



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM
TWEAK PROTEİN DÜZEYİNİN HASTALIK KLİNİK
ÖZELLİKLERİ İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Berna CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM
TWEAK PROTEİN DÜZEYİNİN HASTALIK KLİNİK
ÖZELLİKLERİ İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Berna CENGİZ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yüksel MARAŞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesinde bilgisini, desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen, tez öğrencisi olmaktan büyük keyif aldığım danışman hocam sayın Doç. Dr. Yüksel Maraş'a,

Tez sürecimde bilgisi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, istatistiksel değerlendirme ve tezimin diğer her aşamasında beni destekleyen Doç. Dr. Kevser Orhan'a,

Bilgi ve birikimleriyle yol gösterici olan, adalet ve hoşgörü ile yürüttüğü göreviyle hepimize güven veren Başhekimimiz Doç. Dr. Osman İnan'a,

Tez sürecimdeki desteklerinden dolayı Uzm Dr. Esra Fırat Oğuz ve Dr. Batuhan İzci'ye,

Daha yolun başında olan, ancak çalışma azmi ve güzel kalbi ile çok iyi bir doktor olacağına emin olduğum Dr. Ömer Ulvi İntepe'ye,

Uzm. Dr. Muhammed Fatih Acehan'a ve beraber çalıştığım tüm değerli hocalarıma, uzmanlarımıza,

Asistanlık sürecim boyunca zorlukları beraber göğüslediğim, beraber çalışmaktan mutlu olduğum asistan hekim arkadaşlarıma,

Hayatımın her anını beraber geçirmekten büyük keyif aldığım, her zaman olduğu gibi tez sürecimde de en büyük destekçim ve yardımcım olan, yol arkadaşım ve en yakın dostum, eşim Burak Can Cengiz'e,

Hayattaki en büyük şansım olan, her anımda varlıklarını yanımda, desteklerini arkamda hissettiğim, maddi manevi tüm imkanlarını sunmaktan bir an bile bıkmayan canım ailem, annem Ayşe Şenay Since, babam Mehmet Sabit Since ve kardeşim Elif Bilge Since'ye,

en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Berna CENGİZ

Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyopatogenez ve Genetik.....	4
2.1.4. Klinik Özellikler	6
2.1.4.1. Ateş	7
2.1.4.2. Karın ağrısı	7
2.1.4.3. Göğüs ağrısı	8
2.1.4.4. Eklem semptomları	8
2.1.4.5. Kas semptomları	9
2.1.4.6. Cilt semptomları	9
2.1.4.7. Perikardit.....	10
2.1.4.8. Plörezi	10
2.1.5. Uzun Dönemde Meydana Gelen Komplikasyonlar.....	10
2.1.5.1. Amiloidoz	10
2.1.5.2. Barsak obstürksiyonu.....	11
2.1.5.3. İnfertilite	11
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.7. Tanı	12
2.1.7.1. Tel-Hashomer Kriterleri.....	12
2.1.7.2. Livneh Tanı Kriterleri	13
2.1.8. Tedavi	14

2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	15
2.2. TWEAK PROTEİN.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Parametreler Ve Tanı Testleri	19
3.2. Kan Örneklerinin Laboratuvar Değerlendirmesi.....	20
3.3. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKÇA	39
8. ÖZGEÇMİŞ	48
9. EKLER.....	49

KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
AFR	: Akut faz reaktanları
AKA	: Anti Kardiyolipin Antikor
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Ark	: Arkadaşları
AUC	: Eğri altında kalan alan (<i>Area uUnder the Curve</i>)
CRP	: C-Reaktif Protein
DAMP	: Hasarla İlişkili Moleküler Yapılar (<i>Damage Associated Molecular Pattern</i>)
DAS28	: Hastalık Aktivite İndeksi
ELE	: Erizipel Benzeri Eritem
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GSDMD	: Gasdermin D
HAMP	: Homeostazı değiştiren moleküler süreçler
Hgb	: Hemoglobin
IFN - γ	: İnterferon gama
Ig	: Immunglobulin
IL	: İnterlökin
IQR	: Çeyrekler açıklığı (<i>interquartile range</i>)
ISSF	: FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi (<i>International Severity Score for FMF</i>)
IkB-α	: Sitozal ilişkili inhibitör molekül
LN	: Lupus nefriti
LPS	: Lipopolisakkarit
Max	: Maksimum
MEFV	: Mediterranean Fever
Min	: Minimum
MMP	: Matriks Metalloproteinaz

MR	: Manyetik Rezonans
MS	: Multiple Skleroz
NET	: Nötrofil Ekstraselüler Tuzakları
NF-κB	: Nükleer Faktör-Kappa B
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OA	: Osteoartrit
Ort	: Ortalama
PAMP	: Patojenle ilişkili moleküler modeller
PKN	: Protein kinaz
PLR	: Platelet Lenfosit Ratio protein
PRR	: Kalıp Tanıma Reseptörü
PYD	: N-terminus Pyrin domain
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
Rho	: Rho guanozin trifosfataz
GTPaz	
ROC	: Alıcı işletim karakteristiği (<i>receiver operating characteristic</i>)
SAA	: Serum Amiloid A
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (<i>Statistical Package For The Social Sciences</i>)
Ss	: Standart Sapma
SSc	: Sistemik Skleroz
TNF -α	: Tümör nekroz faktörü alfa
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TWEAK	: Tümör nekroz faktörü benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi
UPCR	: İdrarda total protein kreatinin oranı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VUS	: Belirsiz öneme sahip varyant

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarındaki Box Plot dağılımı.....	24
Şekil 2: Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi.....	30



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Etnik Kökenlere Göre Sık Görülen Mutasyonlar	6
Tablo 2:	Tel-Hashomer Tanı Kriterleri	12
Tablo 3:	Livneh Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 4:	Ailesel Akdeniz Ateşi Hastaları İçin Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF) Kriterleri	16
Tablo 5:	AAA Hastası ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik Verileri	22
Tablo 6:	Gruplar arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 7:	Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	25
Tablo 8:	Hasta Grubunun Diğer Klinik Özellikleri	26
Tablo 9:	Hastaların Aldığı Tedaviler.....	26
Tablo 10:	Bazı demografik verilerin ve laboratuvar parametrelerinin arasındaki korelasyon analiz sonuçları.....	28
Tablo 11:	Diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları	29

ÖZET

CENGİZ A.B. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum TWEAK Protein Düzeyinin Hastalık Klinik Özellikleri İle Korelasyonunun Araştırılması. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024.

