH değerlerinin karşılaştırılması..... 57
Tablo 26. Hasta grubunda DII, PRAL ve NEAP korelasyonu 57
Tablo 27. Hasta grubunda idrar pH korelasyonu..... 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MEFV gen dizi varyantları 18
Şekil 2. Pyrin proteinin alanları 20
Şekil 3. Anakinra'nın yan etkileri 37
Şekil 4. Asit içeriği yüksek diyetler ile beslenme sonucu görülen metabolik bozukluklar 46

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ile beraber periton, sinovya, plevra ve perikard tutulumu yapan serozal inflamasyon atakları ile karakterize, 6-72 saat arası süren ve kendiliğinden gerileyen, otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. AAA esas olarak Akdeniz kökenli bireylerde görülür. MEFV gen mutasyonu sorumludur. AAA hastalığın tanısı klinik bulgulara, aile öyküsüne, laboratuvar testlerine, tedaviye yanıta ve diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanmasına dayanır. AAA'nın başlıca komplikasyonu renal amiloidoz gelişmesidir. Hastalığın tedavisinin temeli, kolşisindir. Düzenli ve en az 6 ay boyunca maksimum dozda kolşisin kullanımına rağmen atakların devam etmesi veya sürekli olarak artmış akut faz belirteçlerinin görülmesi kolşisin dirençli olarak tanımlanmaktadır. AAA hastalığının hayat boyu yönetiminde geniş kabul gören görüş hastalık şiddet derecesine göre sınıflandırılarak takibidir. Bunun için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir ve henüz fikir birliği yoktur. 2016'da yapılan çalışma ile Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF) yayınlandı. AAA'nın fenotipik varyasyonu ve şiddeti esas olarak MEFV genotipleri tarafından belirlenir ancak ataklar, diyet, mevsimler, intestinal mikrobiyata, enfeksiyon, stres, mens dönemi gibi faktörlerden tetiklenebilir. Mikrobiyota diyetten doğrudan etkilendiğinden, AAA'nın kontrolünde diyetin temel rolü artan desteğe ulaşmaktır. AAA, kronik inflamasyon ile ilişkilidir ve diyet bileşenlerinin inflamasyona etki ettiği bilinmektedir. Diyet İnflamatuar İndeksi (DII), diyetin inflamatuar potansiyelini ölçmek için geliştirilmiştir. Yüksek DII skoru proinflamatuar durumla ilişkiliyken düşük DII skoru antiinflamatuar durumla ilişkilidir. Diyet, asit-baz dengesinin sürdürülmesinde de kritik bir rol oynar. Diyetteki besinlerin asit yükünü tahmin etmek için net asit üretimi (NEAP) indeksi ve Potansiyel renal asit yükü (PRAL) kullanılır. NEAP ve PRAL değerlerinin yüksek olması, asidik yükün arttığını gösterirken, düşük olması alkali yükün arttığına işaret eder. Akdeniz çevresinde yaşayan toplumların benimsediği bir başka beslenme modeli olan Akdeniz diyeti araştırmalar sonucunda kardiyovasküler, metabolik ve zihinsel hastalıklara karşı olumlu etkileri olduğunu göstermektedir ve son araştırmalar, Akdeniz diyetine uyumu değerlendirmek için sık kullanılan skorlama sistemlerinden biri olarak KIDMED anketinin öne çıktığını göstermektedir.

Çalışmamızda diyet inflamatuar indeksi, diyet asit yükü hesaplanarak ve KIDMED anketi sorgulanarak diyet ile hastalık şiddeti ve kolşisin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniğinde takipli olan, AAA tanısı almış 153 hasta ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji ya da İç Hastalıkları polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran kronik hastalık tanısı olmayan 105 gönüllü kontrol grubu dahil edildi. AAA hastaları kolşisin direnç varlığına göre gruplandırıldı. AAA hastalarının rutin kontrollerinde hemogram, biyokimya ve inflamatuar belirteçleri, tam idrar tetkikine ve kontrol grubunun son üç ay içinde varsa yapılmış tetkiklerinin sonuçlarına bakıldı. Katılımcıların boy ve kilo ölçümü yapıldı BMI'sı hesaplandı. AAA hastalarının ISSF skoru ile hastalık şiddeti belirlendi. AAA tanısı almış hastalara ve sağlıklı gönüllülere besin tüketim sıklığı anketi ve Akdeniz diyetine uyum anketi (KIDMED) uygulandı. Besin tüketim sıklığı anketinden çalışmada yer alan diyetisyen tarafından BEBİS (Bilgisayar destekli beslenme programı) programı ile diyet inflamatuar indeksi ve diyet asit yükü (PRAL ve NEAP) hesaplandı. Analizler SPSS 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmamız kesitsel prospektif bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Ailevi akdeniz ateşi hasta grubunda bulunanların %41,8'i erkek ve %58,2'si kadın; kontrol grubunda bulunanların %38,1'i erkek ve %61,9'u kadındır. Hasta grubunda bulunanların yaş ortalaması 31,99±10,88, kontrol grubunda bulunanların yaş ortalaması ise 29,56±7,10'dır. Hasta ve kontrol grubu arasında kilo, boy ve BMI'sı eşleşiyordu. Hastalarımızın şikayetlerinin başladığı yaş ortalaması 12,14±9,63 olarak ve tanı yaşı ise 19,86±11,67 olarak görülmüştür. Hastaların %5,1'inin AAA mutasyonu negatif iken %36,4'ünün homozigot (en sık M694V, M680I, E148Q) %24,6'sının heterozigot (en sık M694V, V726A, M680I, E148Q, A744S) ve %33,9'unun birleşik heterozigottur (en sık; M694V/E148Q, M694V/V726A, M694V/M680I, M694V/R761H, M680I/V726A). ISSF'ye göre %9,2'si hafif, %79,7'si orta ve %11,1'i ise şiddetli hastalık görüldü. 153 hastanın 58'i kolşisin dirençli (%37,9'u) ve 15'i kolşisin intolerandır (%9,8'i). Hastalarımızın %12,4'ünde sakroileit ve %3,3'ünde ise amiloidoz görülmüştür. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında DII, PRAL ve NEAP değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Kolşisin direnci olanlar ve olmayanlar arasında da anlamlı farklılık

görülmedi. Hastalarımızın DII değeri ile BMI arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Hasta grubunun idrar pH değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Dİİ, PRAL ve NEAP sonuçları ile idrar pH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hasta grubunda idrar pH ile ESH ve SAA arasında negatif bir yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Kolşisin direnci olan hastaların idrar pH değeri kolşisin direnci olmayan hastalara göre anlamlı bir şekilde düşük gözlemlenmiştir. Hasta grubunda bulunanların KIDMED değeri kontrol grubunda bulunanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Hasta grubunda bulunanların ESH ve CRP değeri kontrol grubundakilere göre anlamlı şekilde yüksek; Hgb değeri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda AAA hastalarının kontrol grubuna göre, kolşisin direnci olan hastaların olmayan hastalara göre DII, PRAL ve NEAP değerlerinin daha yüksek olması bekleniyordu ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında DII, PRAL ve NEAP açısından anlamlı farklılık yoktu. Kolşisin direnci olan hastalar ile olmayan hastalar arasında da DII, PRAL ve NEAP açısından anlamlı farklılık yoktu. İdrar pH'ı vücuttaki asit yükünü belirtmesinden dolayı bu gruplar arasında idrar pH'ı değerlendirildi ve beklenildiği gibi AAA hastalarının kontrol grubuna göre, kolşisin direnci olanların olmayanlara göre idrar pH'ı daha düşük bulunup daha asidik olduğu görülmüştür. KIDMED anketi ile değerlendirilen Akdeniz diyetine uyumları, hasta grubunda bulunanların kontrol grubunda bulunanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve daha çok Akdeniz diyeti ile beslendikleri görüldü. Bu sonuçlar besin tüketim sıklığı anketinin bireyselliğe dayandığı düşünülerek daha standardize edilmesi, KIDMED anketinin diğer inflamatuar hastalıklarda da değerlendirilmesi, genetik baskınlığın vurgulanması, çok merkezli ve daha geniş hasta serileri olan prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, kolşisin direnci, diyet inflamatuar indeksi, diyet asit yükü

ABSTRACT

Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes of fever with serosal inflammation involving the peritoneum, pleura, synovia and pericardium, lasting between 6 and 72 hours and resolving spontaneously. FMF primarily occurs in individuals of Mediterranean descent. The MEFV gene mutation is responsible. The diagnosis of FMF is based on clinical findings, family history, laboratory tests, response to treatment and exclusion of other periodic fever syndromes. The main complication of FMF is the development of renal amyloidosis. The basis of treatment is colchicine. Colchicine-resistant patients are defined as colchicine-resistant if attacks persist despite regular and maximal dose colchicine use for at least 6 months or if persistently elevated acute phase markers are observed. The widely accepted view in the lifelong management of FMF is that the disease should be categorized according to its severity. Many scoring systems have been developed for this and there is no consensus yet. In 2016, the International Scoring System for Violence (ISSF) was published. The phenotypic variation and severity of FMF is mainly determined by MEFV genotypes, but attacks can be triggered by factors such as diet, seasons, intestinal microbiota, infection, stress, menstruation. As the microbiota is directly influenced by diet, the main role of diet in the control of FMF is to achieve increased support. FMF is associated with chronic low-grade inflammation and dietary components are known to influence inflammation. The Dietary Inflammatory Index (DII) is a scale developed to assess the effect of diet on inflammation. A high DII score is associated with a pro-inflammatory state, whereas a low DII score is associated with an anti-inflammatory state. Diet also plays a critical role in maintaining acid-base balance. Potential renal acid load (PRAL) and net acid production (NEAP) index are used to estimate the acid load of dietary nutrients. High PRAL and NEAP values indicate an increase in acidic load, while low values indicate an increase in alkaline load. In our study, we aimed to investigate the relationship between diet and disease severity and colchicine resistance by calculating dietary inflammatory index and dietary acid load.

Method: In our study, 153 patients diagnosed with FMF who were being followed up in the Rheumatology Clinic of Ankara Bilkent City Hospital and 105

volunteer controls without a diagnosis of chronic disease who applied to the Rheumatology or Internal Medicine outpatient clinic of Ankara Bilkent City Hospital for any reason were included. FMF patients were grouped according to the presence of colchicine resistance. CBC, biochemistry, inflammatory markers and urinalysis were evaluated in routine controls of FMF patients. In the control group, the results of the examinations performed in the last three months, if any, were evaluated. Participants' height and weight were measured and BMI was calculated. Disease severity was determined by ISSF score of FMF patients. Food consumption frequency questionnaire and Mediterranean dietary adherence questionnaire (KIDMED) were administered to patients diagnosed with FMF and healthy volunteers. From the food consumption frequency questionnaire, dietary inflammatory index (DII) and dietary acid load (PRAL and NEAP) were calculated by the dietitian involved in the study using the BEBIS (Computer Assisted Nutrition Program) program. Analyses were evaluated in SPSS 22 package program. Our study was conducted as a cross-sectional prospective study.

Results: In the patient group, 41.8% were male and 58.2% were female; in the control group, 38.1% were male and 61.9% were female. The mean age of the patients in the patient group was 31.99±10.88 and the mean age of the control group was 29.56±7.10. Height, weight and BMI were matched between the patient and control group. The mean age at the onset of complaints was 12.14±9.63 years and the mean age at diagnosis was 19.86±11.67 years. While 5.1% of patients were FMF mutation negative, 36.4% were homozygous (most frequently M694V, M680I, E148Q), 24.6% were heterozygous (most frequently M694V, V726A, M680I, E148Q, A744S) and 33.9% were combined heterozygous (most frequently; M694V/E148Q, M694V/V726A, M694V/M680I, M694V/R761H, M680I/V726A). According to ISSF, 9.2% had mild, 79.7% moderate and 11.1% severe disease. Of 153 patients, 58 were colchicine resistant (37.9%) and 15 were colchicine intolerant (9.8%). Sacroileitis and amyloidosis were seen in 12.4% and 3.3% of our patients, respectively. There was no significant difference between the patient group and the control group in terms of DII, PRAL and NEAP values. No significant difference was observed between those with and without colchicine resistance. There was a significant negative correlation between the DII value and BMI in our patients. Urine pH value of the patient group was significantly lower than the control group. No significant correlation

was found between DII, PRAL and NEAP results and urine pH. In the patient group, a significant negative correlation was observed between urine pH and ESR and SAA. The urine pH value of patients with colchicine resistance was significantly lower than that of patients without colchicine resistance. The KIDMED value in the patient group was significantly higher than the control group. ESR and CRP values in the patient group were significantly higher than those in the control group, while Hgb value was significantly lower.

Conclusion: In our study, dietary acid load in AAA patients was calculated by PRAL and NEAP indices and inflammatory effects of dietary ingredients were calculated by DII. Disease severity was determined according to ISSF and patients with and without colchicine resistance were grouped. In our study, it was expected that FMF patients would have higher DII, PRAL and NEAP values compared to the control group and patients with colchicine resistance compared to patients without colchicine resistance. However, there was no significant difference between FMF patients and the control group in terms of DII, PRAL and NEAP. There were no significant differences in DII, PRAL and NEAP between patients with and without colchicine resistance. Since urine pH indicates the acid load in the body, urine pH was evaluated between these groups. As expected, urine pH was found to be lower and more acidic in FMF patients compared to the control group and in colchicine resistant patients compared to those without colchicine resistance. Another dietary pattern, the Mediterranean diet, was assessed between the groups with the KIDMED questionnaire. The KIDMED value of the patients in the patient group was significantly higher than that of the control group and they were more likely to be fed a Mediterranean diet. These results lead us to believe that the dietary frequency questionnaire should be further standardized, considering its individuality, the KIDMED questionnaire should be evaluated in other inflammatory diseases, genetic dominance should be emphasized, and there is a need for multicenter and larger prospective studies with wider patient cohorts.

Keywords: Familial Mediterranean fever, colchicine resistance, dietary inflammatory index, dietary acid load

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde yaygın olup özellikle Türkleri, Ermenileri, Yahudileri ve Arapları etkileyen tekrarlayan ateş ile beraber periton, plevra, sinovya ve perikard tutulumu yapan serozal inflamasyon atakları ile karakterize otozomal resesif kalıtımlı otoinflamatuar hastalıktır. Ataklar genellikle 6 ile 72 saat arası sürer ve kendiliğinden geriler. MEFV gen (16. kromozomun kısa kolunda yer alır) mutasyonu sorumludur (1,2). AAA ataklarının, enfeksiyonlar, travmalar, psikolojik stres, soğuk hava koşullarına maruz kalma, adet döngüsü gibi etkenlerin yanı sıra hala tam olarak anlaşılamamış diğer faktörler tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir (3). AAA hastalığı kesin tanısı için spesifik bir muayene bulgusu, laboratuvar testi ve görüntüleme yöntemi yoktur. Multidisipliner bir yaklaşım ile tanı konulur. Klinik bulgular, soygeçmiş-aile öyküsü, laboratuvar testleri (biyokimyasal, genetik, tam kan sayımı, idrar analizi), diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve tedaviye yanıt tanıda yardımcı olan faktörler olup tanı koymayı kolaylaştırma amaçlı tanı kriterleri geliştirilmiştir bunlardan en sık kullanılanı Tel Hashomer Tanı Kriterleri'dir (4,5).

Hastalığın tedavisinin temeli, günlük olarak alınan kolşisin ile sağlanır ve bu tedavi, çoğu hastada atak sıklığında, şiddetinde iyileşme veya tam remisyonla sonuçlanır. Ayrıca, düzenli ve uygun bir dozda kullanıldığında, amiloidoz gelişimini önleme potansiyeline sahiptir (6). Düzenli ve en az 6 ay boyunca maksimum dozda kolşisin kullanımına rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçirmeye devam eden ve ataksız dönemlerde inflamasyon belirteçlerinin (CRP, ESH, SAA, Fibrinojen) yüksekliği sebat eden hastalar kolşisin dirençli olarak değerlendirilebilir ve kolşisin dirençli hasta grubu kolşisin ile birlikte alternatif biyolojik ilaçlarla tedavi edilmelidir (7).

Ailevi Akdeniz Ateşi şiddetinin değerlendirilmesinde çeşitli şiddet skorlama sistemleri bulunmaktadır bunlar arasında en yaygın kullanılanları: Pras ve ekibinin geliştirdiği ile Mor ve ekibinin geliştirdiği skorlama sistemleridir (8,9). İlerleyen dönemlerde Kalkan ve ekibi bu iki skorlama sistemini kıyasladı sonucunda iki farklı skorlama sistemi arasında tutarlılık göstermediği görüldü (10). 2015 yılında ortak görüş bildirme amaçlı gerçekleştirilen çalışma sonucunda, Demirkaya ve ekibi AAA

uzmanları tarafınca geliştirilen ISSF (uluslararası şiddet skorlama sistemi) rehberini yayınladılar (11).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin ataksız dönemlerinde bile inflamasyonun devam edebileceği son çalışmalarda gösterilmiştir ve kalıcı inflamasyonun söz konusu olduğu bu durum subklinik inflamasyon olarak da bilinmektedir. Ataksız dönemlerde CRP ve SAA (Serum Amiloid A) seviyelerinin artması ile bulgu verir. Büyüme geriliği, amiloidoz, anemi, azalmış kemik yoğunluğu ve kısırlık ile ilişkilidir (12). AAA'da amiloidoz oluşumu önemli ve korkulan bir komplikasyonudur. Geçmiş yıllarda amiloidoz için başlıca risk faktörleri aile öyküsü, tanıda gecikme ve M694V homozigot mutasyonun olması kabul edilirken, son çalışmalar hastanın doğduğu ve yaşadığı ülke olarak en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (13).

Diyet bileşenleri kronik düşük dereceli inflamasyonu etkilemektedir. Diyet İnflamatuar İndeksi (DII), diyetin inflamasyondaki etkisini değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir. Yüksek DII skoru proinflamatuar durumla ilişkiliyken düşük DII skoru antiinflamatuar durumla ilişkilidir (2). Diyet, asit-baz dengesinin sürdürülmesinde de kritik bir rol oynar. Metabolizma sonucunda asit oluşturan diyet bileşenleri fosfor ve proteinlerdir, alkali oluşturan diyet bileşenlerinde ise potasyum, magnezyum ve kalsiyum yer alır. Diyetteki besinlerin asit yükünü tahmin etmek için Potansiyel renal asit yükü (PRAL) indeksi kullanılır. Diyetle alınan asit ve alkali bileşenler sonucunda vücuttaki asit baz dengesinin sürdürebilmesi için idrarla atılım mekanizması uyarılır ve atılan toplam asit miktarına net asit üretimi (NEAP) denir (14,15). NEAP ve PRAL değerleri şu şekilde yorumlanabilir:

- NEAP değerleri yükseldiğinde asidik yükün arttığını gösterir, düşük değerlerde ise alkali yükün arttığını gösterir (14).

- PRAL değeri pozitif olan diyetler (PRAL>0), asidik yani asit üretimini artırırken, PRAL değeri negatif olan diyetler (PRAL<0), alkalik yani alkali üretimini artırır (15).

Akdeniz diyeti, yüksek miktarda meyve, sebze, baklagiller, kuruyemişler, tahıllar ve zeytinyağı tüketimini içerirken, balık, süt ürünleri ve alkol alımının orta-yüksek seviyelerde olduğu ve doymuş yağlar, şekerli ürünler, kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin ise düşük olduğu bir beslenme tarzını ifade eder. Akdeniz çevresinde

yaşayan toplumların benimsediği beslenme modelini yansıtan bu diyet, çeşitli araştırmalar tarafından kardiyovasküler, metabolik ve zihinsel hastalıklara karşı olumlu etkileri olduğunu göstermektedir ve son araştırmalar, Akdeniz diyetine uyumu değerlendirmek için sık kullanılan skorlama sistemlerinden biri olarak KIDMED anketinin öne çıktığını göstermektedir (16).

Bu çalışmada AAA hastalarının diyet içeriklerinin hastalık şiddeti ve kolşisin direnci ile arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanım ve Tarihçe

Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş ile beraber periton, plevra, sinovya ve perikard tutulumu yapan serozal inflamasyon atakları ile karakterize otozomal resesif kalıtımlı otoinflamatuar hastalıktır. İlk atak sıklıkla çocukluk döneminde görülmekle beraber nadiren 50 yaş üzerinde de görülebilir. Ataklar genellikle 6 ile 72 saat arası sürer ve kendiliğinden geriler (2). Otozomal resesif geçiş gösteren AAA hastalığından MEFV gen (16.kromozomun kısa kolunda yer alır) mutasyonu sorumludur (2).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ilk defa 1908'de 16 yaşında Yahudi bir çocukta ayda bir tekrarlayan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve ateş atakları şeklinde raporlandırılmış ancak klinik olarak ilk vaka 1945 yılında tanımlanmış olup Türkiye'de de ilk vaka 1946 yılında gözlemlenmiştir (17).

2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji

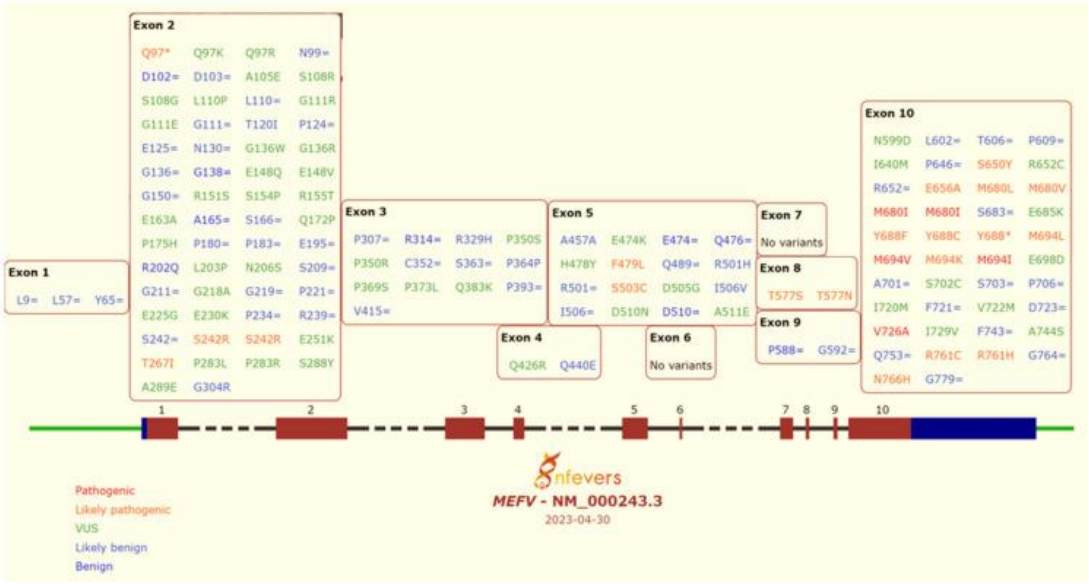
Ailevi Akdeniz Ateşi, Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde yaygın olup özellikle Türkleri, Ermenileri, Aşkenazi olmayan Yahudileri ve Arapları etkilemektedir (1). Ancak artık 20. yüzyıldaki nüfus hareketlerinin artmasıyla tüm dünyada görülmektedir (18). Bölgeler arasındaki farklılıklarla beraber Türkiye'de hastalığın sıklığı 1:1000 olarak bildirilmiştir ve bu sebeple muhtemelen hastalığın yaygınlığının en çok olduğu ülke Türkiye'dir (1). Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada, AAA hastalarının çoğunluğunun Akdeniz dışı bölgelerden geldiklerini ve bu bölgelerin İç ve Doğu Anadolu ile Orta Karadeniz bölgeleri olduğu gösterilmiştir. Akraba evliliğinin daha yaygın olduğu bu bölgelerde hastalığın görülme ihtimali de artmaktadır (18).

Akdeniz ülkeleri dışında AAA; Yunanistan, Girit, Almanya, Fransa, ABD ve Kuzey Afrika ülkelerinde de görülmektedir. Bunun sebebinin Akdeniz ülkelerinden olan göçlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik

1997'de Uluslararası ve Fransız Konsorsiyumu tarafından 16.kromozomda yer alan ve 10 ekzondan oluşan gen MEFV tanımlandı (19). MEFV geni MEditerranean FeVer (Akdeniz Ateşi) kısaltması olarak adlandırılmıştır. MEFV genindeki mutasyonların AAA hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MEFV geni 781 amino asitlik bir proteini kodlar ve kodladığı bu proteine ilk önce Akdeniz'in Latince adına atıfta bulunularak "Marenostrin" denilmiştir sonrasında alternatif olarak ateşin Yunanca ismine atıfta bulunularak Uluslararası Konsorsiyum ''Pyrin''ismini vermiştir (1).

INFEVERS veri tabanına göre günümüze kadar 310'dan daha fazla *MEFV* gen dizisi varyantı rapor edilmiştir. Ancak tüm varyantlar hastalık fenotipiyle ilişkili olmadığı ve bu varyantlar "önemi belirsiz varyantlar" olarak adlandırılmıştır (şekil 1) (1).



Şekil 1. MEFV gen dizi varyantları (1)

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne sebep olan en sık MEFV varyantları ekson 2 148.pozisyonda ve ekson 10 680.ve 694. pozisyonlarda yer alır (1). Etnik gruplara göre MEFV gen mutasyonu farklı sıklıklarda görülebilmektedir (tablo 1). Türkiye'de yaygın görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A iken (20) İsrail'de Aşkenaz olmayan Yahudiler için yaygın görülen mutasyon M694V (21) ve

Askenaz Yahudileri için ise yaygın görülen mutasyon E148Q'dur (22), Araplarda ise V726A en sık karşılaşılan mutasyondur (1).

Tablo 1. Etnik gruplara göre en sık görülen MEFV gen mutasyonları (23)

Türkiye	M694V, M680I, V726A, M694I, E148Q
Ermenistan	M694V, M680I, V726A, E148Q
Arap	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Yahudi • Aşkenazi • Irak • Kuzey Afrika	 E148Q, V726A V726A, M694V, E148Q, M680I M694V, E148Q

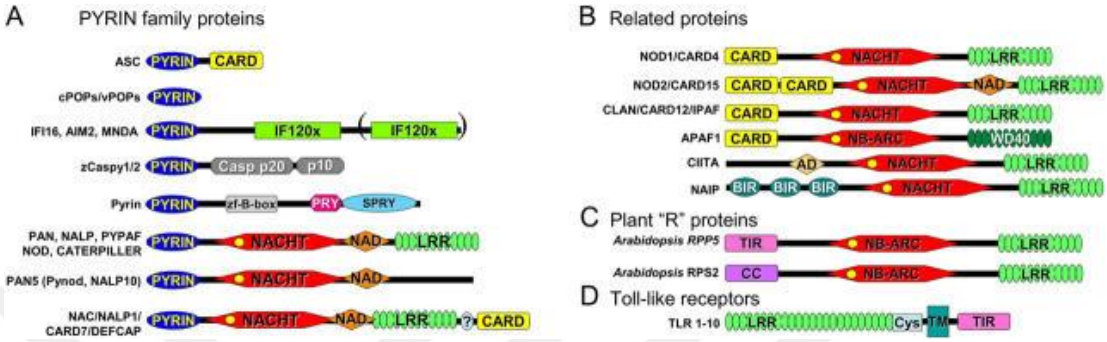
MEFV genindeki mutasyon tipine, heterozigot ya da homozigot bulunmasına bağlı hastaların demografik özellikleri, kolşisin tedavi yanıtı, klinik seyri, operasyon öyküsü (apendektomi ve kolesistektomi) farklılıklar gösterebilir. Yapılan araştırmalara göre M694V homozigot mutasyonu olan hastaların klinik seyrinin daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir (20).

2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi, otozomal resesif kalıtılan otoinflamatuar hastalıklar grubunda yer alan bir hastalıktır. MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (23). Ancak hastaların yüzdelik olarak az bir kısmında MEFV mutasyonu saptanamamıştır. MEFV geni, 10 ekzondan oluşan ve 16.kromozomun kısa kolunda yer alan gendir (19). Bu gen pyrin proteinini kodlamaktadır (24).

Pyrin; sıklıkla nötrofillerde, dentritik hücrelerde ve sinovyumdaki fibroblastlarda eksprese edilen 781 amino asitten oluşan bir proteindir (24). Pyrin proteinin çok sayıda alanı bulunmaktadır (Şekil 2) (25). Bu alanların kendilerine özgü protein-protein etkileşimleri bulunmaktadır. Pyrin proteini bu etkileşimlerle apoptozun, inflamasyonun ve sitokinlerin düzenlenmesini sağlar. Bu düzenlemeler sonucunda IL-1β üretimi baskılanırken nükleer faktör kappa beta (NF-κβ) ve pro-kaspaz-1'i aktive edilir (23). Bu alanlardaki mutasyonların sonucunda kaspaz-1 inhibisyonunu ortadan kaldırıldığı ve kontrol edilemeyen IL-1β salınımına neden olduğu varsayılmaktadır (26). Bu kontrolsüz salınımın AAA atağındaki klinik tabloya yol açtığı düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nden sorumlu genin ve kalıtılma şeklinin saptanmasına rağmen halen AAA etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte olup bu konuda değişik hipotezler de öne sürülmüştür. AAA'nın fenotipik varyasyonları ve şiddeti esas olarak MEFV genotipleri tarafından belirlense de çevresel faktörlerin de az bir ölçüde olsa da katkıda bulunduğu düşünülmektedir (27).



Şekil 2. Pyrin proteinin alanları (25)

2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin klinik bulguları; genetik varyasyonların çeşitliliğine, çevresel faktörlere ve demografik özelliklere göre değişkenlik gösterebilir. Tipik olarak ateş ve serozit (periton, plevra, sinovya ve perikard) ataklarının tekrarlaması ile karakterize sistemik inflamatuar bir hastalıktır (1). Genellikle küçük yaşlardan itibaren hastalarda 6-72 saat süreli ateş atakları ve sistemik inflamasyonla birlikte karın, göğüs ve/veya eklem ağrısı görülür. Bu ataklar kendiliğinden düzelir. Ataksız dönemde hastada herhangi bir semptom olmaması ile karakterizedir. Atakları tetikleyici unsurlar olarak soğuğa maruz kalma, kadınlarda menstrual döngü (28), stres gibi çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır.

Ateş: AAA hastalarında ana belirtilerden biridir (29). 38°C ile 40°C (100,4° ila 104°F) ye kadar yükselebilir, bununla birlikte hafif ataklarda subfebril ateş (37,5°C-38°C) eşlik edebilir. Ateş 12 saat ile 3 gün arasında devam edebilir ve tedavisiz kendiliğinde düşmesi beklenir. Ateş yüksekliğinin tek başına görülmesi nadir bir durumdur (29). Az sayıda hastada ateşsiz atak görülebilir ancak çoğu hastanın ataklarının bir döneminde ateş vardır (5).

Peritonit: AAA'da %95 hastada en sık görülen semptomdur. Karın ağrısı peritondaki steril inflamasyona sekonder oluşup (1) istirahat gerektirecek kadar şiddetli ve peritoniti taklit ederek yaygın veya lokalize olabilir. Karın ağrısı sıklıkla ateşten birkaç saat önce başlar ve ateşin düşmesinden sonra da 1-2 gün devam eder. Çocuklarda daha sık ishal görülmekle beraber bazı hastalarda peritonit peristaltizmi azalttığı için kabızlık görülür (30). AAA'daki periton bulguları akut batın ile karışabilir bu durum pek çok hastanın gereksiz yere kolesistektomi, apendektomi ve laparatomi yapılmasına sebep olabilir (5). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada AAA hastalarında genel popülasyona göre apendektomi yapılma oranın daha yüksek olduğu (%40a karşı %12-25) ve iltihapsız apendektomilerin yapılma oranın da (%80e karşı %20) daha yüksek olduğu görülmüştür (31).

Tekrarlayan peritonit ataklarının uzun süreli komplikasyonlarına bakıldığında, özellikle kolşisin öncesi dönemde daha sık gözlemlenen, tıkanmaya yol açan abdominal adezyonlar ile kısırlık görülmektedir (1).

Plörezi ve Perikardit: Plöreziye bağlı tipik göğüs ağrısı tek taraflı ve şiddetli olup AAA'nın sık görülen belirtilerinden biridir (5,30). Fizik muayenesinde efüzyondan dolayı akciğer seslerinde azalma, perküsyonda matite ve bazen tek taraflı plevral sürtünme sesi duyulabilir. Radyolojik bulgusu akciğer grafisinde kosto-frenik açıda efüzyona bağlı küntleşmedir (32).

Perikardit daha nadir görülen bir semptomdur. Daha az görülmesinin sebebi plöritten ayırt edilmesinde güçlük olmasıdır ya da tanıda eksikliktir. Çünkü tanıda ekokardiyografi kullandığında, perikardiyal tutulumun daha çok olduğu görülmüş (33). Genellikle hastalığın daha ilerleyen zamanlarında görülmektedir (30). Bulgu olarak retrosternal ağrı ve EKG'de ST anormallikleri saptanabilir (34).

Bazı hastalarda tekrarlayan peritonit ataklarında görülen adezyonlar gibi tekrarlayan plörit atakları sonucunda da plevrada kalınlaşma ve yapışıklıklar gözlemlenmiştir.

Eklem Tutulumu: Karın ağrısı ve ateşin ardından en sık karşılaşılan klinik belirtidir. Ateş ve karın ağrısı olmadan tek başına da görülebilir (5). Eklem tutulumu artrit ve artralji şeklinde görülebilir. %70 vakada artrit, %30 vakada artralji görülür.

Tipik artrit tutulumu; gezici olmayan, hasar bırakmayan, sıklıkla büyük eklemlerde ve alt ekstremite eklemlerinde tutulum yapan mono veya oligoartiküler tarzdadır. Eklem atakları diğer klinik bulgulara göre daha uzun süre mevcut olabilir çoğu zaman birkaç günde veya 1 ile 2 hafta içinde kendiliğinden kaybolması beklenir (5).

AAA artiritinin 3 tipi bulunur:

I. Hasar bırakmaksızın, asimetrik (%75): Akut başlayan ve genellikle mono ya da oligoartiküler eklem tutulumu yapan eklem aralığında efüzyonlarla karakterizedir ve en sık da diz, ayak bileği, el bileğini etkiler (30).
II. Kronik yıkıcı artrit, Sakroileit (%2-5): Uzun süreli ve/veya sık tekrarlayan ataklardan sonra kalıcı hasar oluşabilir. En sık kalçalar ve diz eklemleri etkilenir. Nadir olarak sakroileit görülür (%0,4). Bu seronegatif spondiloartropatiye örnektir lomber vertebrayı etkilemeden oluşan bel ağrısı ile karakterize olup çoğu vakada HLA B27 negatiftir ama bazı vakalarda pozitif de görülebilir (30).
III. Akut romatizmal ateş artritine benzeyen gezici poliartrit: ARA (akut romatizmal ateş) ve AAA sıklıkla çocukluk döneminde ve aynı popülasyonda görülmesi nedeni ile ayırt edilmesi güç olabilir ve yanlış teşhisler konulabilir (30).

Atak esnasında eklem sıvısı sterildir. Eklemdeki sinovitin şiddet derecesine göre eklem sıvısının görüntüsü hafif bulanıktan pürülana kadar değişiklik gösterebilir (5). Birkaç ay ya da bir yıl süren fakat kendiliğinden ve sekel bırakmadan iyileşen kronik seyirli artritlerin %5'inde artroplasti yapılmasına sebep olacak kadar geri dönüşümsüz değişiklikler oluşabilir (35).

Miyalji: Spontan kendiliğinden düzelen yaygın kas ağrısı, egzersiz ve uzun süreli ayakta kalmayla görülen bacak ağrısı, kolşisine bağlı miyopati ve daha az sıklıkta da uzamış febril miyalji şeklinde görülebilir (1).

Kolşisine bağlı miyopati, genellikle kolşisine uzun süreli maruziyet sonucunda yavaş yavaş gelişir ancak kısa süreli maruziyet sonucunda da rabdomiyaliz ile hızla gelişebilir. Nadir bir komplikasyon olup vakuolar bir miyopatidir. Sıklıkla böbrek yetmezliği olan ya da statin ve/veya takrolimus gibi miyopati yapan diğer ilaç kullanımı olan hastalarda gözlemlenmiştir. Klinik olarak sıklıkla alt ekstremitelerde

üst ekstremitelere göre daha belirgin olmak üzere proksimal kas güçsüzlüğü ile başvururlar. CK hemen hemen çoğu vakada yükselir. Tanı kas biyopsisinde vakuoler miyopati görünümüyle doğrulanır. Kolşisin kesildikten birkaç gün ile birkaç hafta sonrasında klinik durumun düzeldiği ve CK'nın normal seviyelerde seyrettiği görülmüştür (36,37).

Uzamış febril miyalji sendromu (PFMS), AAA'nın kolşisin ile önlenemeyen nadir bir komplikasyonudur. PFMS, normal kas enzimleri ve EMG'de nonspesifik inflamatuar değişiklikler ile ilişkili alt ekstremitelerde daha sık görülen, yüksek ateş ve yüksek inflamatuar parametreleri olan uzun süreli (4 ile 6 hafta) görülen yoğun ve hasarlayıcı bir kas ağrısıdır. MRI ile tespit edilebilir. Anti-IL1 tedavisi gerektirir (1).

Cilt Bulguları: %7 ile %40 arasında cilt bulguları saptanmıştır. Bu bulgular içinde en sık görüleni erizipel benzeri eritem olup AAA'lı Yahudilerde %14, Türklerde %11, Ermenilerde %8 ve Araplarda %16 oranında görülmüştür (38). Klinik görünümü genellikle bacağın ekstansör yüzeyinde, ayağın dorsumunda ve/veya ayak bileğinde sıklıkla tek taraflı erizipel benzeri düzgün sınırlı kızarıklıktır. Bu lezyonun beraberinde ateş eşlik edebilir ve bazen de artralji de beraberinde görülür. Semptomların hızla yoğunlaşıp 2-3 gün içinde spontan kaybolması beklenir (30).

Vaskülit: HSP (Henoch Schönlein Purpurası), PAN (Poliarteritis Nodosa), Behçet gibi vaskülitlerin patogenezi tam bilinmemekle beraber AAA'lı hastalarda genel popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Özdoğan H. ve arkadaşları kliniklerinde takip ettikleri hastalarında HSP görülme oranını %7.2, PAN görülme oranını da %0.8 olarak bildirmişlerdir (39). Bu HSP'li hastalarda inflamatuar yanıtın daha şiddetli ve daha çok NSAİİ ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle normalden daha yüksek inflamatuar yanıt seyri gösteren HSP'li hastalarda AAA'nın da eşlik edebileceğini düşünmekte fayda vardır. Böylece AAA'nın daha erken fark edilmesini, tedavinin daha erken başlanmasını ve amiloidoz gibi komplikasyonların önlenmesini sağlayacaktır.