Amaç: TWEAK yolağının multiple skleroz (MS), romatoid artrit (RA) , sistemik skleroz (SSc) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde düzenleyici bir rol aldığı bilinmektedir. Bu hastalıkların tanılarının konulmasında ve hastalık aktivitelerinin takip edilmesinde, hatta tedavi aşamasında kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Literatür taramalarımızda AAA hastalarında TWEAK protein seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışma görülememiştir. Bu sebeple yapmayı hedeflediğimiz çalışmanın amacı ailesel akdeniz ateşi hastalarında serum TWEAK proteini düzeyine bakarak ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak hastalık taramasında ve takibindeki yerini belirlemek, hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, 2 Numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, E2-23-4362 numaralı karar numarası ile 19/07/2023 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmamıza Ağustos 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde ayaktan ve yatarak takip edilen 18 yaşından büyük erişkin Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları ve 18 yaşından büyük Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olmayan, otoimmün hastalık tanısı olmayan, malignite tanısı olmayan, aktif tromboembolitik hastalığı olmayan ve tromboz öyküsü bulunmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, kronik böbrek hastalığı olmayan, gebe olmayan ve çalışmamızdaki Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarına benzer yaş ve cinsiyet oranında sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastane bilgi sisteminde hastaların kayıtlarına ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve gönüllülere, çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve çalışmaya katılmadan önce onam formu imzalatılmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

Bulgular: Çalışmada 64 Ailesel Akdeniz Ateşi hastası ve 60 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş yönünden anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Cinsiyet dağılımında da anlamlı farklılık gözlenmedi. CRP değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum TWEAK protein düzeyleri ise Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları ve sağlık kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gösterdi; Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında TWEAK proteini düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Korelasyon analizi ile elde edilen sonuçlara göre, serum TWEAK seviyesi ile yaş arasında pozitif korelasyon, TWEAK düzeyi ile ISSF skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. TWEAK proteini ile diğer biyokimyasal parametreler arasında ise anlamlı korelasyonlar bulunmadı. Receiver Operating Curve analizi, TWEAK protein düzeyinin AAA hastalarını kontrol grubundan ayırmada belirli bir başarı gösterdiğini ortaya koydu.

Sonuç: Bu araştırmanın bulguları, Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında TWEAK proteininin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir. Çalışma aynı zamanda, AAA hastalarında ISSF skoru ile TWEAK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu durum, TWEAK proteininin hastalık şiddetini değerlendirmede potansiyel bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. ROC analizi sonuçlarına göre, serum TWEAK protein düzeyinin hastalığı ayırmada başarısının istatistiksel olarak anlamlı olması, TWEAK proteininin tarama testi kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, TWEAK

ABSTRACT

CENGİZ A.B. Investigation of the Correlation Between Serum TWEAK Protein Levels and Clinical Features of the Disease in Patients with Familial Mediterranean Fever. T.C. University of Health Sciences Ankara Bilkent City Hospital, Internal Medicine Clinic, Dissertation, Ankara, 2024.

Aim: The regulatory role of the TWEAK pathway in the pathogenesis of various autoimmune and chronic inflammatory diseases such as multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SSc), and systemic lupus erythematosus (SLE) is well-established. Its potential utility in the diagnosis, monitoring, and even treatment of these diseases is under investigation. Our literature review did not reveal any studies that investigate the relationship between TWEAK protein levels and disease activity in patients with Familial Mediterranean Fever. Therefore, the aim of our proposed study is to determine the role of serum TWEAK protein levels in the diagnosis and monitoring of FMF by comparing them with a healthy control group and evaluating the correlation with disease activity.

Methods: This study has been approved by the Ethics Committee for Clinical Research, Health Sciences University Ankara City Hospital, with decision number E2-23-4362 on July 19, 2023. The study includes adult FMF patients aged 18 and above, both outpatient and inpatient, followed in the Rheumatology and Internal Medicine clinics of Ankara City Hospital, from August 2023 to December 2023. A control group comprising healthy volunteers, aged 18 and above, without a diagnosis of FMF or any autoimmune, malignancy, active thromboembolic disease, thrombosis history, active infection, chronic kidney disease, or pregnancy, and matched for age and gender with the FMF patients in the study, is also included. Patients whose records cannot be accessed in the hospital information system are excluded from the study. Informed consent is obtained from all participants before their inclusion in the study, and the study is conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

Results: A total of 64 FMF patients and 60 healthy volunteers are evaluated in the study. There is no significant difference in age between FMF patients and the healthy control group, and gender distribution also shows no significant difference.

CRP values are found to be statistically significant in the patient group. Serum TWEAK protein levels, on the other hand, exhibit a significant difference between FMF patients and the health control group, with higher levels in FMF patients compared to the control group. Correlation analysis reveals a positive correlation between serum TWEAK levels and age, as well as a positive correlation between TWEAK levels and ISSF score. No significant correlations are found with other biochemical parameters. Receiver Operating Curve analysis demonstrates a certain success of TWEAK protein levels in distinguishing FMF patients from the control group.

Conclusion: The findings of this study support the potential use of TWEAK protein as a biomarker in Familial Mediterranean Fever (FMF) patients. The study also indicates a statistically significant correlation between ISSF score and TWEAK levels in FMF patients, suggesting the potential of TWEAK protein as an indicator of disease severity. According to the results of the ROC analysis, the statistically significant success of serum TWEAK protein levels in discriminating the disease supports the potential use of TWEAK protein as a screening test.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, TWEAK

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrar eden, otozomal resesif geiş gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Ateş ile prezente olan akut başlangıçlı, kısa süren ataklar şeklinde çeşitli serözit formlar ile karakterize olmaktadır. AAA, otozomal resesif bir kalıtım ile kalıtılan ve esas olarak Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi belirli etnik grupları etkileyen bir hastalıktır (1).

TWEAK proteini çeşitli fonksiyonları olan bir sitokindir; etkilediğı hücrenin yerine ve türüne göre, hücre ölümünün sağlanması, hücre büyümesinin uyarılması, doku yıkımı ve yapımının düzenlenmesi, anjiogenez, bazı sitokinlerin (IL-8 (interlökin 8) , matriks metalloproteinazları (MMP-1) gibi) salınımı, kıkırdak ve kemik yıkımının sağlanması gibi çeşitli fonksiyonları mevcuttur. TWEAK proteini, proinflamatuvar etkilerini sergilediğı hedef hücreler arasında sinoviyal hücreler, kondrositler, fibroblastlar, astrositler, glomerüler mezengiyal hücreler ve endotel hücreleri bulunmaktadır. Aynı zamanda, TNF (tümör nekroz faktörü) ve IL-1 (interlökin 1), sinoviyositlerdeki proinflamatuvar etkilerini güçlendirme yoluyla TWEAK proteini ile etkileşime girebilmektedir. TWEAK proteininin hücre ölümü işlevi, dolaylı olarak TNF ile ilişkili hücre ölümünü artırarak veya doğrudan katepsin B ile ilişkili nekrozla ve kaspazla ilişkili apoptozu uyarak gerçekleşebilir. İnflamasyondaki rolü dışında TWEAK proteininin ateroskleroz patogenezinde de rol aldığı bilinmektedir (2)

TWEAK yolağının, multiple skleroz (MS), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc) ve romatoid artrit (RA) gibi bazı otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogenez sürecinde düzenleyici görev aldığı bilinmektedir. Bu hastalıkların tanılarının konulmasında, hastalık aktivitesinin takip edilmesinde ve hatta tedavi aşamasında kullanılabiliirliğı araştırılmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda, TWEAK serum düzeyi romatoid artrit ve sistemik skleroz hastalarında, sağlıklılara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda romatoid artrit hastalarında TWEAK protein, fibroblastlarda gerçekleşen porinflamatuvar sitokin salınımını arttırdığı görülmüştür. Serum, sinoviyum ve sinoviyal sıvıdaki TWEAK protein düzeyinin de daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. SLE hastalarında da benzer şekilde, serum TWEAK protein düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek

olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, yapılan alışmalar TWEAK protein düzeyinin hastalık aktivitesi ve nefrit varlığı ile ilişkilendiğini göstermiştir (2,3). Literatür taramamızda AAA hastalarının serum TWEAK protein düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koyan çalışma göremedik. Bu nedenden ötürü çalışmanın temel amacı, ailesel akdeniz ateşi hastalarında serum TWEAK proteini düzeyini değerlendirmek, bunu sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak hastalık tanısı ve takibindeki potansiyel rolünü belirlemektir. Aynı zamanda, TWEAK protein düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. Tanım

Ailesel akdeniz ateşi dünyadaki en yaygın kalıtsal otoinflamatuvar hastalıktır. Esas olarak Doğu Akdeniz kökenli popülasyonları etkilese de dünya çapında hastalar bildirilmiştir. AAA, immün sistem için düzenleyici olarak görev almakta olan pirin adında bir protein kodlayan MEFV (Mediterranean FeVer) genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur (4). Ailesel Akdeniz Ateşi genellikle peritonit, plevrit, artrit, döküntü gibi tekrarlayan kısa süreli ataklar ve çoğunlukla eşlik eden ateş ile karakterizedir. Son zamanlarda yapılan sistematik çalışmalar, Ailesel Akdeniz Ateşinde çeşitli ilişkili inflamatuvar durumları tanımlamıştır. Genetik testlerin daha ucuz ve yaygın olarak kullanılabilir hale gelmesiyle, günlük klinik pratikte giderek daha fazla kullanılmaktadır (5).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailesel akdeniz ateşi özellikle doğu ve orta akdeniz bölgesinden menşe alan popülasyonlarda, örneğin Türk, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler arasında sıkça görülen bir hastalıktır. Bununla birlikte, Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya gibi farklı coğrafyalardan da yüzlerce hasta rapor edilmiştir. (6,7). AAA'nın prevalansı endemik görüldüğü ülkelerde 1/500 ile 1/1000 arasında değişmekte iken, yüksek prevalans oranı Orta Anadolu bölgesinde 1/395 olarak bildirilmiştir. Hastalığın yaygınlığını ve nüfus büyüklüğünü dikkate alındığında, Türkiye dünyada en fazla AAA hastasına sahip ülke olup, bunu İsrail ve Ermenistan takip etmektedir (7,8).

Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada, genel popülasyonda AAA prevalansı %0,093 ve %0,11 olarak belirtilmiştir; ancak bu çalışmalarda da belirtildiği üzere AAA, Orta Anadolu'da daha yaygın görülmekte ve burada prevalans %0,25'e kadar yükselmektedir. Türkiye'de AAA'nın en yaygın görüldüğü şehirler arasında Ankara, Kayseri, Sinop, Bayburt, Malatya, Giresun, Erzincan, Tokat, Erzurum, Ağrı, Kars öne çıkmaktadır (8,9).