Poliarteritis Nodoza (PAN) vasküliti ve AAA birlikteliği de görülmektedir. Bu vaskülitlerin, AAA'lı hastalarda genel popülasyona göre klinik özellikleri farklı seyredebilir. AAA'lılarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıktığı ve perirenal hematom görülme sıklığının da arttığı görülmüş. Bu nedenle erken yaşta ortaya çıkan

PAN ve perirenal hematom birlikteliğinde AAA akla gelmelidir. Bu hastalarda sıklıkla da HBV negatif olarak görülmüştür (40,41).

Ailevi Akdeniz Ateşi ve Behçet vaskülitinin görülme sıklığının daha az olsa da birlikte görüldüklerine dair araştırmalar bulunmaktadır (41).

Diğer Nadir Tutulumlar:

- **Skrotal Tutulum:** Skrotal tutulum AAA hastalarında genellikle puberte öncesi genç erkek çocuklarında görülür. Ayırıcı tanıda mutlaka orşit, testis torsiyonu yer almalıdır. Özellikle ailede AAA öyküsü olan kişilerde akut skrotal tutulum AAA tanısını koydurmada yardımcı olabilir. Bir erkek çocukta skrotal ağrı ve/veya şişlik tekrarlıyorsa bu süreçte ateş 37,5° C'nin üzerindeyse ve ağrı kademeli olarak başlayıp 12 saatten fazla devam ediyorsa ailede de AAA hastalığı öyküsü varsa mutlaka akla AAA gelmelidir. Sintigrafi ayırıcı tanıda kullanılabilir. AAA'nın akut skrotal tutulum tedavisinde yatak istirahati, rahatlatma ve kolşisin yer almaktadır (42).
- **Karaciğer ve Dalak Tutulumu:** AAA'nın en önemli ve korkulan komplikasyonu amiloidozdur ve özellikle böbrekleri etkileyip son dönem böbrek hastalığına kadar ilerlemesine neden olabilir. Amiloidoz sadece böbrekleri değil gastrointestinal sistemi, karaciğeri, dalağı ve sonraki aşamalarda kalp ve testisleri de etkileyebilir. Hepatik amiloidoz ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Lovant ve arkadaşlarının SAP (I^{123} serum amiloid P) sintigrafi çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre sistemik amiloidozlu hastalarda karaciğer amiloidoz tutulumu kötü prognoza işaret etmektedir (43).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %30-50'sinde splenomegali görülmüş ve hastaların çoğunun yapılan rektal biyopsisinde amiloidoz saptanmamış bu durum sıklıkla splenomegalinin amiloid birikimi ile korele olmadığını düşündürmektedir (30).

- **Gebelik ve Fertilite:** AAA hastalarında gebelik seyri değişkendir. Çoğu hasta daha sık atak geçirmekle birlikte az bir kısmında tam semptomatik remisyon sağlanır. Atak sıklığı artması ve peritonitinin uterusun erken

kasılmasına sebep olması bunun sonucunda da düşüklere yol açabileceği için gebelikte AAA ataklarını kontrol altına almak gerekir. Bu sebepten dolayı semptomatik remisyonu olanlarda bile gebe kalırken ve gebelik esnasında kolşisin tedavisinin devam etmesi önerilmektedir (6).

Kolşisin tedavisi öncesi 1970'li yıllarda tekrarlayan peritonit atakları sonucunda oluşan peritoneal adezyonların kadın hastalarda infertilitenin asıl nedeni olduğu varsayılmıştır ve buna yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda AAA ve amiloidozun kadın hastalarda fertiliteyi olumsuz etkilediğini ve bu komplikasyonun kolşisin kullanımından sonra daha nadir görülen bir olay haline geldiği gösterilmiştir (44).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin erkek fertilitesine etkisi konusunda bilgiler sınırlı olmakla beraber AAA'nın, amiloidozun ve kolşisin kullanımının kadın ve erkek fertilitesini etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli kolşisin kullanımının nadir bir yan etkisi olarak AAA'lı erkek hastalarda oligospermi/azospermi görülebilmektedir. Ancak kolşisin kullanmayan ya da kullanan amiloidozlu AAA hastalarında da azospermi olduğu görülmüştür. Bu bulgulara bakıldığında renal ve/veya diğer organ amiloidozu olan AAA'lı genç hastalarda başlangıçta spermiyogram yapılması önerilip ve ilerleyen zamanlarda azospermi geliştirmeleri halinde sperm kriyoprezervasyon yaptırmaları konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Bununla birlikte AAA'lı erkek hastalar için kolşisin kullanmadan önce rutin bir spermiyogram önerilmemektedir bunun 2 sebebi vardır:

1. Kolşisinin bu yan etkisi nadir olması

2. Çoğu hastanın puberte öncesi tanı alması

Sonuç olarak kolşisin kullanımının AAA hastalarında prognozu iyileştirdiği ve üreme yeteneklerini artırdığı görülmüş (44).

Amiloidoz: Amiloidoz, fibriller proteinlerin çözülmemesi sonucu çeşitli organların hücre dışında birikmesiyle oluşur (45). İnsan vücudunda amiloid fibrillerinin oluşmasına yol açabilen 30'dan fazla farklı gen ürünü bulunur ve her bir protein öncüsü, farklı bir amiloidoz tipini tanımlar (Tablo 2) (46).

Tablo 2. Amiloidoz tipleri, öncül proteinleri ve ilişkili oldukları klinik durum (46)

Amiloidoz tipi	Öncül proteini	Klinik durum
Aβ	Amiloid β öncü proteini	Alzheimer Hastalığı, Yaşlılık
AH	Immunglobulin ağır zincir	Plazma hücre diskrazisi ile ilişkili sporadik amiloidoz
AL	Immunglobulin hafif zincir	Plazma hücre diskrazisi ile ilişkili sporadik amiloidoz
AA	Serum amiloid A	Sporadik reaktif amiloidoz
Ap 2 M	β 2 -Mikroglobulin	Hemodiyalizle ilişkili amiloidoz
ATTR	Transtiretin	Ailesel amiloidoz, yaşlanmayla ilişkili sporadik amiloidoz

Amiloid ve diğer biriken materyaller arasındaki ayrım belirgin olmasa da, sistemik amiloidozlar, iyi tanımlanmış bir hastalık grubunu temsil eder. Bu hastalıkların tümü, çeşitli organlar ve dokularda yanlış katlanmış proteinlerin birikmesiyle karakterize edilir (46). Amiloid birikintileri, polarize ışık mikroskobu kullanılarak tipik bir elma yeşili çift kırılma ile kongo kırmızısı boyama ile belirlenebilir (47). Amiloidoz farklı hastalık süreçlerinde meydana gelir (45).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının seyrini en önemli şekilde etkileyen faktör, amiloidozun varlığıdır (5). Amiloidoz, karaciğerde SAA (serum amiloid A) proteininin artmış üretimi ve üç boyutlu yapısının değişimi, başlangıçta böbreklerde ve ardından tüm sistemlerde birikime yol açarak geri dönüşümsüz hastalığa neden olur (13). AAA'da amiloidozun erken bir belirtisi olarak proteinüri görülür bu nedenle hastaların yılda iki kez idrar tahlili yaptırmaları gerekir (48). Proteinüri, zaman içinde üremi gelişimine, nefrotik sendroma ve sonunda böbrek nakli veya son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini taşır. Kolşisin tedavisinin sık kullanımı nedeniyle AAA hastalarının sadece az bir kısmında amiloidoz oluşur (5). Eğer sebat eden proteinüri gelişirse, kolşisin dozu günlük 2 mg'a çıkarılmalı ve histolojik teşhis için rektal (daha kolay elde edilebilir ve klinik semptomlardan önce tutulumu gösterebilir) veya böbrek biyopsisi gerekebilir (48). Tolere edilebilen maksimum doz kolşisine rağmen proteinürinin gerilemeyip devam etmesi ya da inflamatuar parametrelerin (özellikle CRP ve SAA) yüksek seyretmesi halinde tedaviye biyolojik ilaçlar mutlaka eklenmelidir (49). SAA'nın serum düzeyi ile amiloidozdan kaynaklanan ölüm riski arasında anlamlı bir ilişki olduğundan, tedavi değişikliği önem taşımaktadır (50).

Geçmiş yıllarda amiloidoz için başlıca risk faktörleri aile öyküsü, tanıda gecikme ve M694V homozigot mutasyonun olması kabul edilirken, son çalışmalar hastanın doğduğu ve yaşadığı ülke olarak en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir. Amiloidozlu hastaların %32'si proteinüri, %40'ı nefrotik sendrom ve %28'i kronik böbrek yetmezliği ile teşhis edilmektedir (13).

2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının laboratuvar sonuçlarında kesin tanı koydurucu bir test bulunmamaktadır (5). Ancak AAA hastalığı ataklar ve remisyonlar şeklinde klinik seyir gösterdiği için bu dönemler arasında laboratuvar sonuçlarında farklılıklar mevcuttur. Ataklar esnasında yükseldiği görülen akut faz reaktanlarının ataksız remisyon döneminde normale dönmesi beklenir. Yapılan çalışmalarda tüm akut faz reaktanlarının da aynı yanıtı vermediği görülmüş (51).

Ailevi Akdeniz Ateşi ataklarında CRP ve ESH en sık yükselen akut faz reaktanlarıdır (52). Bütün atak tiplerinde yükselen tek akut faz reaktanı ise CRP'dir. Bunu ESH, fibrinojen ve WBC izlemektedir. Atak bittikten sonra bu değerler normal seviyelere döner (51). Bununla birlikte bazı AAA hastalarında ataksız ve asemptomatik dönemde normal değerlerin üzerinde CRP ve SAA (serum amiloid a) görülebilir. Bu durum da AAA'ya bağlı kalıcı inflamasyon ile ilişkili olabilir(12).

Atak döneminde IL-10, IL-6, IL-2 ve TNF-alfa düzeyleri de artmaktadır (52). İdrar tetkikinde genelde amiloidozu olmayan hastalarda anormal bulguya saptanmamıştır. Ancak ataklar esnasında geçici proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilir. Atak bittikten sonra düzelmesi beklenir (51).

2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı kesin tanısı için spesifik muayene bulgusu, laboratuvar testi ve görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. AAA tanısı multidisipliner bir yaklaşım ile konulur. Klinik bulgular, soygeçmiş-aile öyküsü, laboratuvar testleri (biyokimyasal, genetik, tam kan sayımı, idrar analizi), tedaviye yanıt ve diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanması tanıda yardımcı olan faktörlerdir (5).

MEFV genetik testi AAA hastalığı tanısında tanıyı desteklemektedir ancak kesin tanı koydurucu kriter olarak görülmemektedir. AAA hastalığının kliniği ataklar ve remisyonlarla seyrettiği için özellikle atak esnasında yükselen inflamatuar belirteçler (CRP, ESH, Fibrinojen yükselmesi ve lökositoz) ve bu belirteçlerin atak sonlandıktan sonra normal değerlere gerilemesi de tanıya yardımcı olur (5).

Bütün bu yaklaşımlar AAA hastalığı için tanı kriterleri geliştirilmesine neden olmuştur. Bu tanı kriterlerinden ilki İsrail'deki Tel Hashomer Tıp Merkezi'ndeki uzmanları tarafından yetişkinler için oluşturuldu (53) (Tablo 3) (4).

Tablo 3. Tel Hashomer Tanı Kriterleri (4)

MAJOR KRİTERLER	**MİNÖR KRİTERLER**
Tekrarlayan ateş ataklarına serozitin (Peritonit, plörezi ve/veya sinovit) eşlik etmesi	Tekrarlayan ateş atakları
AA tipinde amiloidoz varlığı (predispozan bir hastalık olmadan)	Erizipel benzeri eritemin olması
Kolşisin tedavisinden fayda görmesi	Birinci derece akrabalarda AAA öyküsünün olması

Kesin tanı: 2 Major Kriter veya 1 Major Kriter + 2 Minör Kriter
Olası tanı: 1 Major Kriter + 1 Minör Kriter

Tel Hashomer Tanı Kriterleri Livneh ve ekibi tarafından 30 yıl sonra revize edildi (Tablo 4) (1).

Tablo 4. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Tanı Kriterleri (1)

MAJOR KRİTERLER	**MİNÖR KRİTERLER**
1.Peritonit atağı (yaygın)[a]	1.İnkomplet karın atakları[b]
2.Perikardit ve/veya plörit(tek taraflı) atağı[a]	2.İnkomplet göğüs atakları[b]
3.Monoartrit atağı[a] (diz, ayak bileği, kalça)	3.İnkomplet artrit atakları(büyük eklem)[b]
4.Tek başına ateşin olması[a]	4.Egzersizden sonra oluşan bacak ağrısı
	5.Kolşisinden fayda görme
DESTEKLEYİCİ KRİTERLER	
1. Aile öyküsünün olması	
2. Etnik köken	
3.20 yaşından önce atakların başlaması	
4. Şiddetli, istirahat gerektiren atakların varlığı	
5. Atakların kendiliğinden düzelmesi	
6. Ataklar arasında klinik bulgu olmaması	
7. Beyaz küre, CRP, ESH, Fibrinojen gibi inflamatuar belirteçlerin geçici yükselmesi	
8. Aralıklı proteinüri ve/veya hematüri olması	
9. Tanısal laparotomi ve apendektomi öyküsünün olması	
10. Ailede akraba evliliği öyküsünün olması	

[a] Bu ataklar; tekrarlayan, ateşin eşlik ettiği (rektal sıcaklığın 38°C ve üzeri) ve kısa süreli (12-72 saat arasında süren) ataklar olarak tanımlanmıştır.
[b] İnkomplet ataklar; Birtakım özellikler ile tipik ataklardan farklılık gösteren ağrılı, tekrarlayan ataklardır. Bu özellikler;
1.Ateşin normal ya da 38°C altında seyretmesi
2.Atakların 1 haftadan uzun ya da 6 saatten kısa sürmesi
3.Peritonit bulgusu olmadan akut karın şikayeti
4.Karın ataklarının yaygın değil lokalize olması
5.Belirtilen eklemlerin dışında artritin olması
Kesin tanı: 1 veya daha fazla majör kriter veya
2 veya daha fazla minör kriter veya
1 minör kriter + 5 veya daha fazla destekleyici kriter veya
1 minör kriter + destekleyici kriterlerden ilk 4 kriter

Bununla birlikte, AAA sıklıkla çocukluk döneminde görülmesi nedeni ile erken tanı amacıyla özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek tanı kriterleri tanımlanması gerekliydi. Çocukların genellikle ağrının yerini, şiddetini tam tarif edemediği ve çocuklarda her zaman göğüs ağrısının tek taraflı olmadığı fark edildiği için 2009 yılında Yalçınkaya ve Özen tarafından pediatrik AAA hastalarına özel tanı kriterleri geliştirilmiştir (54) (Tablo 5) (1).

Tablo 5. Yalçınkaya ve Özen Pediatrik Tanı Kriterleri (1)

1. Ateş (koltuk altından ölçülen 38 °C üzerinde, 6 ile 72 saat süren 3 ve daha fazla atak)
2. Karın ağrısı (6 ile 72 saat süren 3 ve daha fazla atak)
3. Göğüs ağrısı (6 ile 72 saat süren 3 ve daha fazla atak)
4. Eklem tutulumu (oligoartrit şeklinde 6 ile 72 saat süren 3 ve daha fazla atak)
5. Ailede AAA varlığı

Kesin tanı: 5 kriterden 2 ve daha fazlasının olmalı

Yapılan bir çalışmada Yalçınkaya-Özen Pediatrik Tanı Kriterleri ile Tel Hashomer ve Livneh Tanı Kriterleri duyarlılık ve özgüllülük açısından kıyaslandı. Bu çalışma sonucunda Yalçınkaya-Özen Pediatrik Tanı Kriterlerinin Tel Hashomer ve Livneh Tanı Kriterlerine göre duyarlılık oranı daha yüksek olmasına rağmen özgüllülük oranının daha düşük olduğu görülmüştür (55).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının anlaşılmasında ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen maalesef tanı konulmada halen gecikmeler mevcuttur. Bu nedenle tanısal gecikmeyi ve/veya başarısızlığı engellemek için daha yüksek bir özgüllülük amaçlanıp mevcut tanı kriterlerinin geliştirilmesine, genetik sonuçlarının dahil edilmesine ve geniş doğrulamaya ihtiyacı vardır (56). Bu ihtiyaçlar doğrultusunda 2019'da kalıtsal periyodik ateş sendromları için klinik bulguları ve genetik sonuçları ilişkilendiren bir sınıflandırma kriteri oluşturulmuştur. Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterleri olarak bilinen bu sınıflandırma aracı ile daha yüksek duyarlılık ve özgüllülük amaçlanmıştır (57) (Tablo 6) (58).

Tablo 6. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastaları için Eurofever/PRINTO Sınıflandırma Kriterleri (58)

MEFV geninde; **patojenik mutasyon saptanması (homozigot veya birleşik heterozigot) ve aşağıdakilerden en az 1'inin bulunması**	**MEFV geninde;** **1 patojenik mutasyon ya da** **1 patojenik+1 klinik önemi belirsiz mutasyon ya da** **2 klinik önemi belirsiz mutasyon olması ve aşağıdakilerden en az 2'sinin bulunması**
Karın ağrısı	
Artrit	
Göğüs Ağrısı	
Atakların 24-72 saat arası sürmesi	

Genetik mutasyon varyantlarının patojenite skorlaması ile ilgili bir çalışma yayınlanmıştır ve bu çalışmaya AAA hastaları için MEFV genindeki ekzon 10 mutasyonları (örnek: M694V,M680I) patojenik varyant olarak kabul edilirken ekzon 1 mutasyonları patojenik varyant olarak kabul edilmemiştir (59).

Tüm bu sınıflandırmalara, tanı kriterlerine rağmen klinik olarak AAA kabul edilip genetik testinde mutasyon saptanmayan hasta grubu yer aldığı için (60) günümüzde halen en yaygın olarak Tel hashomer ve Livneh tanı kriterleri kullanılmaktadır.

2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı klinik olarak konulduğu için tanı konulmadan önce aynı semptomların görülebileceği diğer hastalıklar dışlanmalı. Bunlara örnek olarak akut batın ile karşımıza çıkabilen cerrahi hastalıklar, ülseratif kolit- crohn hastalığı gibi inflamatuar barsak hastalıkları, akut intermittant porfiria, rekürren pankreatit, abdominal epilepsi, vaskülitler(Behçet hastalığı), enfeksiyonlar, malignite, akut romatizmal ateş ve periyodik ateş sendromları gibi birçok hastalık grubu verilebilir (13). Daha birçok hastalık ile ayırt edici tanısı yapılması gerektiği gibi periyodik ateş sendromları ile ayırıcı tanısı özellikle önemlidir.