2.1.3. Etiyopatogenez ve Genetik

Otozomal resesif şekilde kalıtılan bir hastalık için nadiren görülen bir durum olarak, ailesel akdeniz ateşi, akdeniz ateşi geni (MEFV) olarak bilinen, kromozom 16'nın (16p13.3) üzerinde yer alan mutasyonlarından kaynaklanır (10). MEFV geni, sitoplazma ve çekirdek dahil olmak üzere çeşitli izoformlarda bulunan 781 amino asitlik bir protein olan pirin 'i (ve marenostrin, TRIM20 olarak da bilinir) kodlamaktadır (10). Pirin'in çekirdekteki kesin işlevi büyük ölçüde bilinmemektedir. Pirin, en az dört fonksiyonel bölgeye sahiptir: PYD, bBOX, CC ve B30.2/SPRY. Aktivasyon sırasında, pirin diğer hücresel proteinlerle oligomerize olur ve pirin inflamasyonu adı verilen makromoleküler bir kompleks oluşturur. Bu kompleks, sırasıyla proinflamatuvar IL-1 β (interlökin 1 beta) ve IL-18'in (interlökin 18) inaktif öncüllerinden salınmasını ve gasdermin D yolağı (GSDMD) aracılığıyla piroptozu aracılık eden kaspaz-1'i aktive eder (4,11). Sitoplazmik pirin, hücre iskeletinde bulunan mikrotübüller ile etkileşime girerek endojen, egzogen patojen-ilişkili moleküler yapılar (DAMP ve PAMP) tanıyarak immün sistemin cevaplarının başlamasından sorumlu olan sitozolik kalıp tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) bir üyesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak, diğer reseptörlerin aksine, pirin DAMP'ları/PAMP'ları doğrudan tanımaz, fakat zararlı uyaranlar tarafından teşvik edilen sitoplazmik homeostazdaki değişiklikleri algılar, bu duruma "homeostazı değiştiren moleküler süreçler" (HAMP'lar) denir. Bunlar hücreler içindeki RhoA GTPaz'ı (Rho guanozin trifosfataz) modifiye eder (12).

Fizyolojik koşullarda, RhoA GTPaz, pirini bağlama işlemini yapan ve fosforilasyon yapan serin-treonin kinazları (PKN1 ve PKN2) aktivasyonunu sağlar. Fosforilasyon gören pirin, bu süreçte inhibe edici 14-3-3 proteinlerine bağlanır, pirini inaktive hale getirir. Ailesel akdeniz ateşinde MEFV geninde gerçekleşen mutasyonlar, pirindeki mikrotübüllerin, 14-3-3 ve PKN proteinleriyle etkimesini bozar ve proinflamatuvar pirinin meydana gelmesini kolaylaştırmış olur. Pirin oluşturulduğunda, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i sırasıyla olgun IL-1 β ve IL-18 formlarına evrilmesi için kaspaz-1 aktivasyonunu sağlar ve hücreler, piroptoz olarak isimlendirilen inflamasyon ile gerçekleşen bir ölüm süreci geçirir. Pirinin fazla aktivasyonu ve inflamasyon sonucunda, ailesel akdeniz ateşi hastalarında gözlemlenen, tipik olarak tariflenen, ateşli inflamatuvar atakları meydana gelir (12,13).

IL-1(interlökin 1), IL-1 β yollarında bulunan genlerin ifadesini uyarak kendi üretimini artırır ve böylece inflamatuvar patlama meydana gelir (14). Pirin ifadesi, birçok sitokin tarafından artırılabilir: interferon gama (IFN- γ), Tümör Nekroz Faktörü alfa, IL-4 (interlökin 4) ve IL-10'un (interlökin 10) yanı sıra lipopolisakkaritler (LPS) de pirin ifadesini artırabilir (12). Pirin, granüositler başta olmak üzere, monositler (sitokinler aracılığı ile aktive edilmiş), dendritik hücre grubu ve sinoviyal ve serozal fibroblastlar da dahil olmak üzere hücrelerde ifade edilmektedir. Bu ailesel akdeniz ateşinde tipik olarak etkilenen vücuttaki bölgeleri açıklar. AAA'nin epizodik doğası tamamen anlaşılmamış olmasına rağmen, ataklar esnasında, NET'leri (nötrofil ekstraselüler tuzakları), yani nötrofilik proteinlerle 'süslenmiş' kromatin filamanları ve yakalanan IL-1 β oluşur. Bu durum, negatif yanıt mekanizmasıyla IL-1 β üretilmesini sınırlar ve bu da AAA ataklarının kendi kendini sınırlayan doğasını açıklayabilir (15). MEFV geni 10 ekzondan oluşur ve bugüne kadar 370'ten fazla varyant tanımlanmıştır. Genom dizileme kullanımı arttıkça bu varyantların sayısı da artmaktadır. Patolojik/muhtemelen patolojik olan çoğu varyant, kaspaz-1 molekülünün aktivasyon görevinden sorumlu olan B30.2/SPRY bölgesini kodlayan ekzon 10'da bulunur. AAA endemik bölgelerinde en yaygın görülen MEFV varyantı M694V (c.2080A>G)'dir. Diğer sık karşılaşılan ekzon 10 varyantları arasında M694I (c.2082G>A), V726A (c.2177T>C) ve M680I (c.2040G>C ve c.2040G>A) bulunmaktadır; bu varyantlar tüm AAA hastalarının yaklaşık %75'ini kapsar (16,17). Bu genetik varyantların varlığı, ailesel akdeniz ateşi hastalarının yaygın klinik fenotipi ile ilişkilidir ve hastalık şiddetinin daha fazla olmasına neden olmaktadır (18). Genellikle, benign ve muhtemelen benign varyantlar çoğunlukla ekzon 2'de bulunur ve genellikle ailesel akdeniz ateşi hastalarının tipik fenotipine neden olmazlar. Kayıtlı varyantların üçte ikisi kadarı, klinik ilişkilerinin bilinmemesi sebebiyle ya sınıflandırılmamıştır ya da belirsiz öneme sahip varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır ve bu varyantlar tüm gen üzerinde dağılmış durumdadır (19).

AAA, otozomal resesif bir kalıtım modeli olarak aktarılır; ancak hastaların yaklaşık %30'u tek patojenik varyant taşır (monoallelik hastalık) (20). AAA'nin yaygın olduğu ülkelerde ve yakın akraba evliliklerinin yüksek oranda olduğu durumlarda, ardışık nesillerden bireylerin birikimi, aslında psödo-baskın geçiş olarak nitelendirilen dominant kalıtım gibi algılanabilir. Bununla birlikte, gerçekten baskın kalıtım gösteren

bazı MEFV varyantları da tanımlanmıştır (21,22). Belirgin bir patojenik MEFV gen varyantına sahip semptom göstermeyen bireyler, hastalığın 'asemptomatik taşıyıcıları' olarak adlandırılırken, iki patojenik varyant taşıyan ve semptom göstermeyen bireyler 'fenotip 3' olarak tanımlanmaktadır (23).

Tablo 1: Etnik Kökenlere Göre Sık Görülen Mutasyonlar (7)

Türklerde	M694V, M680I, V726A, E148Q
Kuzey Afrika Yahudilerinde	M694V, E148Q
Irak Yahudilerinde	V726A, M694V, E148Q, M680I
Askenazi Yahudilerinde	E148Q, V726A
Araplarda	V726A, M680I, M694V, M694I
Ermenilerde	M694V, M680I, V726A, E148Q
Japonlarda	M694I, R761H, E84

2.1.4. Klinik Özellikler

Hasta popülasyonunda, yaklaşık %90 lık kısmında şikâyetler genellikle 20'li yaşlardan önce ortaya çıkmaktadır (24). Ailesel Akdeniz Ateşi, genellikle kendiliğinden gerileyen, tekrarlayan ve kısa süreli inflamatuvar ataklarla karakterizedir. Bu hastalığın iyi bilinen belirtileri arasında ateş, artrit, serözit ve erizipel benzeri eritem bulunmaktadır (25).

AAA ataklar çoğunlukla erken yaşlarda başlamaktadır ve hastaların %80-90'lık kısmı, 20'li yaşlardan önce semptom göstermektedir. 40 yaşından sonra hastalığın ilk belirtilerinin ortaya çıkması seyrek görülür ve genellikle hastalık hafif bir seyir gösterir (26). Semptomların başlamasından önce, duygusal stres, soğuğa maruz kalma, menstrüasyon veya seyahat gibi tetikleyici faktörleri fark eden hastalar mevcuttur. (27,28) Erken ya da uyarıcı semptomlar olarak iştah kaybı, sinirlilik ve ekstremitte uyuşukluğu gibi semptomlar, genel olarak atak başlangıcından saatler önce hastaların yaklaşık %50'lik kısmı tarafından tarif edilmektedir (29). Bu prodromal semptomlar, erkeklerde ve peritonit ve artrit ataklarının başlamasından önce daha yaygındır. Birçok

birey, tipik tekrar eden bireysel atak şekilleri tarif eder ve bu, atakları bazı akut batın durumlarından (akut apandisit, akut kolesistit gibi) ayırmada yardımcı olabilir (30).

AAA belirtilerinin türlerinin sıklığı, çalışmalara göre kaydedilen yaş aralığına, coğrafi bölgeye ve etnik gruba göre değişmektedir. Fakat ateş ve serözit (örneğin peritonit), tüm yaşlarda ve tüm ırksal gruplarda hastaların %90'lık kısmında ve daha yüksek oranlarda bildirilen semptomlardır (7,18). AAA ataklarında ateş çoğunlukla ani başlar, birkaç saat içinde zirveye ulaşır ve aynı gün içinde spontan şekilde geriler. Ateşin bu seyri, AAA'ni enfeksiyon kaynaklı nedenlerden ve diğer otoinflamatuar hastalıklardan ayırt etmemize yardım edebilir (31).

2.1.4.1. Ateş

AAA'nin en sabit özelliklerinden biri olan ateş, ataklar esnasında hemen hemen tüm hastalarda mevcuttur. AAA hastalarının çoğunluğunda, vücut sıcaklığı 38-40°C düzeyine çıkmaktadır, fakat hafif ataklarda subfebril (37.5-38°C) ateş olabilir. Tipik olarak, ateş kısa süreli olup, 12-72 saat arasında sürmektedir. Özellikle küçük çocuklarda ateş, bazen AAA'nin ilk ve tek semptomu olarak görülebilir. Kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında, akut bir atak ateş olmadan da meydana gelebilir (32). Ateş tipik olarak spontan başlar, hızla yükselir, sonrasında bir plato oluşturur ve devamında hızlıca düşerek atak sırasındaki döngüsünü tamamlar. Yüksek ateşe genellikle yorgunluk, miyalji, artralji, halsizlik, baş ağrısı, bel ve sırt ağrısı gibi nonspesifik semptomlar eşlik eder (33).

2.1.4.2. Karın ağrısı

Ailesel akdeniz ateşi vakalarının çoğunda abdominal semptomlar en yaygın görülen atak biçimidir, bu durum hastaların neredeyse yarısında ilk belirti olarak gözlemlenir. Bu durum, genellikle yaygın veya lokalize karın ağrısı şeklinde kendini gösterir. Muayenede, hastanın karın bölgesinde belirgin bir şişlik ve hassasiyet olabilir ve bağırsak seslerinin azaldığı duyulabilir. Ayakta yapılan abdominal röntgende, hava ve sıvı seviyeleri fark edilebilir. Bu ataklar genelde 2 ila 3 gün içinde kendiliğinden sona erer. Kabızlık yaşayan hastaların yaklaşık %10-20'si atak sonrası ishal belirtileri gösterebilir. Atakların ardından bazen karın içi adezyonlar oluşabilir. Eğer atak sırasında peritonun arka bölümü de etkilenmişse, bu durum bazen akut inflamatuvar

pelvik hastalık veya renal kolik ile karıştırılabilir. AAA hastalarında karın ağrısı genellikle atak sonrasında kendiliğinden geçerken, diğer akut karın vakalarında durum zamanla kötüleşir. AAA hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal amiloidoz, kolşisin yan etkisi ve vaskülit ile ilişkili sebeplerle de karın ağrısı olabilmektedir. (34,35).