Tablo 7. Periyodik Ateş Sendromları (58)

Hastalık	**Klinik**
AAA (Ailesel Akdeniz Ateşi)	-OR genetik geçişli, MEFV gen mutasyonu -Tekrarlayan, genellikle 1-3 gün süren ateşli serozit atakları, erizipel benzeri eritem, perikardit, testis tutulumu -AA tipi amiloidoz gelişebilir.
TRAPS (TNF Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom)	-OD genetik geçişli, TNFRSF1A gen mutasyonu -1 hafta veya daha uzun süren ateş, periorbital ödem, kas ağrısı, gezici genellikle kas ağrısının olduğu bölgelerde eritem, karın ağrısı atakları -AA tipi amiloidoz gelişebilir.

Tablo 7. (devam) Periyodik Ateş Sendromları

Hastalık	**Klinik**
HIDS (Hiperimmünglobulin D Sendromu)	-OR genetik geçişli, MVK gen mutasyonu - 3-6 gün süren tekrarlayan ateşe, genellikle servikal lenf nodlarında büyüme, karın ağrısı, bulantı-kusma, diare, aftöz stomatit, döküntüler, eklem tutulumu (artrit,artralji), kas ağrısı, baş ağrısı ve göz inflamasyonu eşlik edebilir. - AA tipi amiloidoz gelişebilir.
CAPS* (Kriyopirin İlişkili Periyodik Ateş Sendromu)	-OD/Somatik geçişli, NLRP3 gen mutasyonu - Ateş, döküntü (ürtiker gibi), soğukta tetiklenen ataklar, işitme kaybı (sensorinöral tipte), kas ağrısı, eklem tutulumu (artrit-artralji), aseptik menenjit, iskelet anormallikleri (epifizyal aşırı büyüme, frontal bölgede bombeleşme) - AA tipi amiloidoz gelişebilir.
PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit)	-Poligenik ve multifaktöriyel -3-7 gün süren tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit

* Daha önceden FCAS (ailevi soğuk ilişkili otoinflamatuar sendrom), MWS (Muckle-Wells sendromu) ve CINCA/NOMID (kronik infantil nörolojik kutanöz ve artikuler sendrom/neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuar hastalık) olarak 3 sınıfa ayrılmaktaydı ama artık CAPS'in hafif, orta ve şiddetli formları olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavi

Hastalığın tedavisinin temeli, günlük olarak alınan kolşisin ile sağlanır ve bu tedavi, çoğu hastada atak sıklığında, süresinde ve şiddetinde belirgin bir iyileşme veya tam remisyonla sonuçlanır. Ayrıca, uygun bir dozda kullanıldığında, atakları iyileştirmese bile amiloidoz gelişimini önleme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, renal amiloidozun ilerlemesini durdurma ve tersine çevirme konusunda da etkilidir (6).

AAA tedavisini 3 şekilde sınıflandırabiliriz (49):

1. Hastalık kontrolü, atak ve AA amiloidozdan korunma,
2. Akut atak tedavisi,
3. AAA ile birlikte görülen komorbiditelerin ve komplikasyonların tedavisi

2.1.9.1. Hastalık kontrolü, atak ve AA amiloidozdan korunma

- **Kolşisin**

Kolşisin'in tedaviye etkin bir ajan olarak tanımlanması ilk defa 1972'de Goldfinger ve Emir Özkan tarafından belirlenmiştir (13). Kolşisin AAA tanısı konulur konulmaz başlanmalı ve ömür boyu devam ettirilmeli. AAA ataklarını ve bu ataklara bağlı amiloidozu önleme konusunda son derece etkili bir tedavi yöntemidir (7).

Etki Mekanizması: Kolşisin, bitkisel kökenli fenantren türevidir ve nötrofillerde proinflamatuar işlev gören mikrotübül oluşumunu bozarak sitokin salınımını, fagositozu, hücre migrasyonunu ve kemotaksiyi engelleyerek etki eder (61). Ayrıca, Kaspaz-1 aktivasyonunu bastırır ve aktif IL-1ß üretimini engelleyerek antiinflamatuar özellikler sergiler (13).

Kullanım Dozu:

- <5 yaş çocuklar için: ≤0,5 mg/gün olarak belirlenir
- 5-10 yaş arası çocuklar için: 0,5-1,0 mg/gün
- >10 yaş çocuklar ve yetişkinler için: 1,0-1,5 mg/gün
- Önceden mevcut komplikasyonları (örneğin amiloidoz) bulunan veya daha şiddetli hastalık aktivitesi (sık atak öyküsü, atakların uzun sürmesi, atakta birden fazla semptom görülmesi gibi) gösteren hastalarda, engel bir durum yoksa daha yüksek başlangıç dozları kullanılabilir (7).

Dozaj, tolerans ve uygunluk faktörlerine göre, tek bir dozda veya bölünmüş dozlarda kullanılabilir. Pediatrik yaş grubunda yapılan tek doz ve bölünmüş dozdaki hasta uyumu, hastalık kliniği, şiddeti, laboratuvar sonuçları ve ilaç yan etkisi kıyaslamasını içeren bir çalışmada tek dozda hasta uyumunun daha çok olduğu ancak bölünmüş dozda da ilaç yan etkisi olan diyarenin daha az olduğu görülmüş. Bununla birlikte hastalık kliniği, şiddeti ve laboratuvar sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüş. Bu nedenle yan etki gelişmediği sürece tek doz kullanımı önerilmektedir (62).

Yan etki: Kolşisin, olağanüstü bir uzun vadeli güvenlik kaydına sahip olmasına rağmen, dar terapötik aralığa sahiptir (7,63). Başlıca görülen yan etkileri;

- Gastrointestinal hastalık: Başta ishal görülmek üzere kramp, karın ağrısı, kusma, laktoz intoleransı görülebilir. Diyet değişikliği (süt ürünlerinin azaltılması), tek doz olarak değil bölünmüş dozlar şeklinde veya doz azaltılarak kolşisin kullanımı, spazmolitik ajanlar bu yan etkilerin görüldüğü hasta grubuna önerilebilir. Şikayetler geriledikten sonra tekrar yavaş yavaş doz artırılarak hedeflenen doza ulaşılır (7,49).
- Karaciğer enzimlerinde(transaminazlarda) yükselme: Transaminazların normal üst sınırının 2,5 katından fazla yükseldiğini gösterir ve ilacın kalıcı olarak kesilmesi için art arda 5 ziyarette bu yükselmenin 2,5 katına ulaşması gerekir (64).
- Lökopeni: Mutlak nötrofil sayısının 1500/mm3'ten düşük olması durumudur (64).
- Böbrek yetmezliği
- Kas hasarı (miyopati): Objektif kas güçsüzlüğünün gözlenmesi veya CK (kreatin kinaz) seviyesinin normal üst sınırının 3 katından fazla artması gerekmektedir (64).
- Oligo/Azospermi (yüksek dozlarda) (63)

Geniş bir hasta grubunda, ishal (%10,8), transaminaz yükselmesi (%5,9), lökopeni (%1,1), böbrek yetmezliği (%3), miyopati (%0,5) ve zaman zaman ortaya çıkan cilt yan etkileri, optimal kolşisin dozunun sınırlayıcı faktörleri olmuştur (64). Bu yan etkilerden dolayı böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda ilaç daha dikkatli kullanılmalıdır (63).

İzleme: Tedaviye yeterli yanıtın tanımı ve kabul edilebilir yıllık atak sayısı konusunda bir uzlaşı veya fikir birliği yoktur; bu tolere edilebilirlik seviyesi, hastanın yaşam kalitesi bağlamında değerlendirilmelidir. Uzmanlar, atakların sıklığını ve karakterini değerlendirmek ve ataklar arasındaki inflamasyon yanıtını izlemek amacıyla hastaların her altı ayda bir kontrol edilmesini önermektedir. İlk yıl, tedavinin tolere edilebilirliğini, potansiyel yan etkileri ve uyumu değerlendirmek için hastaların daha sık takip edilmesi gerekebilir. İshal ve karın krampları dışındaki yan etkiler son derece nadirdir, ancak sperm azalması ve karaciğer enzimlerinde hafif anormallikler söz konusu

olabilir. Ayrıca alopesi, nötropeni ve periferik nöropati gibi etkiler de meydana gelebilir. Kolşisinin bu olumsuz etkileri, dozun azaltılmasıyla düzeltilebilir; ancak bu durum, daha fazla AAA aktivitesini artırma olasılığı ve beraberinde getirebileceği riskler (amiloidoz vb.) göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (7).

Düzenli ilaç kullanımına rağmen atakların devam etmesi veya ataklar arasında inflamasyon belirteçlerin (CRP, ESH, SAA, Fibrinojen) yüksekliğinin sebat etmesi durumunda kolşisin dozunun artırılması gerekmektedir (7). Düzenli ve en az 6 ay boyunca maksimum dozda kolşisin kullanımına rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçirmeye devam eden hastalar kolşisin dirençli olarak değerlendirilebilir ve kolşisin dirençli hasta grubu kolşisin ile birlikte alternatif biyolojik ilaçlarla tedavi edilmelidir (7). Bununla birlikte atak sayısı az olsa bile atakları tolere edemeyen veya subklinik inflamasyonu (ataksız ve/veya asemptomatik dönemde artmış CRP, ESH, fibrinojen ve SAA seviyeleri ile belirtilen durum, büyüme geriliği, amiloidoz, anemi, kemik yoğunluğunun azalması ve kısırlık ile ilişkilendirilmiştir) mevcut olup amiloidoz gelişme riski yüksek olan hasta grubunda da kolşisin ile birlikte biyolojik ilaçlarla tedavi edilmelidir (7,12).

Kolşisin intoleran (kolşisine bağlı yan etkileri oluşmuşsa ishal, kcft enzim yüksekliği vb.) hasta grubunda ise kolşisin doz azaltılması düşünülebilir bu tedavi etkinliği sağlanamıyorsa kolşisin kesilip biyolojik ilaç ile tedavi edilmelidir (7).

- **Anti IL-1 İlaçları**

Ailevi Akdeniz Ateşi taşıyıcıları, serumda IL-6, TNF-α, IL-1β, ve IL-8 seviyelerinin belirgin bir şekilde arttığını gösterirler. İnflamatuar aktivite ile ilişkilendirilen yüksek IL-1 seviyeleri nedeniyle, bazı görüşler proinflamatuar bir sitokin olan IL-1'i hedef alan ilaçların tedavide kullanılmasını önermişlerdir (65).

IL-1 reseptör antagonistinin üç farklı türü bulunmaktadır:

1. Anakinra, insan rekombinant glikozilasyonu olmayan bir IL-1 reseptör antagonistinin analoğudur.
2. Rilonacept, füzyon protein olup tip I IL-1 reseptörünün ve IL-1 reseptör yardımcı proteininin hücre dışı bölgelerini içerir.
3. Kanakinumab ise özellikle IL-1 beta'ya karşı etkili olan tamamı hümanize bir IgG1 sınıfı monoklonal antikordur (63)

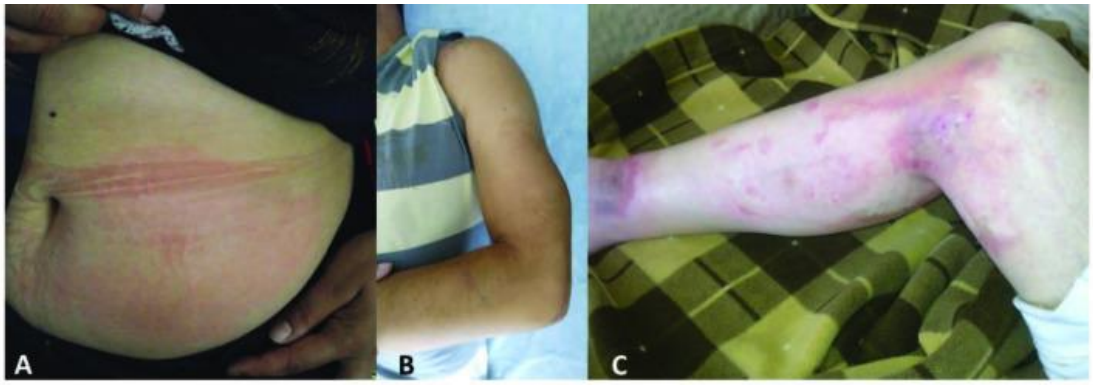
- **Anakinra**

2003'ten önce RA(romatoid artrit), SLE(sistemik lupus eritematosuz) gibi birçok otoimmün hastalığında tedavisinde kullanılan Anakinra 2003 yılında AAA'nın hafif bir formu olan periyodik ateş sendrom grubunda yer alan MWS'li (Muckle-Wells sendrom) 5 hasta Anakinra tedavisine olumlu yanıt verdi (63,66). Bu çalışma sonrasında AAA'da anakinra kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Birkaç çalışma örnek gösterilecek olursa:

- ✓ Chae ve ark. tarafından M694V homozigot genotipli ve amiloidozu olan bir AAA hastası, anakinra ile tedavi edildi. Akut faz reaktanları izlendi ve ilacın kesilmediği dönemlerde birkaç ay boyunca hem SAA (serum amiloid A)nın hem de CRP (C reaktif protein)nin kontrol altında olduğu görüldü (67).
- ✓ Gattringer ve ark. tarafından 26 yıldır kolşisin kullanımı olmasına rağmen AAA atakları tekrarlayan hasta anakinra ile gün aşırı olacak şekilde tedavi edildi ve ilacın kesilmediği dönemlerde klinik ve laboratuvar sonuçlarının iyileştiği görüldü (63)
- ✓ Gattringer ve ark. tarafından M694V homozigot genotipli kolşisin kullanımına rağmen ayda 2 defa atak geçiren hasta anakinra ile 1 ay tedavi edildi ve klinik ve laboratuvar sonuçlarının iyileştiği görülmesiyle birlikte enjeksiyon yerinde oluşan bölgesel reaksiyon ve akciğer enfeksiyonu nedeni ile tedavi sonlandırıldı (63).
- ✓ Özen ve ark. tarafından düzenli kolşisin kullanıma rağmen tekrarlayan AAA atakları olan ve ataklar arasında SAA ile CRP yüksek seyreden hastaların bir kısmına 3 ay boyunca etanersept 0,8 mg/kg/hafta dozunda başlanıldı klinik yanıtta düzelme yetersizliği ve SAA yüksekliği sebat etmesi nedeni ile tedavi sonlandırılıp anakinraya geçildi. Hastaların bir kısmı en baştan anakinra ile 9 ay boyunca tedavi edilmesi sonucunda ataklarda belirgin azalma ve CRP ile SAA değerlerinin normal aralıklarda seyrettiği görüldü (68).
- ✓ Sevillano ve ark. tarafından biyopsi sonucunda amiloidoz teşhisi konmuş olan kolşisin kullanımına rağmen nefrotik sendrom gelişen AAA hastasına Anakinra başlandı. Takibinde nefrotik sendromda belirgin bir iyileşme

izlendi. Hastanın tedaviden 42 ay sonrasında klinik ve laboratuvar sonuçlarında stabil kaldığı görüldü (69).

Yapılan çalışmalar Anakinra ile tedavi edilen hastalar, aylık atak sayısında anlamlı bir azalma yaşadı ve yaşam kalitesinde belirgin bir artış gözlemledi. Anakinra kullanımına bağlı en sık karşılaşılan advers olay lokal enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlar olup (şekil 3) (49) ciddi yan etkilere rastlanılmadı.



(A) enjeksiyon yeri reaksiyonu, (B) lipoatrofi, (C) toksik epidermal nekroliz

Şekil 3. Anakinra'nın yan etkileri (49)

- **Rilonacept**

FCAS (ailevi soğuk ilişkili otoinflamatuar sendrom) ve MWS (Muckle-Wells sendrom) CAPS (Kriyopirinle ilişkili periyodik sendrom)'in formu olup periyodik ateş sendromunda yer alan 2 otoinflamatuar hastalıktır. Şubat 2008'de rilonacept çocuklar ve yetişkinlerde bu iki hastalığın tedavisi için FDA'dan onay almıştır (63). AAA hastalığı da periyodik ateş sendrom sınıflandırmasında yer almasında dolayı bu iki hastalıktan yola çıkarak kolşisine dirençli AAA hastalarında da rilonaceptin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Birkaç çalışma örnek gösterilecek olursa:

- ✓ Hashkes ve ark. tarafından yapılan çalışmada Rilonacept tedavisi ile, hastaların plaseboya kıyasla AAA atağını daha az yaşadığı gözlemlendi. Ayrıca hastalar, rilonacept tedavisiyle yaşam kalitesinin fiziksel açıdan daha iyi olduğunu rapor ettiler. Bununla birlikte, enjeksiyon esnasındaki ağrı rilonacept kullananlarda plaseboya göre daha çok olduğunu ifade ettiler (63).

- ✓ Hashkes ve ark. tarafından yapılan çalışmada Rilonacept tedavisi sonrasında, sağlıkla ilişkilendirilen yaşam kalitesi açısından çeşitli iyileşmeler gözlemlendi; ancak plasebo grubunda böyle bir gelişme saptanmadı. Rilonacept ve plasebo arasında fiziksel skorlar konusunda anlamlı farklar bulunurken, psikososyal skorlar açısından benzerlik gözlendi (70).

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinde en az çalışılan ve dolayısıyla da en az kullanılan IL-1 antagonisti Rilonacept'tir (49).

- **Kanakinumab**

Amerika Birleşik Devletleri'nde kolşisine dirençli AAA'nın tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı alan tek sitokin blokeri Kanakinumab'dır (63).

Anakinra, Etanersept, düşük doz prednizon ve Metotreksat gibi tedavilerin başarısız olduğu bir AAA ve kronik artrit hastasında Kanakinumab'ın başarılı bir şekilde uygulanmasına ilişkin ilk rapor, 2011 yılında Mitroulis ve ekibi tarafından literatüre sunuldu. Birkaç çalışma örnek gösterilecek olursa:

- ✓ Mitroulis ve ark. tarafından yapılan çalışmada çocukluktan beri kolşisin tedavisi alan 25 yaşındaki AAA'lı kadın hastanın klinik ve laboratuvar sonucunda MEFV gen mutasyonun homozigot olduğu ve uzun süredir kalça ile birlikte sol diz ekleminde tutulum yaşadığı görüldü. 19 yaşındayken kalçasında uzun süreli kireçlenme gelişti ve enjeksiyon yerinde ciddi reaksiyon gelişmesi üzerine anakinra tedavisi kesildi. Bu artrit nedeni ile etanercept ve düşük doz prednizon tedavisi verildi. Metotreksat da mevcut tedaviye eklendi. Uzun süreli remisyon sağlanamaması üzerine kanakinumab verildi ve olumlu yanıt alındı (63).
- ✓ Gül ve ark. tarafından yapılan çalışmaya son üç ay içinde maksimum kolşisin dozuna rağmen ataklarını sürdüren 13 hasta dahil edildi. Tedavi dönemine 9 hasta ile devam edildi. Tüm hastalarda atak sıklığında %50 veya daha fazla bir azalma kaydedildi ve tedavi süresi boyunca yalnızca bir hastada atak gözlendi. Tedavi sırasında CRP ve SAA düzeyleri düşük seyretti (71).
- ✓ Sözeri ve ark. tarafından yapılan çalışmada M694V mutasyonu homozigot olan ve splenomegali, büyüme geriliği ve renal amiloidoz eşlik eden kolşisin dirençli 14 yaşındaki erkek hastaya kanakinumab verildi. Birinci ayın sonunda hastanın kliniğinde belirgin bir düzelme ile birlikte

inflamatuar parametreleri de normal sınırlara gerilemeye başladı. Hasta 26 ay takip edildi. Sonucunda inflamatuar parametrelerinin normal aralığa geldiği, semptomlarının gerilediği, proteinürisinin azaldığı görüldü. Büyüme hızının normale döndüğü ve splenomegalisinin de azaldığı görüldü. Hiçbir yan etki görülmedi (72).