2.1.4.3. Göğüs ağrısı

AAA atakları, hastaların etnik kökenine bağlı olarak %33 ila %84'ünde göğüs bölgesinde ağrı olarak ortaya çıkar. Ermenilerde diğer etnik kökenlere kıyasla daha yüksek oranda plevra etkilenmesi bildirilmiştir. Göğüs ağrısı, plevranın iltihaplanmasından veya subdiyafragmatik iltihaptan kaynaklanan referans ağrısından kaynaklanabilir. Plevra iltihabı tipik olarak, inspirasyon veya öksürme ile kötüleşen tek taraflı göğüs ağrısı olarak prezente olur. Genellikle az miktarda ve kendiliğinden gerileyen bir plevra efüzyonu olur. Sıvı analizi eksudatif nitelikte olup, nötrofiller baskındır. Bazı hastalarda, tekrarlayan ataklar sonucu plevrada kalınlaşma ve yapışıklıklar rapor edilmiştir. Epizodlar genellikle üç günde geriler, ancak bir haftaya kadar devam edebilir. Plevritli hastalarda eş zamanlı perikardit de gözlemlenebilir (7).

2.1.4.4. Eklem semptomları

AAA hastalarında, atak sırasında artralji, artritten daha sık görülmekte ve hatta çocuklarda tek belirti olabilmektedir. Genellikle yüksek ateşle başlayan ilk 48 saatlik dönemde ortaya çıkan bu artraljiler, çoğunlukla alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde meydana gelir. Bu belirtiler, travma ve egzersizle tetiklenebilir, eklemde hafif ağrı ve kızarıklık oluşabilir, ancak ciddi eklem iltihabına rağmen beklenen düzeyde kızarıklık ve şişlik olmayabilir. Eklem şikayetleri genellikle atağın başladığı ilk 24-48 saat içinde en şiddetli hale gelir ve daha sonra hızla kendiliğinden iyileşir. Artralji atakları bazen 1 ila 4 hafta sürebilir (34).

Artrit, hastaların %50'sinden fazlasını etkileyen AAA'nin üçüncü en yaygın belirtisidir. Eklem atakları, ani başlangıçlı, ağrılı ve eklemde şişlik şeklinde ortaya çıkar. Bu ataklar çoğunlukla alt ekstremitelerde bir veya iki büyük eklemi tutar ve ateşle birlikte gelebilir, bu durum septik artritten ayırt edilemez hale gelebilir. Eklem aspirasyonu, steril bir inflamatuvar efüzyon şeklindedir. Semptomlar bir ile üç gün

içinde zirveye ulaşır ve bir hafta içinde kendiliğinden hafifler. Uzun süreli artrit, hastaların %5'inden daha azında gözlenir ve özellikle kalça eklemlerinin etkilendiği durumlarda, hastaların küçük bir kısmında kalıcı hasar meydana gelebilir. Kronik sakroiliit, AAA hastalarının yaklaşık %10'unda bildirilmiştir (36). Eklem atakları, M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha yaygındır ve daha şiddetli hastalık ile AA amiloidozunun artmış riski ile ilişkilidir (37).

2.1.4.5. Kas semptomları

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında, çoğunlukla M694V mutasyonu taşıyanlarda, kas semptomları sıktır. En yaygın kas semptomu, egzersize bağlı meydana gelen bacak ağrısıdır. Uzun seyahatler ve muhtemelen pasif titreşimle tetiklenebilir. Miyalji, daha şiddetli hastalıkla ve sürekli inflamasyonla ilişkilidir ve dikkatlice sorgulanmadığı takdirde kolayca gözden kaçabilir (38). En şiddetli kas semptomu, yoğun miyalji ve ateş ile karakterize edilen ve şikayetlerin 10 haftaya kadar sürebildiği uzamış febril miyalji olarak bilinir. Uzamış febril miyalji, laboratuvar değerlerinde belirgin bir akut faz reaktanı (AFR) yanıtı oluşturur ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeye kaslarda ödem görülebilmektedir. Bu kolşisine dirençli bir durumdur ve kolşisinin düzenli kullanımına rağmen meydana gelebilir (39).

2.1.4.6. Cilt semptomları

AAA'nin deri belirtileri, tipik erizipel (erizipel benzeri eritem, ELE) gibi görünen benekli şekilde oluşan deri döküntüsü veya lökositoklastik vaskülit nedeniyle oluşan ağrılı purpuralar ile kendini gösterebilmektedir. Deri atakları çoğunlukla uzun seyahat veya uzun yürüyüşlerin ardından meydana gelir ve genellikle bacaklarda, bilek çevresinde veya ayakların dorsumunda oluşur (40).

AAA hastalarının %12 ve %40 arasında oranla erizipel benzeri bir deri lezyonu bildirilmiştir. Lezyon genellikle 10 ila 35 cm² arasında bir alanı kaplar, hassas, kabarık ve kızarık bir yapıya sahiptir ve genellikle bacakların alt kısmında, bilekte veya ayakların dorsumunda, genellikle bir tarafta oluşur. Lezyonlar, ilişkili ağrı veya hassasiyet olmadan geçici olarak sıcak olabilir. Erizipel benzeri deri lezyonları, erken yaşlarda Ailesel Akdeniz Ateşinin ortaya çıkış belirtisi olabilir ve enfeksiyöz bir erizipel ya da selülit olarak yanlış tanı konulabilir (41).