- ✓ Jesenak ve ark. tarafından yapılan çalışmada Orta Avrupa kökenli 36 yaşındaki AAA'lı erkek hasta, ciddi klinik tablo ile başvurdu ve kolşisin intoleransı vardı. Anakinra uygulamasının klinik etkisi yetersizdi olup yan etkiler ve düşük tolere edilebilirlik ile ilişkilendirildi. Hastaya kanakinumab başlandı. Ayda bir 150mg ile tedaviye başlanıldı. 1 ay içerisinde yorgunluk, artralji, karın ağrısı klinik bulgularında belirgin düzelme olduğu fark edildi ancak 1.ayın sonunda hasta AAA atağı geçirdi. Sonrasında 2.doz kanakinumab uygulandı ve takibinde semptomların kaybolduğu görüldü. Ancak üç hafta sonunda hastada tekrar AAA atağı görüldü. Bunun üzerine doz ayda bir 300 mg olarak belirlendi bu dozun düzenli kullanımı sonrasında bir sonraki doza kadar semptomların tamamen gerilediği, inflamatuar parametrelerinin normal aralıkta seyrettiği (CRP<5 mg/l, SAA< 3,69 mg/l) görüldü. Yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileşen hasta işe ve normal yaşamına geri dönebildi (73).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda kanakinumab tedavisinin başlangıç dozu ayda 150 mg olarak belirlenip cevaba göre maksimum 300 mg/ay'a çıkabiliyor veya iki ayda bir 150 mg'a kadar doz azaltımı yapılabilir (49).

Klinik uygulamalarda, RA (romatoid artrit) tedavisinde daha yaygın kullanılan IL-6 reseptör blokeri olan tocilizumab (TCZ), AAA'nın bir IL-1 aracılı hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, özellikle ataklar sırasında serum IL-6 konsantrasyonlarının yükselmesinden dolayı AAA hastalarında tocilizumab kullanıma dair çalışmalar yapılmıştır. İlk vaka örnekleri Japonya'dan rapor edilmiştir. Yılmaz ve ekibi AAA'ya sekonder AA amiloidozlu 11 hastayı başarılı bir şekilde tocilizumab ile tedavi edilen vakalar olarak bildirmiştir. Bu 11 hastadan 10'u tedavi süresince atak yaşamamış ve ciddi bir yan etki gözlemlememiştir. Proteinüri seviyesi tedaviden sonra 8 hastada azalmış olsa da biyopsi ile doğrulanan amiloid birikiminin herhangi bir organda azaldığına dair veriye rastlanmamıştır (63).

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinde kullanılan kolşisin, hastaların bir kısmında direnç ve intolerans gelişmesine rağmen halen tedavinin temel dayanağıdır. Ancak bu kolşisin direnci ve/veya intoleransı durumlarında hastaların yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilendiği ve amiloidoz gibi AAA'ya bağlı komplikasyonların gelişme riski artması nedeni ile biyolojik ajanlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu biyolojik ajanların diğer otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklarda gösterdiği başarı göz önüne alındığında ve AAA hastalarında bazı sitokinlerde yükseklik olması nedeni ile kolşisin dirençli veya kolşisin intoleran vakalarda biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Anti IL-1, anti IL-6, anti-TNF ve Janus Kinaz inhibitörleri, AAA belirtilerinin tedavisinde kolşisine ek olarak kullanımı faydalı olabilir (63).

2.1.9.2. Akut atak tedavisi

Akut atak için etkili bir ilaç bulunmaması nedeniyle, terapötik yaklaşım genellikle intravenöz sıvı tedavisi ve ağrıyı hafifletmek amacıyla NSAİİ'ler, parasetamol veya dipiron gibi destekleyici tedavileri içerir (74).

Akut atakları tedavi etmek için bir başka seçenek de, anti IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra'dır. Bu ilaç, atak başladığında hızla verilmelidir. Kısa süreli ve hızlı etkili bir ajan olan bu ilaç, 1-2 gün 100 mg/gün dozunda deri altı enjeksiyonu ile AAA ataklarını önleme veya hafifletme potansiyeline sahiptir (74).

2.1.9.3. Komorbiditelerin ve komplikasyonların tedavisi

Tablo 8. Ailevi Akdeniz Ateşi ile beraber görülen bazı komorbiditeler ve uygulanan tedaviler (49)

Komorbidite Durum	**Tedavi**
Kronik Artrit	DMARDs Anti-IL-1 Anti-TNF Tofasitinib
Sakroileit	Anti-IL-1 Anti-TNF
AA amiloidoz	Kolşisin Anti-IL-1 Anti-IL-6 İnterferon-α2a Anti-TNF
Uzamış febril miyalji sendromu	Anti-IL-1
İnferitilite	Anti-IL-1

2.1.10. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Ailevi Akdeniz Ateşi şiddetinin değerlendirilmesi için ortak bir fikir birliği olmadığı için çeşitli şiddet skorlama sistemleri bulunmaktadır. Bu skorlama sistemlerinden günümüzde yaygın kullanılanlar arasında Pras ve ekibinin geliştirdiği skorlama sistemi (tablo 9) (9) ile Mor ve ekibinin geliştirdiği skorlama sistemi yer alır (8).

Tablo 9. Pras ve ekibinin Şiddet Skorlama Sistemi (9)

Parametre	**Özellik**	**Skor**
Başlangıç yaşı	>31 21-31 11-20 6-10 <6	0 1 2 3 4
Aylık atak sayısı	<1 1-2 >2	1 2 3
Erizipel benzeri eritem		2
Artrit	Akut Kronik	2 3
Amiloidoz		3
Totalde günlük alınan kolşisin dozu	1 mg 1,5 mg 2 mg >2 mg**	1 2 3 4

**2 mg/gün kolşisin kullanıma yanıt vermeyen
9 ve üzeri puan: şiddetli hastalık,
6-8 puan: orta şiddette hastalık,
3-5 puan: hafif şiddette hastalık

Mor ve ekibinin geliştirdiği skorlama sisteminde yer alan faktörler (8):

- Başlangıç yaşı,
- Günlük kullanılan kolşisin dozu
- Atakta tutulum gösteren bölge sayısı
- Hastalık seyri boyunca tutulum gösteren bölge sayısı
- Hastalık seyri boyunca plöritik atak varlığı
- Hastalık seyri boyunca erizipel benzeri eritem varlığı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının şiddet skorlaması için oluşturulan bu iki skorlama sistemini 2011'de Kalkan ve ekibi analiz etti ve sonucunda M694V, M680I ve M694I homozigot mutasyonlarına sahip bir hasta alt grubunda dahi, iki farklı skorlama sistemi arasında tutarlılık göstermediği görüldü (10).

2015 yılında ortak görüş bildirme amaçlı gerçekleştirilen çalışma sonucunda, Demirkaya ve ekibi, AAA hastalarının hastalık şiddetini belirlemek amacıyla AAA uzmanları tarafınca geliştirilen ISSF (uluslararası şiddet skorlama sistemi) rehberini (tablo10) yayınladılar. Bu çalışma yetişkin ve çocuk olmak üzere toplamda 281 hasta ile yapıldı. Çalışmanın sonuçları hem çocuk hem de yetişkin hastalarda ISSF'nin başlangıç geçerliliğini doğruladı. Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda hastalık şiddetini tarafsız olarak tanımlamak için güçlü bir araç olarak kullanılacağı ve bu aracın hasta takibi, klinik araştırmalar ve gelecekteki çalışmalar için önemli bir kaynak olabileceği düşünülmektedir (11).

Tablo 10. ISSF (Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi) (11)

	Kriter	**Puan**
1	Kronik sekel (büyüme geriliği, anemi, splenomegali, amiloidoz)	1
2	Organ disfonksiyonu (AAA'ya bağlı proteinürinin nefrotik düzeyde olması)	1
3	Organ yetersizliği (AAA'ya bağlı böbrek, kalp vb)	1
4 4a 4b	Atak sayısı Atak sıklığı ayda 1-2 ise Atak sıklığı ayda 2'den fazla ise	 1 2
5	Ataksız periyotta akut faz reaktanlarının artması (CRP, SAA, ESH, fibrinojen'den biri) ayda en az 2 atak olmayan ve son ataktan 2 hafta ve üzeri süre geçmiş olmalı	1
6	Akut atak esnasında hastada 2'den fazla bölge tutulumu (peritonit, perikardit, plörit, sinovit, erizipel benzeri eritem, miyalji, testis tutulumu vb.)	1
7	Hastalığın seyrinde 2'den fazla farklı atak tipi (izole ateş, peritonit, perikardit, sinovit, plörit, erizipel benzeri eritem, miyalji, testis tutulumu vb.)	1
8	Atak süresi (1 yılda 72 saatten uzun 3 ve daha fazla atak)	1
9	Egzersizden sonra bacak ağrısı (diğer nedenler dışlandıktan sonra- uzun süreli ayakta durma ve / veya egzersiz sonrası görülen ağrı)	1

Toplam skor: 10 puan
6 ve üzeri puan: şiddetli hastalık,
3-5 puan: orta şiddette hastalık,
2 ve altı puan: hafif şiddetli hastalık

2.2. DİYET

2.2.1. Diyet İnflamatuar İndeksi (Dİİ)

İnflamasyon, birçok kronik durumla ilişkilendirilmiştir, bunlar arasında kanser, kardiyovasküler hastalık, obezite ve insülin direnci bulunmaktadır. Ek olarak, kronik inflamasyonun depresyonla ilişkilendirilmiş olabileceği ve bireyleri demansa yatkın hale getirebileceği yönünde de kanıtlar bulunmaktadır. İnflamatuar mikro ortam, ayrıca tümörün başlatılmasına, büyümesine ve yayılmasına yol açabilen sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini içerir (75). İnflamatuar belirteçlerin (CRP, IL-6, TNFα gibi sitokinlerin) obezite, metabolik sendrom bileşenleriyle, kardiyovasküler hastalıklarla, romatoid artrit gibi kronik inflamatuar hastalıklarla, kanserle ilişkili olduğu birçok durumda arttığı gözlenmiştir (75).

Diyet, genellikle etkileşime giren ve hem inflamatuar tepkileri hem de sağlık sonuçlarını değiştiren karmaşık bir dizi maruziyeti ifade eder (76) ve kronik inflamasyonun kontrolünde önemli bir rol oynayabilir. Batı tipinde diyet; kırmızı et, yağlı süt ürünleri, rafine tahıllar ve basit karbonhidratlar içermekte olup daha yüksek CRP ve IL-6 seviyeleri ile ilişkilendirilirken, Akdeniz diyeti tam tahıllar, balık, meyve, yeşil sebzeler, zeytinyağı ve az miktarda alkol içermekte olup daha düşük inflamasyon seviyeleri ile bağlantılıdır (75). Bu bilgiler doğrultusunda bir kişinin beslenme alışkanlıklarının inflamatuar etkilerini değerlendirmek amacıyla 45 besin ve gıda bileşeni üzerinden hesaplanan diyet inflamatuar indeksi (Dİİ) geliştirilmiştir (2,75) ve CRP, IL-6 ve homosistein gibi farklı inflamatuar göstergelerle doğrulama yapılmıştır (76).

Yapılan çalışmalarda yüksek DII skoru proinflamatuar durumla, düşük DII skoru ise antiinflamatuar durumla ilişkilidir (75,76). Literatürde yüksek DII puanlarının metabolik sendromlu Amerikan polis memurlarında glikoz intoleransı bileşeniyle, Avustralya'da astım, İspanya'da obezite önlemleri ve kolorektal, pankreas ve prostat kanserleri varlığı ile arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir (76). İlerleyen dönemlerde Güney Carolina Üniversitesi'ndeki bilim insanları tarafından, diyetin genel inflamatuar potansiyelini tahmin etmek amacıyla Diyet İnflamatuar İndeksi (DII) geliştirilerek revize edildi (77).

2.2.2. Diyet Asit Yükü- Neap (Net Endojen Asit Üretimi) ve Pral (Potansiyel Renal Asit Yükü)

Asit-baz dengesinin düzenlemesinde karmaşık bir tampon sistemi olup bu sistemde etkili olan organlar akciğerler ve böbreklerdir. Arteriyel pH'ın normal aralığı 7,35-7,45'tir ve bu aralıkta tutulması için tamponlama sistemi gereklidir (14).

Diyet, asit-baz dengesinin sürdürülmesinde kritik bir rol oynar. Yemekler sindirildiğinde, mide duvarı hidrojen iyonlarını ve pankreas da sindirim sistemine alkali sıvılarını salgılar. Gastrointestinal sistem, kükürtlü amino asitler ve alkali tuzları içeren substratları emerek karaciğere taşınmasına sebep olur ve bu durum asit-baz dengesini etkiler. Bu bileşenler daha sonra oksitlendiklerinde protonları veya alkaliyi serbest bırakır ve böylece asit-baz rezervlerini etkiler, son olarak da böbrekler tarafından atılırlar. Bağırsaklar doğrudan asit veya baz üretmese de, diyetin özellikleri karaciğer tarafından emilip metabolize edildikten sonra asit ve alkali oluşumunu belirler (14). Metabolizma sonucunda asit oluşturan diyet bileşenleri fosfor ve proteinlerdir, alkali oluşturan diyet bileşenlerinde ise potasyum, magnezyum ve kalsiyum yer alır (14).

Diyet asit yükünü hesaplamak için NEAP ve PRAL indeksleri kullanılabilir. Diyet ve asit yükü ile ilgili yapılan bir araştırmada, tip 2 diyabetli bireylerde idrar pH seviyeleri ile diyetlerindeki asit yükü arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışma sonuçları, asidik idrarın (idrar pH seviyeleri 5,0 veya 5,5) daha yüksek bir diyet asidi alımı ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Bu bulgular, tip 2 diyabetli hastalarda idrar pH'ının diyet asit yükünü değerlendirmek için pratik bir tarama aracı olarak kullanılabileceğini önermektedir. Bu nedenle, eğer tip 2 diyabetli hastalarda idrar pH'ı düşük (idrar pH'sı <6,0) bulunursa, gıda alışkanlıklarını incelemek ve diyet müdahaleleri düşünmek önemli olabilir (78).

NEAP (NET ENDOJEN ASİT ÜRETİMİ):

Böbrekler, bazı anyonları (örneğin klor, fosfor, sülfat), organik asitleri ve katyonları (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum) metabolizmadan uzaklaştırarak düzenler. Anyonların miktarı, katyonların miktarını aştığında, idrarın asit atılım mekanizması (hidrojen iyonları) uyarılır. Atılan toplam asit miktarına net asit üretimi denir (NEAP) [(anyonik + organik asitler) - katyonlar]. NEAP iki şekilde

elde edilebilir: idrarda ölçülerek (doğrudan NEAP) veya sağlıklı bireyin diyet bileşimi yoluyla tahmin edilerek (tahmini NEAP) (14). NEAP şu şekilde hesaplanır (15):

NEAP (mEq/gün) = [54.5 x protein (g/gün) / potasyum (mEq/gün)] – 10.2

NEAP değerleri yükseldiğinde asidik yükün arttığını gösterirken, düşük değerler alkali yükün arttığını işaret eder (15).

PRAL (POTANSİYEL RENAL ASİT YÜKÜ):

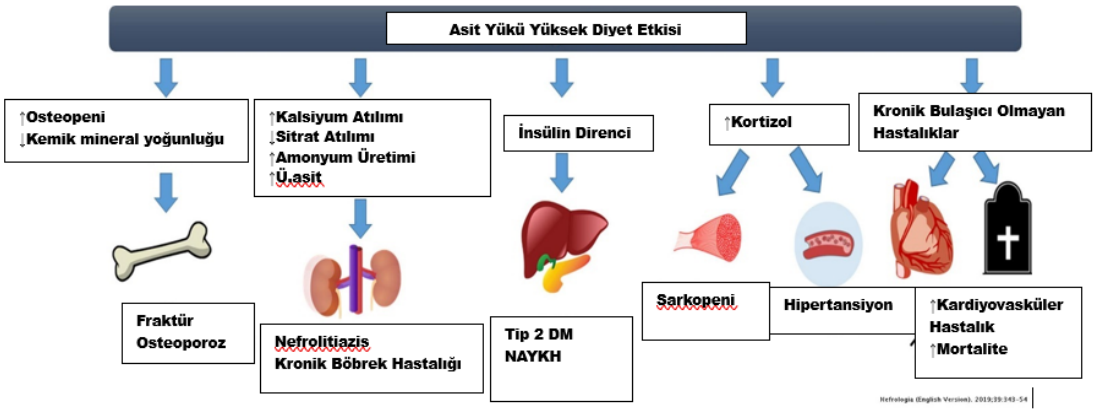
Potansiyel renal asit yükü (PRAL) terimi ilk olarak 1994 yılında Remer ve Manz tarafından tanımlanan bir indekstir ve diyetteki besinlerin asit yükünü tahmin etmek için kullanılır (14,79). Bu kavram, farklı besinlerin bağırsaktan emilme hızı, kalsiyum, magnezyum ve potasyum iyon dengesi ile fosfatın belirli bir derecede ayrışmasının tahminini içermektedir (14). PRAL şu şekilde hesaplanır (80):

PRAL (mEq/gün) = [(0,49 × toplam protein (g/gün)) + (0,037 × fosfor (mg/gün))] – [(0,021 × potasyum (mg/gün)) + (0,013 × kalsiyum (mg/gün) + (0,026 × magnezyum(mg/gün))]

PRAL değeri pozitif olan diyetler (PRAL>0), asidik yani asit üretimini artırırken, PRAL değeri negatif olan diyetler (PRAL<0), alkalik yani alkali üretimini artırır (14).

Meyve ve sebzelerin düşük tüketildiği, sanayileşmiş diyetler ve hayvansal kaynaklı ürünler (et, yumurta, peynir vb) ile tahılların yoğun tüketildiği beslenme içeriği pozitif bir PRAL değerine sahipken, meyve ve sebze içerikli besinler negatif PRAL değerine sahiptir (14).

Yüksek protein ve fosfor içeriğine sahip, ancak düşük potasyum, kalsiyum ve magnezyum içeriğine sahip yani PRAL değeri pozitif olan bir diyetin uzun vadeli sağlık üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, bu tür diyetler düşük dereceli metabolik asidoza (MA) yol açabilen asidik diyetler olarak kabul edilir. Düşük dereceli metabolik asidozun komplikasyonlarından biri kortizol üretiminde artış ve inaktivasyonunda azalma ile ilişkilendirilir, bu da hiperkortizolizme yol açarak sarkopeni, insülin direnci, Tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli metabolik bozuklukların riskini artırabilir (şekil 4) (14).