2.1.4.7. Perikardit

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının %1'inin daha azında semptomatik akut perikardit meydana gelir (42). Perikarditin klinik özellikleri arasında göğüs ağrısı (keskin ve plevral, oturarak ve öne eğilerek iyileşir), perikardiyal sürtünme sesi ve elektrokardiyogramda yaygın ST segment yükselmesi bulunur. Bu tür bir atağın süresi, tipik bir Ailesel Akdeniz Ateşi atak süresine benzer veya biraz daha uzun olabilir (dört ila beş gün). Genellikle tekrarlayan perikardit atakları, konstriktif perikardite yol açmaz (43).

2.1.4.8. Plörezi

Bazı Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının atak döneminde nefes darlığına neden olan, çoğunlukla tek taraflı göğüs ağrısı ile seyreden plörezi görülebilmektedir. Bu hastalarda akciğer grafisinde sinüslerin kapanması gözlemlenebilir. Sık plörezi atakları geçiren hastalarda inflamasyon kalabilir ve sonuç olarak plevrada kalınlaşmalar meydana gelebilir. Plörezi ile giden ataklar Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının yaklaşık %35'inde görülmektedir (44).

2.1.5. Uzun Dönemde Meydana Gelen Komplikasyonlar

Ailesel Akdeniz Ateşi, çeşitli komplikasyonlarla kendini göstermektedir. Uzun dönemde gelişen ve bunlar arasında en bilinen ve en önemli olanı sistemik (AA tipi) amiloidozdur. Diğer komplikasyonlar ise sırası ile ince bağırsakta obstrüksiyon ve infertilite olarak sıralanabilir.

2.1.5.1. Amiloidoz

Progresif sekonder (AA) amiloidoz, Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığına sahip bireylerde ölümün önemli bir nedenidir (45). Nadir durumlarda, hastalar Ailesel Akdeniz Ateşi'nin ilk ve tek bulgusu olarak böbrekte amiloidozis ile karşımıza çıkabilirler (46). Renal amiloidozisli hastalar, asemptomatik proteinüri veya klinik olarak belirgin nefrotik sendrom ile başvurabilir ve zamanla ilerleyen böbrek hastalığı geliştirebilirler, sonuçta ise böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliği, proteinüri başlangıcından sonra 2 ila 13 yıl içinde gelişebilir. Amiloid birikimi, dalak, karaciğer ve sindirim sistemi dahil olmak üzere çeşitli organlarda olabilir ve ardından

kalp, tiroid ve testisler gibi organlarda da görülebilir. Sindirim sistemi amiloidozu olan hastalar genellikle ishal ve malabsorpsiyon ile başvururlar (47).

Bazı hastalarda ataklarının şiddeti veya sıklığı ile amiloidozun derecesi arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Amiloid birikiminin sadece tekrarlayan sistemik iltihabın yan ürünlerine mi yoksa temel genetik bozukluğun bir katkısının olup olmadığı belirsizdir. Kolşisin kullanmaya başlanmadan önceki dönemlerde, 40 yaş ve üzeri Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında amiloidoz insidansının %60 ila %75'inde bildirildiği belirtilmektedir (48). Kolşisinin düzenli kullanımı ile amiloidoz insidansı büyük miktarda azalmıştır. Bununla birlikte, özellikle hastalığın yaygın olduğu topluluklarda ve kolşisine erişim sınırlı olduğu durumlarda amiloidoz komplikasyonları hala bir sorun olabilir (24). Türkiyede gerçekleştirilen iki büyük nüfus tabanlı çalışmada amiloidoz sıklıkları sırasıyla %12,9, %8,6 olarak raporlanmıştır (49,50). Ailesel akdeniz ateşi hastalarında amiloidozis gelişimi için en önemli risk faktörleri şunlardır: erkek cinsiyet, AA amiloidozu aile öyküsü, ve doğum ülkesi (Doğu Akdeniz ve Ermenistan kökenli hastalarda daha yüksek risk). "Doğum ülkesi" terimi, ortak genetik faktörleri taşıma, sağlık hizmetlerinin genel kalitesi ve tıbbi tedaviye erişimi (kolşisin, anti-interlökin -1 ajanları, vb.) içerebilir (51).

MEFV geninin en sık görülen iki mutasyonu olan V726A ve M694V'nin fenotipik ifadelerinin analizi, amiloidoz ve ciddi artrit daha sık gözlemlendiğini önermektedir (52,53).

2.1.5.2. Barsak obstürksiyonu

Tekrar eden peritonit atakları sonucunda yapışıklıklara ve ince bağırsakta tıkanıklığına sebep olabilir (54). AAA ataklarını kontrol eden kolşisin tedavisi, peritoneal yapışıklıkların gelişimini önlemede de etkilidir (55) .

2.1.5.3. İnfertilite

Kolşisin dönemi öncesinde, pelvik yapışıklıklar ve fallop tüp tıkanıklıkları kadın hastalarda mekanik infertiliteye yol açmıştır. Erkeklerde ise, testiküler amiloidozdan kaynaklanan azoospermi veya sperm penetrasyon bozukluğu nedeniyle fertilite azalabilir (56).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

AAA hastalarında sık karşılaşılan laboratuvar bulguları spesifik değildir. Ataklar esnasında lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobulin ve kompleman seviyelerinde yükselme gibi akut faz yanıtları gözlemlenebilir. Orta şiddette hipergamaglobulinemi ve serum immünglobulin D seviyelerinin yüksek olması, özellikle MEFV homozigot mutasyon taşıyan hastalarda gözlemlenebilir. Antinükleer Antikor (ANA), Romatoid Faktör (RF), Antikardiyolipin Antikor (AKA), Antinötrofil Sitoplazmik Antikor (ANCA) gibi otoimmün belirteçler, AAA hastalarında genellikle negatif veya düşük titrede pozitifdir. Ataksız dönemlerde, hastaların akut faz reaktanları çoğunlukla normal aralığa döner. MEFV gen mutasyon taşıyıcılarının diğer bireylere göre akut faz reaktanlarının yüksek olabileceği de belirtilmektedir (57).