Şekil 4. Asit içeriği yüksek diyetler ile beslenme sonucu görülen metabolik bozukluklar (14)

PRAL değeri pozitif diyetlerin oluşturduğu düşük dereceli metabolik asidozun klinik etkileri bilindiğinden, asit-baz dengesini non-invazif yöntemlerle izlemek önemlidir. Tesadüfi bir idrar örneği üzerinden yapılan pH ölçümleri, etkili bir PRAL göstergesi olarak gösterilmiştir. Alkali idrar pH değerleri, Tip 2 diyabetli bireylerde bile PRAL değeri negatif olan diyetlerle ilişkilendirilirken, 6,0'dan daha düşük idrar pH değerlerinin asidik diyetlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diyet stratejilerini daha fazla değerlendirmek için diyet asit yükünü ölçmek için anketler önerilmektedir (14).

2.2.3. Akdeniz Diyetine Uyum Skoru (KIDMED)

Akdeniz diyeti, genellikle yüksek miktarda meyve, sebze, baklagiller, kuruyemişler, tahıllar ve zeytinyağı tüketimini içerirken, balık, süt ürünleri ve alkol (özellikle şarap) alımının orta-yüksek seviyelerde olduğu ve doymuş yağlar, şekerli ürünler, kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin ise düşük olduğu bir beslenme tarzını ifade eder. Akdeniz çevresinde yaşayan toplumların benimsediği beslenme modelini yansıtan bu diyet, çeşitli araştırmalar tarafından kardiyovasküler, metabolik ve zihinsel hastalıklara karşı olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (16).

Son araştırmalar, Akdeniz diyetine uyumu değerlendirmek için sık kullanılan puanlama sistemlerinden biri olarak KIDMED anketinin öne çıktığını göstermektedir (16). KIDMED anketi, Halk Sağlığı Beslenmesi rehberinde 2004 yılında yayınlandı (81).

Tablo 11. Akdeniz Diyetine Uyumu Değerlendirmek için KIDMED anketi (82)

Sorular	**Puan**
Her gün bir meyve yer ya da meyve suyu içer misiniz?	+1
Her gün ikinci bir meyveyi yer misiniz?	+1
Düzenli, her gün bir kere taze veya pişmiş sebze tüketir misiniz?	+1
Düzenli, her gün birden fazla kez taze veya pişmiş sebze yer misiniz?	+1
Düzenli, haftada en az 2-3 kez balık tüketir misiniz?	+1
Haftada birden fazla fast-food (hamburger) tüketir misiniz?	-1
Kuru baklagilleri sever ve haftada birden fazla yer misiniz?	+1
Haftada 5 kereden fazla pirinç veya makarna tüketir misiniz?	+1
Kahvaltıda kahvaltılık gevrek ya da tahıl ürünleri (ekmek) tüketir misiniz?	+1
Haftada en az 2-3 kez yağlı tohum (fındık, fıstık gibi çerez) yer misiniz?	+1
Zeytinyağı kullanıyor musunuz?	+1
Kahvaltıyı atladığınız olur mu?	-1
Kahvaltıda süt ve süt ürünleri (süt, yoğurt vb.) tüketir misiniz?	+1
Kahvaltıda hazır satılan hamur işleri (simit, poğaça vb.) veya pasta yer misiniz?	-1
Günde 2 yoğurt ve/veya peynir (40 g) tüketir misiniz?	+1
Her gün birkaç kez tatlı ve şeker/şekerleme yer misiniz?	-1

>8 puan: optimal diyet
4-7 puan: diyete müdahale gerekli
≤ 3 puan: çok düşük diyet kalitesi

KIDMED anketi güvenirliği bir çalışmada test edilmiştir ve güvenirlik açısından anlamlı çıkıp anketin kullanılabilir olduğu gösterilmiştir. Daha geniş popülasyonda da test edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (16).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniğinde takipli olan, daha önce Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış ve çalışmaya katılmayı kabul eden 153 hasta ve romatoloji ya da iç hastalıkları polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran kronik hastalığı olmayan 105 sağlıklı gönüllü kişiler dahil edilmiştir. 153 AAA hastasından 58'i kolşisin dirençli AAA hastasıdır.

18-65 yaş arası, kadın ve erkek gönüllüler çalışmaya alınmıştır. Tüm gönüllülerden hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kanser, aktif enfeksiyon ve gebe olanlar, laktasyonda olanlar ve kronik ilaç kullanım öyküsü olanlar (AAA tedavisi- kolşisin, anakinra, kanakinumab- ve AAA'ya bağlı renal amiloidozlu KBH tedavisi-ACEİ/ARB- hariç), psikiyatrik hastalığı olanlar, kolşisin tedavisine uyum göstermeyen hastalar dışlanıp çalışmaya alınmamıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hasta grubunun demografik özellikleri, BMI'sı, AAA hastalarında ilk semptom ve tanı yaşı, AAA'nın klinik bulguları, tedavisi, ailede AAA varlığı, atak sıklığı, süresi, atak esnasındaki semptomları, amiloidoz öyküsü, ailede diyaliz öyküsü sorgulandı ve son ziyarette ESH, CRP, SAA, Fibrinojen, ALT, AST, Kreatinin, hemogram (WBC/HGB/PLT), tam idrar tetkikinde idrar pH ve spot idrarda total protein/kreatinin oranı sonucuna göre proteinüri varlığı kaydedildi.

Sağlıklı gönüllülerinin demografik özellikleri, vücut kitle indeksi (VKİ), ailede diyaliz öyküsü sorgulandı ve hastane sisteminde son üç ay içinde varsa yapılmış tetkiklerinin sonuçları (hemogram, ESH, CRP, kreatinin, ALT, AST, tam idrar tetkiki) kaydedildi.

Katılımcıların boylarını esnemeyen mezure ile dik pozisyonda ölçtük. Ağırlıklarını taşınabilir bir dijital terazi ile ölçtük. BMI, vücut ağırlığının standart olarak boy karesine (kg/m2) bölünmesiyle hesaplandı.

3.2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA ATAK TANIMI VE KOLŞİSİN DİRENCİ

Ailevi Akdeniz Ateşi atağı 6-72 saat süren ateş ile birlikte serozit (periton, plevra, sinovya ve perikard tutulumu) /artrit /deri döküntüsü ve yüksek inflamatuar belirteçler (CRP, SAA, ESH ve fibrinojenden en az birinin) olarak tanımlandı.

Düzenli ve en az 6 ay boyunca maksimum dozda kolşisin kullanımına rağmen her ay bir veya daha fazla atak geçirmeye devam eden ve ataksız periyotta inflamatuar belirteçleri (CRP, SAA, ESH ve fibrinojenden en az birinin) yüksek seyreden hastalar kolşisin dirençli olarak değerlendirildi. Çalışmamızda kolşisin dirençli olan hastalar ile olmayan hastalar gruplandırıldı.

3.3. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

153 AAA hastasının hastalık şiddeti ISSF (uluslararası şiddet skorlama sistemi) sorgulanarak değerlendirilmiştir.

Tablo 12. Hastalık şiddeti ISSF (uluslararası şiddet skorlama sistemi)

	Kriter	**Puan**
1	Kronik sekel (büyüme geriliği, anemi, splenomegali, amiloidoz)	1
2	Organ disfonksiyonu (AAA'ya bağlı proteinürinin nefrotik düzeyde olması)	1
3	Organ yetersizliği (AAA'ya bağlı böbrek, kalp vb.)	1
4 4a 4b	Atak sayısı Atak sıklığı ayda 1-2 ise Atak sıklığı ayda 2'den fazla ise	 1 2
5	Ataksız periyotta akut faz reaktanlarının artması (SAA, CRP, ESH, fibrinojen'den biri) ayda en az 2 atak olmayan ve son ataktan 2 hafta ve üzeri süre geçmiş olmalı	1
6	Akut atak esnasında hastada 2'den fazla bölge tutulumu (peritonit, perikardit, plörit, sinovit, erizipel benzeri eritem, miyalji, testis tutulumu vb.)	1
7	Hastalığın seyrinde 2'den fazla farklı atak tipi (izole ateş, peritonit, perikardit, sinovit, plörit, erizipel benzeri eritem, miyalji, testis tutulumu vb.)	1
8	Atak süresi (1 yılda 72 saatten uzun 3 ve daha fazla atak)	1
9	Egzersizden sonra bacak ağrısı (diğer nedenler dışlandıktan sonra-uzun süreli ayakta durma ve / veya egzersiz sonrası görülen ağrı)	1

Toplam skor: 10 puan
6 ve üzeri puan: şiddetli hastalık,
3-5 puan: orta şiddette hastalık,
2 ve altı puan: hafif şiddetli hastalık olarak değerlendirildi.

3.4. DİYET DEĞERLENDİRİLMESİ

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış hastalara ve sağlıklı gönüllülere ‘‘Besin Tüketim Sıklığı Anketi’’ ve ‘‘Akdeniz Diyetine Uyum Anketi’’ (KIDMED) sorgulandı. Besin tüketim kayıtları çalışmadaki diyetisyen tarafından Türkiye için geliştirilen BEBİS (Bilgisayar destekli beslenme programı, beslenme bilgi sistemleri paket programı) programı ile belirlenen makro ve mikro besin ögeleri miktarları belirlendi. Bununla birlikte diyet inflamatuar indeksi (DII) ve diyet asit yükü (PRAL ve NEAP) hesaplandı.

Diyet İnflamatuar İndeksi, diyetin inflamatuar durum üzerinde potansiyel bir etkisi olduğu düşünülen 45 besin ve besin öğesi üzerinden hesaplanan bir indekstir. Diyetisyen tarafından DII hesaplanırken, her bireyin günlük gıda / besin alımlarından [(bireyin günlük gıda tüketimi / besin standardı küresel tüketim miktarı) / gıda / besin standardı sapma değeri] Z-puanı değerleri hesaplandı ve ardından yüzde puana dönüştürüldü. Simetrik bir dağılım elde etmek için her yüzdelik iki katına çıkarıldı ve ardından "1" çıkarıldı. Her besin / besin öğesi için belirlenen merkezi yüzde değerleri, “bireysel tam inflamatuar etki puanı” ile çarpıldı. Katılımcıların gıda tüketim kayıtlarından DII'yi hesaplamak için 45 besin ve besin öğesinden 33'ü kullanıldı [enerji (kcal), protein (g), toplam yağ (g), doymuş yağ (g), tekli doymamış yağ asitleri (g), çoklu doymamış yağ asitleri (g), n-3 yağ asidi (g), n-6 yağ asidi (g), alkol, kolesterol (mg), karbonhidrat (g), lif (g), kafein (mg), a vitamini (µgr), beta karoten (µgr), d vitamini (µgr), e vitamini (mg), tiamin (mg), riboflavin (mg), niasin (mg), b6 vitamini (mg), folik asit (µgr), b12 vitamini (µg), c vitamini (mg), demir (mg), magnezyum (mg), çinko (mg), selenyum (µgr), yeşil / siyah çay (g), soğan (g), sarımsak (g), biber (g), kekik (mg), zencefil (g)]

Diyet asit yükü hesaplanırken şu formüller kullanıldı:

PRAL (mEq/gün) = [(0,49 × toplam protein (g/gün)) + (0,037 × fosfor (mg/gün))] – [(0,021 × potasyum (mg/gün)) + (0,026 × magnezyum(mg/gün)) + (0,013 × kalsiyum (mg/gün))]

NEAP (mEq/gün) = [54.5 x protein (g/gün) / potasyum (mEq/gün)] – 10.2

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 153 AAA hastası ile 105 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 258 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunda bulunanların %41,8'i erkek ve %58,2'si kadın olup kontrol grubunda bulunanların %38,1'i erkek ve %61,9'u kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Hasta grubunda bulunanların yaş ortalaması 31,99±10,88 olarak kontrol grubunda bulunanların yaş ortalaması ise 29,56±7,10 olarak bulunmuş olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Gruplar arasında kilo, boy ve BMI açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların demografik verilerin ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

		Hasta (n=153)		**Kontrol (n=105)**		**p**
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	64	41,8	40	38,1	0,548*
	Kadın	89	58,2	65	61,9	
Yaş, Ort±SS		31,99±10,88		29,56±7,10		0,588**
Boy (cm), Ort±SS		167,37±9,52		168,97±9,49		0,253**
Kilo (kg), Ort±SS		69,33±15,73		69,82±15,98		0,970**
BMI (kg/m^2), Ort±SS		24,65±4,63		24,24±3,88		0,442***

* Kikare analizi, ** Mann Whitney U testi, *** Student t testi uygulanmıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hasta ve kontrol grubunda olanların sigara içme durumu Tablo 14'te belirtilmiştir ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 14. Grupların sigara içme durumu

	Hasta (n=153)	**Kontrol (n=105)**	**p***
İçmiyor, n (%)	90 (%58,8)	73 (%69,5)	0,124
İçiyor, n (%)	57 (%37,3)	31 (%29,5)	
Daha önce içmiş ancak şu an içmiyor, n (%)	6 (%3,9)	1 (%1)	

Ailevi Akdeniz Ateşi hasta grubunun %72,5'inde aile öyküsü var iken semptom başlangıç yaşı ortalaması 12,14±9,63 olarak ve tanı yaşı ise 19,86±11,67 olarak görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. AAA hasta grubunun aile öyküsü, semptom yaşı, tanı yaşı

Aile öyküsü	Var, n (%)	111 (%72,5)
	Yok, n (%)	42 (%27,5)
Semptom yaşı, Ort±SS		12,14±9,63
Tanı yaşı, Ort±SS		19,86±11,67

Ailevi Akdeniz Ateşi hasta grubunda bulunanların atak esnasındaki semptomları birden fazla olup Tablo 16'da görülme yüzdeleri ve hasta sayıları belirtilmiştir.

Tablo 16. Ailevi Akdeniz Ateşi hasta grubunun atak esnasındaki semptomları*

	n (%)
Karın ağrısı	134 (%87,6)
Eklem ağrısı	119 (%77,8)
Ateş	107 (%69,9)
Miyalji	106 (%69,3)
Göğüs ağrısı	84 (%54,9)
Diğer**	47 (%30,7)

*Birden fazla semptomu olan hastalar bulunmaktadır.
** Diğer semptomlar: Baş ağrısı, ishal, kabızlık, nefes darlığı vb.

Hasta grubunun %5,1'inin AAA mutasyonu negatif iken %36,4'ünün homozigot, %24,6'sının heterozigot ve %33,9'unun birleşik heterozigot olduğu görülmüştür (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunun AAA mutasyon durumları

AAA mutasyonu, n (%)	Negatif	6 (%5,1)
	Homozigot	43 (%36,4)
	Heterozigot	29 (%24,6)
	Birleşik heterozigot	40 (%33,9)

Homozigot mutasyonlar sıklık sırası: M694V/M694V, M680I/M680I, E148Q/E148Q
Heterozigot mutasyonlar sıklık sırası: M694V/-, V726A/-, M680I/-, E148Q/-, A744S/-
Birleşik heterozigot mutasyon sıklık sırası: M694V/E148Q, M694V/V726A, M694V/M680I, M694V/R761H, M680I/V726A, M694V/K692R, E148Q/P369S, M694V/E148Q/R202Q, E148Q/R761H, M694V/R202, E148Q/K695R, M680I/E167D/F479L, M680I/E148Q, M694V/E148Q/V726A

Hasta grubunun ISSF skoruna göre %9,2'sinin AAA hastalığı hafif, %79,7'si orta ve %11,1'i ise şiddetli hastalıktır (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunun ISSF skoruna göre hastalık şiddeti

Hastalık şiddeti, n (%)	Hafif	14 (%9,2)
	Orta	122 (%79,7)
	Şiddetli	17 (%11,1)

Hasta ve kontrol grubunun ailesinde diyaliz öyküsü bakımından karşılaştırıldığında AAA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aile öyküsü bulunmuş (p=0,014) buna karşılık proteinüri bakımından her iki grup arasında fark saptanmamıştır (p=0,082) (Tablo 19).

Tablo 19. Gruplarda proteinüri varlığı ve ailelerinde diyaliz öyküsünün karşılaştırılması

		Hasta (n=153)	**Kontrol (n=105)**	**p***
Ailede diyaliz öyküsü	Var, n (%)	24 (%15,7)	6 (%5,7)	**0,014**
	Yok, n (%)	129 (%84,3)	99 (%94,3)	
Proteinüri	Var, n (%)	5 (%3,3)	0 (%0)	0,082
	Yok, n (%)	148 (%96,7)	105 (%100)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hasta grubunun mevcut tedavileri birden çok ilaç kullanımları göz önünde bulundurularak Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20. Hasta grubunun ilaç kullanımları*

	n (%)
Kolşisin 0,5 mg	3 (%2)
Kolşisin 1 mg	49 (%32)
Kolşisin 1,5 mg	41 (%26,8)
Kolşisin 2 mg	14 (%9,2)
Yurt dışı Kolşisin 1 mg	3 (%2)
Yurt dışı Kolşisin 2 mg	35 (%22,9)
Anakinra	7 (%4,6)
Kanakinumab	22 (%14,4)

*Birden fazla ilaç kullanan hastalar bulunmaktadır.

Hasta grubunun %37,9'unda kolşisin direnci var iken %9,8'i intoleredir (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta grubunun kolşisin direnci ve intolere durumu

		n (%)
Kolşisin direnci	Var	58 (%37,9)
	Yok	95 (%62,1)
Kolşisin toleransı	Var	15 (%9,8)
	Yok	138 (%90,2)

Hasta grubunda AAA'nın komplikasyonu olarak %12,4'ünde sakroileit ve %3,3'ünde ise amiloidoz görülmüştür (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubunun sakroileit ve amiloidoz varlıkları

		n (%)
Sakroileit	Var	19 (%12,4)
	Yok	134 (%87,6)
Amiloidoz	Var	5 (%3,3)
	Yok	148 (%96,7)

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında bakılan laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ESH ve CRP değerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek; Hgb değeri ise anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Aynı zamanda hasta grubunun idrar pH değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşüktür (Tablo 23).

Tablo 23. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=153)	**Kontrol (n=105)**	**p***
Kreatinin, Ort±SS	1,33±5,97	,75±,14	0,961
AST(u/l), Ort±SS	17,50±10,28	16,69±7,89	0,829
ALT(u/l), Ort±SS	29,16±25,85	26,72±17,46	0,420
WBC(x10^9/l), Ort±SS	7,06±2,07	7,07±1,92	0,732
HGB(g/dl), Ort±SS	13,55±1,82	14,15±1,70	**0,008****
ESH(mm/h), Ort±SS	12,67±9,35	7,69±4,87	**0,02**
CRP(mg/l), Ort±SS	12,35±28,83	2,87±5,96	**<0,001**
SAA(mg/dl), Ort±SS	5,25±11,46	-	-
Fibrinojen(g/l), Ort±SS	3,25±,85	-	-
İdrar pH, Ort±SS	5,90±,72	6,20±,86	**0,024**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

Gruplar arasında DII, PRAL ve NEAP değeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak hasta grubunda bulunanların KIDMED değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Grupların DII, PRAL, NEAP ve KIDMED değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=153)	**Kontrol (n=105)**	**p***
DII, Ort±SS	4,53±,90	4,64±1,11	0,404
PRAL, Ort±SS	-4,57±24,49	-4,53±21,96	0,942**
NEAP, Ort±SS	42,41±15,56	41,51±13,07	0,627
KIDMED, Ort±SS	5,98±2,17	4,58±2,34	**<0,001**

* Student t testi, ** Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda kolşisin direnci olanlar ile olmayanlar arasında DII, PRAL, NEAP ve KIDMED değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiş olmakla beraber kolşisin direnci olan hastaların idrar pH değeri direnç olmayan hastalara göre anlamlı şekilde düşük görülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta grubunda kolşisin direnci varlığına göre DII, PRAL, NEAP, KIDMED ve idrar pH değerlerinin karşılaştırılması

	Kolşisin direnci olan (n=58)	**Kolşisin direnci olmayan (n=95)**	**p***
DII, Ort±SS	4,50±,88	4,55±,92	0,774
PRAL, Ort±SS	-6,78±30,76	-3,22±19,79	0,801**
NEAP, Ort±SS	42,51±15,06	42,35±15,93	0,951
KIDMED, Ort±SS	6,02±2,07	5,96±2,23	0,798**
İdrar pH, Ort±SS	5,73±,65	5,99±,74	**0,019****

* Student t testi, ** Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda DII ile BMI ve Hgb arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. PRAL ile NEAP ve ALT arasında pozitif yöne anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 26).

Tablo 26. Hasta grubunda DII, PRAL ve NEAP korelasyonu

		DII	PRAL	NEAP
PRAL	r	-,012		
	p	,888		
NEAP	r	-,032	**,967**	
	p	,692	**,000**	
BMI	r	**-,187**	,123	,097
	p	**,021**	,130	,232
ISSF	r	-,048	-,030	-,019
	p	,559	,713	,818
AST(u/l)	r	-,064	,041	,058
	p	,435	,615	,476
ALT(u/l)	r	-,119	**,186**	**,176**
	p	,141	**,021**	**,030**
WBC($x10^9$/l)	r	-,081	,013	,015
	p	,318	,878	,850
Hgb(g/dl)	r	**-,171**	,149	,151
	p	**,035**	,066	,062
ESH(mm/h)	r	-,003	-,149	-,126
	p	,971	,066	,123
CRP(mg/l)	r	-,122	,058	,062
	p	,134	,474	,450
SAA(mg/dl)	r	,079	,181	,200
	p	,608	,234	,188
Fibrinojen(g/l)	r	-,083	-,007	,048
	p	,591	,963	,758

Hasta grubunda idrar pH ile Hgb arasında pozitif yönde; idrar pH ile ESH ve SAA arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür.

Tablo 27. Hasta grubunda idrar pH korelasyonu

	İdrar pH	
	r	p
DII	-,073	,379
PRAL	-,159	,054
NEAP	-,131	,113
BMI	-,029	,722
ISSF	,015	,854
AST(u/l)	,041	,620
ALT(u/l)	,116	,160
WBC($x10^9$/l)	-,108	,191
Hgb(g/dl)	**,193**	**,019**
ESH(mm/h)	**-,168**	**,042**
CRP(mg/l)	-,056	,500
SAA(mg/dl)	**-,298**	**,049**
Fibrinojen(g/l)	-,086	,584

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş ile beraber periton, sinovya, plevra ve perikard tutulumu yapan serozal inflamasyon atakları ile karakterize otozomal resesif kalıtımlı otoinflamatuar hastalıktır. Genellikle 6-72 saat arası süren ataklar kendiliğinden geriler. İlk atak sıklıkla çocukluk döneminde görülmekle beraber nadiren 50 yaş üzerinde de görülebilir(1,2).

Çalışmamıza klinik ve tanı kriterlerine göre tanı almış 153 AAA hastası ve 105 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 258 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunda bulunanların kontrol grubunda bulunanlara göre cinsiyet, yaş, boy, kilo ve BMI açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2838 hastayı kapsayan Türk AAA çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada Türk toplumunda şikayetlerinin başladığı yaş ortalaması 9.5, tanı konma yaşı ise 16.5 olarak bulunmuştur. Bu veriler, tanının yaklaşık 7 yıl gecikmeli konulduğunu göstermektedir (18). Bizim çalışmamızdaki AAA hastalarının şikayetlerinin başladığı yaş ortalaması 12,14±9,63 olarak ve tanı yaşı ise 19,86±11,67 olarak görülmüştür. Bu sonuçlar Türkiye'de yapılan çalışma ile kıyaslandığında bizim hastalarımızın şikayetlerinin daha geç başladığı ve daha geç tanı aldıkları görüldü bu durumun sebebi yetişkin hasta popülasyonunda çalışma yapıldığı için olabileceği düşünüldü ve yine bizim çalışmamızda da yaklaşık 7 yıllık bir gecikme sonrasında hastalara tanı konulduğu ve bu sonucun yapılan çalışma ile uyumlu olduğu görüldü. Hastaların %72,5'inde aile öyküsü olduğu saptandı.

470 hastanın tarandığı bir literatürde hastaların en sık periton atakları, ikinci sıklıkta sinovyal atakları yaşadığı ve bunu plevral atakların takip ettiği görülmüş (83). Çalışmamızda hastaların atak esnasındaki semptomları sorgulandığında çoğu hastanın birden çok semptomu olduğu ve bu semptomların hastalığın seyri sırasında değişiklik gösterdiği görüldü. En sık karın ağrısı, ikinci sıklıkta eklem ağrısı yaşandığı, bunu ateş, miyalji, göğüs ağrısı ve diğer semptomların (baş ağrısı, nefes darlığı, ishal, kabızlık, erizipel benzeri eritem) takip etmekte olduğu görüldü.

Hastalığın patogenezinden pyrin proteinini kodlayan MEFV gen (16.kromozomun kısa kolunda yer alır) mutasyonu sorumludur (1,2,24). Etnik

gruplara göre MEFV gen mutasyonunun farklı sıklıklarda görüldüğü bilinmektedir yapılan çalışmalara göre Türkiye'de yaygın görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A'dır. MEFV genindeki mutasyon tipine, heterozigot ya da homozigot bulunmasına bağlı hastaların demografik özellikleri, kolşisin tedavi yanıtı, klinik seyri, operasyon öyküsü (apendektomi ve kolesistektomi) farklılıklar gösterebilir. Yapılan araştırmalara göre M694V homozigot mutasyonu olan hastaların klinik seyrinin daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir (20). Çalışmamızda ise hastaların %5,1'inin AAA mutasyonu negatif iken yaygın görülen mutasyonlar M694V, M680I, E148Q ve V726A'dır. Yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü.

Hastalığın yönetiminde kabul edilen görüş hastalık şiddet derecesine göre sınıflanmasıdır. AAA şiddetinin değerlendirilmesinde çeşitli şiddet skorlama sistemleri bulunmaktadır bunlar arasında en yaygın kullanılanları: Pras ve ekibinin geliştirdiği ile Mor ve ekibinin geliştirdiği skorlama sistemleridir (8,9). İlerleyen dönemlerde Kalkan ve ekibi bu iki skorlama sistemini kıyasladı sonucunda iki farklı skorlama sistemi arasında tutarlılık göstermediği görüldü (10). 2016 yılında ortak görüş bildirme amaçlı gerçekleştirilen çalışma sonucunda, Demirkaya ve ekibi AAA uzmanları tarafınca geliştirilen ISSF (uluslararası şiddet skorlama sistemi) rehberi yayınlandı (11). Türkiye'de 160 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada AAA hastalık şiddetinin % 21.3'ü hafif, % 70.5'i orta ve % 8.1'i şiddetli olduğu görüldü (84). Çalışmamızdaki AAA hastalarının ISSF'ye göre hastalık şiddetinin %9,2'sinin hafif, %79,7'si orta ve %11,1'i ise şiddetli olduğu görüldü. Çalışmamızdaki orta ve şiddetli hastalık oranının daha çok çıkmasındaki sebepleri; yetişkin hastalarda yapılmasından dolayı ilerleyen hastalık döneminde proteinüri, amiloidoz, anemi gibi komplikasyonların daha çok görülmesi, ilerleyen hastalık döneminde atakların farklı seyrediyor olabilmesi ve yetişkin hastaların çocuk hastalara göre semptomlarını daha iyi ifade edebilmelerinden dolayı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda bulunanların ESH ve CRP değeri kontrol grubunda bulunanlara göre anlamlı şekilde yüksek; Hgb değeri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuç AAA'nın kronik inflamatuar bir hastalık olmasından kaynaklı inflamatuar belirteçlerinin yüksek çıktığı ve kronik hastalık anemisi görülmesinden dolayı olabileceği düşünülmektedir. Bu değerlerin ISSF skor sonucunu da etkilemektedir.

Hastalığın esas tedavisi kolşisin olmakla beraber literatürde yapılan çalışmada AAA hastalarının yaklaşık %5'inin tedaviye yanıt vermediğini, %2 ile %5'inin de özellikle gastrointestinal yan etkiler nedeniyle ilacı tolere edemediği gösterilmiştir (85). Çalışmamızdaki hastalar kolşisin ve kolşisin dirençli/intoleran hasta grubu da biyolojik ilaçlar kullanmaktadır. 153 AAA hastasının 58'i kolşisin dirençli (%37,9'u) ve 15'i kolşisin intolerandır (%9,8'i). Bu oranın literatüre göre daha yüksek olmasının sebebi genetik mutasyon baskınlığından, referans hastane olması ve özel bir kohortta çalışmanın yapılmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının komplikasyonları arasında AA tipi amiloidoz, sakroileit, uzamış febril miyalji sendromu ve infertilite görülebilir (49). Çalışmamızdaki hastaların %3,3'ünde ise amiloidoz görülmüştür. Kolşisin, 1972'den bu yana AAA tedavisinde önemli bir dönüm noktasını temsil etmiş olup, AA amiloidoz insidansında hastaların yaklaşık %50'sinden %8,6'sına kadar bir azalma görülmüştür (47). AAA'ya bağlı amiloidoz hastaları son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilirler. Geçmişte AAA tanısı koyma insidansı düşük olması nedeniyle hastalar tanı almadan AAA'ya bağlı amiloidoz geliştirdikleri ve sonucunda da son dönem böbrek hastası olarak karşımıza çıkabilmektedirler. Çalışmamızdaki hasta grubunun ailesinde diyalize girme öyküsünün oranı kontrol grubunda bulunanların oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmasından dolayı bu hastaların AAA tanısı almadan amiloidoza bağlı son dönem böbrek hastası olarak mı karşımıza çıktılar diye düşündürmektedir. Çalışmamızda amiloidoz oranın az görülmesinde etken olarak hastaların kolşisini düzenli kullanmaları, yakın takip ve kolşisin dirençli hasta grubunda biyolojik ilaçların erken başlanmasının rol alabileceği düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin diğer bir komplikasyonu olan sakroileit çalışmamızdaki hastaların %12,4'ünde görüldü. İlaç kullanımına rağmen inflamatuar tipte bel ağrısı şikayeti devam eden ve artrit bulguları ön planda olan hastalar spondiloartropati açısından değerlendirildiğinde 153 AAA hastasının 19'unda sakroileite rastlanılmıştır. Daha önce yapılan Langevitz ve ekibinin 3.000 AAA hastası üzerinde yaptığı çalışma, AAA ve SpA arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışma sonuçlarına göre, AAA tanısı alan 11 hasta Spa tanı kriterlerini karşılamaktadır. Başka bir eklem tutulumunda süreklilik gösteren AAA hastası serisinde ise hastaların %8,7'si SpA tanı kriterlerini karşılamıştır. AAA'da eklem tutulumunun bir nedeni olarak SpA

öne sürülmüş olup, bu iki durum arasındaki patojenik ilişki henüz anlaşılamamış olması ile birlikte AAA hastalarında artrit semptomları ön planda olan bireylerin ayırıcı tanısında, sakroiliak eklem etkilenmesi ve entezopati olasılıklarını göz önünde bulundurmanın önemli olduğu tavsiye edilmiştir (86). AAA hastalarında nadiren de olsa sakroiliak tutulum meydana gelebilir. Çalışmamızdaki sakroileit görülme oranın diğer çalışmalara göre yüksek olması sakroileitin, AAA'ya bağlı mıdır yoksa SpA ve AAA'nın bir arada ortaya çıkmasından mıdır? Net olarak bilinmemektedir. Özellikle AAA'nın sık görüldüğü ülkelerde (Türkiye gibi), bu iki hastalığı ayırt etmek oldukça zor olabilir (87).

Ailevi Akdeniz Ateşi, kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir ve diyet bileşenlerinin kronik düşük dereceli inflamasyon durumunu etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda AAA hasta grubu ile kontrol grubunda diyetin inflamasyondaki rolü, diyet inflamatuar indeksi (DII) ile değerlendirilmiştir ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. AAA hasta grubu içerisinde sakroileiti, amiloidozu ve kolşisin direnci olanlar ile olmayanlar arasında kıyaslandığında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki katılımcıların BMI'si ile DII değeri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Literatürdeki çalışmalar yüksek DII puanlarının metabolik sendrom ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların ise DII değeri yüksek olanların BMI'si düşük olduğu görülmüş olup literatür ile çelişmektedir. Bu durum besin tüketim sıklığı anketinin katılımcılar tarafından optimal cevaplanmadığından kaynaklı ya da çalışmamızdaki katılımcıların BMI ortalaması 24 olup normal kilolu sınıfında yer aldıkları için yüksek BMI'ya sahip kişilerde yapılmamasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Diyet, vücudumuzda asit-baz dengesinin sürdürülmesinde kritik bir rol oynar. Yapılan araştırmalarda besinlerin metabolizması sonucu açığa çıkan asit miktarı, baz miktarını aştığında kronik sorunlara neden olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki AAA hasta grubu ve kontrol grubunun diyetteki besinlerinin asit yükünü tahmin etmek için potansiyel renal asit yükü (PRAL) değeri ve Net endojen asit üretimi (NEAP) skoru ile değerlendirilmeleri sonucunda gruplar arasında PRAL ve NEAP değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. AAA hasta grubu içerisinde sakroileiti, amiloidozu ve kolşisin direnci olanlar ile olmayanlar arasında kıyaslandığında da anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu sonuç, besin tüketim sıklığı anketinin katılımcılar tarafından

optimal cevaplanmadığından, besin çeşidinin çokluğundan, etiyopatogenezdeki genetik özelliklerin baskınlığından veya katılımcıların o anki koşullarına bağlı olarak diyetin değişmesinden kaynaklı olabileceğinden düşünülmektedir.

İdrar pH'ı birçok faktörden etkilendiği bilinmekle beraber diyetteki asit içerikli besin tüketimi arttıkça PRAL ile NEAP değerleri artmakta aynı zamanda idrar pH'ı da azalıp asidik idrar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Vücuttaki asit yükünün arttığı durumlar birçok metabolik ve inflamatuar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada asidik idrarın (idrar pH seviyeleri 5,0 veya 5,5) daha yüksek bir diyet asidi alımı ile ilişkilendirildiğini göstermektedir (78). Çalışmamızda hasta grubunun idrar pH değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Bu oran hesaplanırken AAA'ya bağlı amiloidoz ve kronik böbrek hastalığı gelişen hastalar dışlandı. Kolşisin direnci olan hastaların idrar pH değeri direnç olmayan hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki katılımcıların idrar pH'ı ile Dİİ, PRAL ve NEAP değerleri arasında anlamlı ilişkili olmadığı görüldü. İdrar pH'ı düşük yani asidik idrarı olan katılımcıların Dİİ, PRAL ve NEAP değerlerinin yüksek çıkması beklenmekteydi ancak anlamlı ilişki bulunmaması, idrar pH'ına göre asidik beslenen katılımcıların besin tüketim sıklığı anketine göre asidik beslenmediğini ve katılımcıların besin tüketim sıklığı anketini optimal cevaplamadığını düşündürmektedir. Hasta grubunda idrar pH ile Hgb arasında pozitif yönde; idrar pH ile ESH ve SAA arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Asidik idrarı olan hastaların inflamatuar belirteçlerinin daha yüksek olması bize tip 2 diyabetli bireylerde idrar pH seviyeleri ile diyetlerindeki asit yükü arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmayı destekler nitelikte olduğunu göstermektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda idrar pH'ının diyet asit yükünü değerlendirmek için pratik bir tarama aracı olarak kullanılabileceğini önerildiği gibi diğer metabolik ve inflamatuar hastalıklarda da tarama aracı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, eğer metabolik ve inflamatuar hastalığı olanlarda idrar pH'ı düşük (idrar pH'sı <6,0) bulunursa, gıda alışkanlıklarını incelemek ve diyet müdahalelerinde bulunmak önemli olabilir.

Ailevi Akdeniz Ateşi ataklarının, enfeksiyonlar, travmalar, stres, soğuk havaya maruz kalma, adet dönemi gibi etkenlerin yanı sıra hala tam olarak anlaşılamamış diğer faktörler tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir (3). Ek olarak bazı

yiyeceklerin AAA atağının potansiyel tetikleyicileri olduğu öne sürülmüştür (örneğin, yağlı ve tuzlu gıdalar, süt, buğday) (88) ve bu nedenle, araştırmacılar belirli diyet rejimleri ile AAA'nın klinik belirtilerinin şiddeti ve hastanın kolşisin tedavisine yanıtı arasında bir bağlantı aramaktadırlar. Kardiyovasküler, metabolik ve zihinsel hastalıklara karşı olumlu etkileri olduğu düşünülen bir diyet biçimi de Akdeniz çevresinde yaşayanların benimsediği Akdeniz diyetidir. Akdeniz diyetine uyumu değerlendirmek için en sık kullanılan puanlama sistemlerinden biri KIDMED anketidir (14–16). Çalışmamızda hasta grubunda bulunanların KIDMED değeri kontrol grubunda bulunanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. AAA hasta grubunda ise kolşisin direnci olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç AAA hastalarının sağlıklı bireylere göre daha çok Akdeniz diyeti ile beslendiğini göstermektedir. Akdeniz diyeti ile beslenme AAA hastalığını genetik olarak taşıyan bireylerde kliniğin ortaya çıkmasını tetiklemekte midir yoksa hastalar hastalıkları dolayısıyla beslenmelerine daha dikkat etmelerinden dolayı mıdır bilinmemektedir. Literatürde kardiyovasküler, metabolik ve zihinsel hastalıklara karşı olumlu etkilere olduğu düşünülen bu beslenme şeklinin AAA hastalarında literatür ile örtüşmemesinden dolayı daha geniş katılımlı çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı genetik mutasyon baskınlığının yanında çevresel faktörlerden de etkilenebilir. Özellikle bu konuda beslenmenin etkili olabileceği düşünülmektedir. Beslenme inflamasyonu ve vücuttaki asit baz dengesinin sürdürülmesinde önemli bir bileşendir. Literatürde diyet asit yükü arttıkça metabolik bozukluklar ortaya çıktığı görülmüştür.

Çalışmamızda da diyet içerikleri ile hastalık şiddeti ve kolşisin direnci arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, boy, kilo ve BMI açısından benzer olan AAA hastaları ile kontrol grubu arasında, AAA hasta grubunun içerisinde kolşisin direnci olan hastalar ile olmayanlar arasında diyet inflamatuar indeksi ve diyet asit yükü açısından anlamlı ilişki saptanamamıştır. İdrar pH'ı vücuttaki asit yükünü belirtmesinden dolayı bu gruplar arasında idrar pH'ı değerlendirildi ve AAA hastalarının kontrol grubuna göre, kolşisin direnci olanların olmayanlara göre idrar pH'ı daha düşük bulunup daha asidik idrara sahip oldukları görülmüştür. İdrar pH'ını etkileyen birçok faktör olmakla beraber diyetle alınan asit miktarı arttıkça idrar ile atılan asit miktarı da artmış olabilir ve asidik idrar ile karşımıza çıkabilir. Bu sonuç AAA hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre, kolşisin direnci olanların olmayanlara göre daha çok asit içerikli beslendiğini gösterebilir. Dİİ, PRAL ve NEAP sonuçları ile idrar pH arasında benzer sonuç çıkmamasının sebepleri besin tüketim sıklığı anketindeki sorgulanan besinlerin tüketiminde mevsimsel farklılık gösterebileceğinden, besin çeşidinin çokluğundan, anketin suboptimal olmasından veya diyetin katılımcıların o anki koşullarına bağlı olarak değişmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Literatürdeki çalışmalar yüksek DII puanlarının metabolik sendrom ve obezite ile ilişkili olduğunu gösterirken çalışmamızda DII değeri ile BMI arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür.

Bir başka beslenme biçimi olan Akdeniz diyeti KIDMED anketi ile hasta grubu ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde KIDMED değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AAA hastalarının daha çok Akdeniz diyeti ile beslendiği görülmüştür.

Bu sonuçlara göre diyet ile hastalık şiddeti ve kolşisin direnci arasındaki ilişki net anlaşılamamıştır. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı kesitsel prospektif bir anket çalışması olması ve anketin standardize olmamasından dolayı ilerleyen dönemlerde çok merkezli ve daha geniş hasta serilerinde diyet içeriklerinin kontrollü olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. 2023 [cited 2023 Aug 19]; Available from: https://doi.org/10.3390/ijms24119584
2. Omma T, Çolak S, Can Sandıkçı S, Zengin FH, Omma A. The relationship between nutrition, inflammation and colchicine resistance in familial Mediterranean fever. J Heal Sci Med. 2022;5(6):1624–30.
3. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2013;33(4):893–7.
4. Bashardoust B. Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications. 2015;4(1):5–8.
5. Üstebay S, Üstebay D, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. J Acad Res Med. 2015;5(3):89–93.
6. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2006;26(6):489–96.
7. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. 2016 [cited 2023 Sep 4]; Available from: http://ard.bmj.com/
8. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum. 2005;35(1):57–64.
9. Ehrenfeld M, Levy M. Clinical differences between 1. Ehrenfeld M, Levy M. Clinical differences between North African and Iraqui Jews with familial Mediterranean fever [2]. Am J Med Genet. 1999;82(5):442. North African and Iraqui Jews with familial Mediterranean fever [2]. Am J Med Genet. 1999;82(5):442.
10. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, Polat A, Peru H, Karaoglu A, et al. Concise report Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? [cited 2023 Sep 8]; Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article/51/4/743/1803377
11. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1051–6.
12. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Atas N, Sari A, et al. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage. Rheumatol (United Kingdom). 2021;60(1):333–9.

13. Akyol Onder EN, Ertan P. Ailesel Akdeniz Ateşi. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg. 2020;7(3):413–7.

14. Osuna-Padilla IA, Leal-Escobar G, Garza-García CA, Rodríguez-Castellanos FE. Dietary acid load: Mechanisms and evidence of its health repercussions. Nefrologia. 2019 Jul 1;39(4):343–54.

15. Toba K, Hosojima M, Kabasawa H, Kuwahara S, Murayama T, Yamamoto-Kabasawa K, et al. Higher estimated net endogenous acid production with lower intake of fruits and vegetables based on a dietary survey is associated with the progression of chronic kidney disease. [cited 2023 Sep 9]; Available from: https://doi.org/10.1186/s12882-019-1591-8

16. Štefan L, Prosoli R, Juranko D, Markočule MM, Milinovi´c IM, Novak D, et al. The Reliability of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) Questionnaire. [cited 2023 Sep 10]; Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients

17. Binici M, Tekeş S, Balkan M, Oral D, Yücel İ, Tunç Ş. Özgün Araştırma / Original Article Çocuk Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Mutasyonlarının Dağılımı: Türkiye'nin Güneydoğusunda Tek Merkezli Çalışma. Dicle Med J. 2022;49(2):361–6.

18. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1–11.

19. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A. © 199 7 Nature Publishing Group http://www.nature.com/naturegenetics. Nat Genet. 1997;15:57–61.

20. Dundar M, Kiraz A, Emirogullari EF, Saatci Ç, Taheri S, Baskol M, et al. A molecular analysis of familial Mediterranean fever disease in a cohort of Turkish patients. Ann Saudi Med. 2012;32(4):343–8.

21. Sharkia R, Mahajnah M, Zalan A, Athamna M, Azem A, Badarneh K, et al. Comparative screening of FMF mutations in various communities of the Israeli society. Eur J Med Genet. 2013 Jul 1;56(7):351–5.

22. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A, et al. Arthritis as the Sole Episodic Manifestation of Familial Mediterranean Fever. 2005 [cited 2023 Aug 26]; Available from: www.jrheum.org

23. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheumatol. 2014;1(1):21–33.

24. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. Blood. 2000;95(4):1451–5.

25. Stehlik C, Reed JC. Commentary The PYRIN Connection: Novel Players in Innate Immunity and Inflammation. J Exp Med J Exp Med [Internet]. 2004 [cited 2023 Aug 27];200(5):551–8. Available from: http://www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20032234

26. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: Role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. 2011;

27. Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Kone I, Touitou I. Paediatric Rheumatology / Section Editor : P. Woo Phenotype – genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. 2000;1275–9.

28. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. BJOG An Int J Obstet Gynaecol [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2023 Aug 30];108(4):403–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2001.00083.x

29. Çürük MA, Onur A. Ailesel Akdeniz Ateşi. 2009;

30. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. LANCET •. 1998;351.

31. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: Clinical genetic and pathological findings. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4):568–73.

32. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşi' Ne Tanısal Yaklaşım. Aütd. 2003;35:1–6.

33. Ercan Tutar H, Imamoglu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. Circulation. 2000;101(5):1–2.

34. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Genet Med [Internet]. 2011;13(3):263–9. Available from: https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31820e27b1

35. Kasapçopur Ö, Arisoy N. Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases | Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastaliklar. Turk Pediatr Ars. 2006;41(1):9–17.

36. Filosto M, Kassardjian C, Pfeffer G, Gupta M, Nikolic A, Ng D, et al.) Colchicine Myopathy: A Case Series Including Muscle MRI and ABCB1 Polymorphism Data. Front Colchicine Myopathy: A Case Series Including Muscle MRI and ABCB1 Polymorphism Data. Front Neurol | www.frontiersin.org [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 2];1:553. Available from: www.frontiersin.org

37. Ralph WK, Greg D, Danny W, Kathy A, Mıchael AR, Marılyn P. Colchicine myopathy and neuropathy. NEJM. 1987;

38. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında ailevi akdeniz ateşi hastalığı ve amiloidoz. Türk Nefroloji Diyal ve Transplant Derg I Off J Turkish Soc Nephrol. 2003;12(1):1–7.

39. Sönmez Hafize Emine, Batu Ezgi Deniz, Bilginer Yelda. Immünoglobülin A Vasküliti (Henoch-Schönlein Purpura) Tanısı Olan Çocuk Hastalarda Artmış Ailevi Akdeniz Ateşi Sıklığı. Güncel Pediatr. 2018;16(1):35–46.

40. Abbara S, Monfort JB, Savey L, Moguelet P, Saadoun D, Bachmeyer C, et al. Vasculitis and familial Mediterranean fever: Description of 22 French adults from the juvenile inflammatory rheumatism cohort. Front Med. 2022;9(October):1–7.

41. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of vasculitis and familial Mediterranean fever. Front Immunol. 2019;10(APR).

42. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. Br J Surg. 1994;81(6):894–6.

43. Şahan C, Cengiz K. İntrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu. Akad Gastroenteroloji Derg [Internet]. 2005;4(2):117–20. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/agd/issue/1475/17807

44. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: An overview. Ann Rheum Dis. 2003;62(10):916–9.

45. Reactive Amyloidosis and Familial Mediterranean Fever (FMF). Intern Med. 2002;41.

46. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA amyloidosis: Pathogenesis and targeted therapy. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2015;10:321–44.

47. Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and glomerular diseases in familial mediterranean fever. Med. 2021;57(10):1–11.

48. Lidar M, Livneh A. Review familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements epidemiology and genetics. 2007;

49. Tufan A, Lachmann H. Turkish Journal of Medical Sciences Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turkish J Med Sci Vol [Internet]. [cited 2023 Sep 4]; Available from: https://www.proteinatlas.org/ENSG00000103313-MEFV/tissue

50. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Ruth Gallimore J, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. N Engl J Med [Internet]. 2007 [cited 2023 Sep 7];356:2361–71. Available from: www.nejm.org

51. Korkmaz C, Özdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002;61(1):79–81.

52. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-α level in familial Mediterranean fever patients. Clin Rheumatol. 2003;22(2):99–101.

53. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879–85.

54. Yalçınkaya F, Özen S, Zeynep birsin özçakar, Nuray A, Nilgün Ç, Ali D, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatol 2009;48395–398 [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 3];395–8. Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article/48/4/395/1789904

55. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: Results from a multicenter international registry. J Rheumatol. 2016;43(1):154–60.

56. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. Autoimmun Rev [Internet]. 2014;13(4–5):388–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.045

57. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1025–32.

58. Karadağ ŞG, Aktay Ayaz N. Otoinflamatuar Periyodik Ateş Sendromları. J Child. 2020;20(1):27–32.

59. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. Clin Chem. 2020;66(4):525–36.

60. Dewalle M, Domingo C´ E, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Chétrit C, Cattan D, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). 1998;

61. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: Old and New.

62. Polat A, Acikel C, Sozeri B, Dursun I, Kasapcopur O, Gulez N, et al. Comparison of the efficacy of once-and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever-a randomized controlled noninferiority trial. 2016 [cited 2023 Sep 4]; Available from: www.favor.org.tr

63. Hasbani G El, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). Rare Dis [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 4]; Available from: https://doi.org/10.1186/s13023-019-1201-7

64. Med Sci TJ, Satiş H, Armağan B, Bodakçi E, Ataş N, Sari A, et al. Turkish Journal of Medical Sciences Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing. Turkish J Med Sci [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 4]; Available from: http://journals.tubitak.gov.tr/medical/

65. Teresa Terreri MR, Marques Bernardo W, Arnaldo Len C, Artur Almeida da Silva C, Medeiros Ribeiro de Magalhães C, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 6]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2015.08.0192255-5021/

66. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2003 Jun 19 [cited 2023 Sep 6];348(25):2583–4. Available from: www.nejm.org

67. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production. 2006 [cited 2023 Sep 6]; Available from: www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.0602081103

68. Özen S, Bilginer Y. Personal non-commercial use only. The Journal of Rheumatology Conclusion. Inthissmallseries,anakinrawassuccesfulinsuppressinginflammationanddecreas-ingthenumberof-attacksinFMF.Thismaybeexplainedbytheroleofpyrinintheregulationo. J Rheumatol [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 6];38(3):516–34. Available from: www.jrheum.org

69. Sevillano ÁM, Hernandez E, Gonzalez E, Mateo I, Gutierrez E, Morales E, et al. Anakinra induce la remisión completa del síndrome nefrótico en un paciente con fiebre mediterránea familiar y amiloidosis. Nefrología [Internet]. 2016;36(1):63–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.026

70. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johnson A, Barron KS, et al. The Effect of Rilonacept versus Placebo on Health-Related Quality of Life in Patients with Poorly Controlled Familial Mediterranean Fever. 2014 [cited 2023 Sep 6]; Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2014/854842

71. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. 2011;

72. Sozeri B, Gulez N, Ergin M, Serdaroglu E. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever. 2016;

73. Jesenak M. Canakinumab as monotherapy for treatment of familial Mediterranean fever-fi rst report in Central and Eastern Europe region. Sci Cit Index Expand J Cit Reports/Science Ed Bratisl Med J [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 6];119(4):198–200. Available from: www.elis.sk.

74. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: A review update. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(4 SUPPL. 67).

75. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein 1-3.

76. Shivappa N, Hébert JR, Rashvand S, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Inflammatory potential of diet and risk of ulcerative colitis in a case-control study from Iran.

77. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study HHS Public Access. Mol Nutr Food Res. 2017;61(6).

78. Miki A, Hashimoto Y, Tanaka M, Kobayashi Y, Wada S, Kuwahata M, et al. Urinary pH reflects dietary acid load in patients with type 2 diabetes. J Clin Biochem Nutr. 2017;61(1):74–7.

79. Movahedian M, Emamat H, Tangestani H, Rashvand S, Ghalandari H, Somi MH, et al. Association between dietary acid load and the odds of ulcerative colitis: a case-control study. Sci Reports | [Internet]. 123AD [cited 2023 Sep 9];13:13738. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-41069-6

80. Storz MA, Ronco AL. How Well Do Low-PRAL Diets Fare in Comparison to the 2020–2025 Dietary Guidelines for Americans? Healthc. 2023;11(2):1–14.

81. Altavilla C, Caballero-Pérez P. Commentary An update of the KIDMED questionnaire, a Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. 2019;

82. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. 2004 [cited 2023 Sep 10]; Available from: https://doi.org/10.1079/PHN2004556

83. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967;43(2):227–53.

84. Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3219–25.

85. Haar N Ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013;72(5):678–85.

86. Borman P, Gökoğlu F, Taşbaş O, Yılmaz M, Yorgancıoğlu ZR. Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. Singapore Med J. 2009;50(3):16–119.

87. Özdel S, Bağlan E, Çakıcı EK, Yazılıtas F, Gür G, Çelikkaya E, et al. Similarities between pediatric FMF patients with sacroiliitis and pediatric juvenile spondyloarthropathy patients with sacroiliitis: a preliminary study. Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med [Internet]. 2021;76(4):294–9. Available from: https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1724450

88. Carroccio A, Mansueto P, Soresi M, Fayer F, Liberto D Di, Monguzzi E, et al. Wheat Consumption Leads to Immune Activation and Symptom Worsening in Patients with Familial Mediterranean Fever: A Pilot Randomized Trial. [cited 2023 Sep 17]; Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgileri:

Adı-Soyadı : Beyza Nur Yakışıklı Arslan

İletişim Adresi :

Yabancı Dili : İngilizce

II. Eğitim:

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği 2019- halen

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2019

Ankara Hasan Ali Yücel Anadolu Öğretmen Lisesi 2009-2013

III. Unvanları:

Pratisyen Hekim

Asistan Hekim

IV. Mesleki Deneyimi:

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği- Asistan Hekim 2019- Halen

Akdağmadeni Şehit Sinan Babacan Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim 10/2019-12/2019

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL KARARI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –**E2-23-4740** No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde planlanan; Doç. Dr. Ahmet OMMA'nın sorumlu araştırmacısı olduğu "Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Diyet İle Hastalık Şiddeti ve Kolşisin Direnci Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

023

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Diyet İle Hastalık Şiddeti ve Kolşisin Direnci Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul**
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	[redacted]
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ahmet OMMA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: **Prospektif Çalışma** (Dr. Beyza Nur Yakışıklı ARSLAN'ın tezi)			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 **rul Başkanının**
U **'adı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**
İr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Diyet İle Hastalık Şiddeti ve Kolşisin Direnci Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	-Hasta sayısı değişikliği talebi -Dışlama Kriterleri değişikliği talebi	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:E2-23-4740**	**Tarih: 09/08/2023**		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Diyet İle Hastalık Şiddeti ve Kolşisin Direnci Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Kurul Başkanının
Adı Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

EK-2: AKADEMİK KURUL KARARI

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.03.2023-226445

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--226445
Konu : Dr. Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN ve Dr. Caner ÖZMUTAF'ın Tez Danışmanları Hk.

21.03.2023

ANKARA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 14.03.2023 tarihli Tez Konusu Düzeltme Talebi Hk.(Dr. Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN ve Dr. Caner ÖZMUTAF) konulu ve 224015 sayılı yazı,

Hastaneniz İç Hastalıkları Bölümü uzmanlık öğrencisi Dr.Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN ve Dr.Caner ÖZMUTAF'ın, uzmanlık eğitimi tezleri için yardımcı tez danışmanı görevlendirilmesi ile olarak ilgili programın eğitim sorumlusu Doç.Dr.İhsan ATEŞ tarafından verilen dilekçeler ilgi yazı ile alınmıştır.

Söz konusu dilekçeler incelenmiş olup, yardımcı tez danışmanlarının yan dal uzmanı olmaları hususu dikkate alındığında adı geçen uzmanlık öğrencilerinin tez çalışması için iki tez danışmanı görevlendirilmesinin uygun olduğu değerlendirilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSV5SYK1F0* Pin Kodu :04752 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Evlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr
Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Sayı : E-46418926-100--224015
Konu : Tez Konusu Düzeltme Talebi Hk.(Dr. Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN ve Dr. Caner ÖZMUTAF)

14.03.2023

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : a) 07.03.2023 tarihli GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları konulu ve 221057 sayılı yazı,
b) 03.03.2023 tarihli Tez Konusu Hk. (Dr. Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN) konulu ve 219260 sayılı yazı,
c) 22.02.2023 tarihli Tez Konusu Hk. (Dr. Caner ÖZMUTAF) konulu ve 216470 sayılı yazı,

İlgide kayıtlı yazıya istinaden, Hastanemizde İç Hastalıkları Kliniği Asistanlarından Dr. Beyza Nur YAKIŞIKLI ARSLAN ve Dr. Caner ÖZMUTAF'ın tez konusu onayları birden fazla tez danışmanı olduğundan tarafımızca uygun bulunmadığında dolayı kabul edilmemiş olup, İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. İhsan ATEŞ'in konuyla ilgili görüş yazısı Ek'te sunulmuş olup bu doğrultuda konu ile ilgili değerlendirmenin tekrar yapılması hususunda;
Gereğinize arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Aziz Ahmet SUREL
SUAM Müdürü

Ek: İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. İhsan ATEŞ Görüş Yazısı (2 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :*BSD5SLUJBB* Pin Kodu :64482
Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys
Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr
Bilgi için: Aziz Ahmet SUREL
Unvanı: SUAM Müdürü

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ KOORDİNATÖR BAŞHEKİMLİĞİNE

14/03/2023

Kliniğimizde ihtisas eğitimi alan Dr. Beyza Nur Yakışıklı Arslan'ın *'' Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda diyet ile hastalık şiddeti ve kolşisin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi''* olarak belirlenen tez çalışmasının 03.09.2022 tarihli Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği Madde 19/2de yer alan *''Uzmanlık eğitimi süresinin ilk yarısı içinde eğitim sorumlusu tarafından uzmanlık öğrencisine eğitim alınan dalın müfredatı çerçevesinde özgün bir tez konusu ile kurum bünyesinde görev yapan ve ilgili uzmanlık dalında eğitici niteliğini haiz tez danışmanının onayıyla birden fazla tez danışmanı belirlenebilir. Bu durumda ilgili alanda tebarüz eden diğer tez danışmanlarının eğitici olması şartı aranmaz. Bir tez danışmanı, birden fazla tez için danışmanlık yapabilir.''* ifadesi gereğince Doç.Dr. Ahmet Omma ve Dr.Öğretim Üyesi Nuray Yılmaz Çakmak tez danışmanları olarak belirlenmiş olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 07.03.2023 tarihli 221057 sayılı yazısında konu ile ilgili değerlendirmenin tekrar yapılması hususunda gereğini arz ederim.

İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu

Doç.Dr.İhsan Ateş

Ek:

1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı yazısı

(Sayı:E-86241737-100—221057 Konu:GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları)

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ
14/03/2023, 10:26:11 - E-72300690-000-211271354

211271354

ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