2.1.7. Tanı

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısında genellikle temel olarak klinik belirtilere, etnik köken, aile öyküsüne dayanarak konulur. Teşhis belirsizse, genetik analiz önerilebilir. Hastalara AAA tanısını koymak için genellikle Tel-Hashomer veya Livneh tanı kriterleri kullanılır (58). Tel-Hashomer kriterleri İsrail'de ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tanısında yaygın olarak kullanılır. Bu kriterlerin duyarlılığı %95'in üzerinde, özgüllüğü ise %97'nin üzerindedir (59).

2.1.7.1. Tel-Hashomer Kriterleri

Tablo 2: Tel-Hashomer Tanı Kriterleri (59).

Majör Kriterler
• Ateşin eşlik ettiği ve tekrarlayan serözit atakları
• Başka sebebe bağlanmamış amiloidoz varlığı
• Tedavide kolşisine yanıt alınması
Minör Kriterler
• Tekrar eden ateş ataklarının varlığı
• Erizipel ve benzeri döküntü olması
• Akrabalarda (birinci derece) ailesel akdeniz ateşi varlığı
Kesin tanı kriterleri: 2 majör kriter varlığı ya da 1 majör + 2 minör kriter varlığı
Olası tanı kriterleri: 1 majör + 1 minör kriter varlığı

2.1.7.2. Livneh Tanı Kriterleri

Tipik atak için:

- ≥ 3 defa tekrarlayan aynı karakterde atak
- ≥ 38 derece üzerinde olan ateş
- Atakların 12 ile 72 saat arasında sürmesi

İnkomplet atak için: Ağırlı olan, tekrarlayan ataklar aşağıdaki 1-2 özellikle tipik ataktan ayrılır

- Ateşin normal aralıklarda veya 38°C altında olması
- Atakların 6 saatlik zaman diliminden daha kısa sürmesi veya 7 günden uzun sürmesi
- Karın ağrısı atakları sırasında peritonitin olmaması
- Karın ağrısı ataklarının lokalize olması
- Diğer eklemlerde artritinin olması

Tablo 3: Livneh Tanı Kriterleri (58)

Majör Kriterler
• İnkomplet karın ağrısı atakları olması
• Yaygın peritonitin olması
• Tek taraflı plörit veya perikart inflamasyonu olması
• Tek eklem tutulumu (monoartrit)
• Sadece ateş varlığı
Minör Kriterler
• Aşağıda verilen bölgelerden 1 veya daha fazla bölgeyi tutan inkomplet atak (1-3)
1) Göğüs
2) Eklem
3) Karın
• Egzersiz sonrasında gelişen bacak ağrısı olması
• Kolşisin tedavisine yanıt olması

Tablo 3: (Devamı) Livneh Tanı Kriterleri (58)

Destekleyici Kriterler
• Ailede ailesel akdeniz ateşi öyküsü
• Uygun ırksal köken varlığı
• 20 yaşından önce başlaması
• Atakların şiddetli istirahat gerekirmesi
• Atakların spontan remisyonu
• Semptomsuz dönemler olması
• Geçici inflamatuvarı gösteren patolojik test sonucu (lökosit, ESR, SAA, Fibrinojen)
• Epizodik olarak proteinüri ya da hematüri
• Negatif laparotomi, negatif appendiks çıkarılması
• Ebeveynler arasında akrabalık
Tanı: ≥1 majör kriter veya ≥2 minör kriter veya 1 minör + 5 destekleyici kriter veya 1 minör + ≥ 4 destekleyici kriter (ilk 5 tanesi içerisinde)

2.1.8. Tedavi

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tedavisinin ana hedefi, atakların sıklığını azaltmak ve ilerleyen dönemde amiloidoz gelişimini engellemektir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının ana tedavisi kolşisinidir. Bu ilaç, AAA ataklarının profilaktik tedavisi için kullanılır (60). Kolşisin, 1970 yılından beri iyi bilinen bir ilaçtır ve genellikle Ailesel Akdeniz ateşi tedavisi için günde 1 mg (milligram) dozunda kullanılır. Eğer bir hastada bu tedaviye yanıt alınamazsa, doz günde 1.5 ila 2 mg'a çıkarılabilir. Bazı durumlarda, ilacın tek doz olarak tolere edilmediği durumlarda, ilaç günde iki kez verilebilir (61,62)

Tedavinin en yaygın yan etkileri ishal ve kusmadır. Bu yan etkiler doza bağlıdır ve daha yüksek dozlarda daha yaygın görülür. Diğer nadir yan etkiler arasında miyelosupresyon, hepatotoksisite, nefrotoksisite, miyopati, nöropati ve aşırı duyarlılık reaksiyonu bulunur. Kolşisin, gebelik ve emzirme sırasında güvenli kabul edilir. Tedaviye uyum, hastalara özellikle tedaviye yanıt eksikliğinin yaygın bir nedeni

olduğu için güçlü bir şekilde ele alınmalıdır. Kan içindeki akut faz reaktanlarının seri olarak izlenmesi, yanıtı ve tedaviye uyumu izlemeye yardımcı olabilir (59).

Hastaların, kolşisin tedavisini etkin dozda aldığı halde atakların sıklıkla tekrarladığı durumlarda, bu hastalar kolşisin dirençli olarak kabul edilir ve bu durumda kolşisin tedavisine ilave olarak alternatif tedaviler düşünülebilir (63). Kolşisin tedavisine dirençli vakalarda, kolşisinin yanı sıra kanakinumab ve anakinra gibi ilaçlar da kullanılmaktadır. Ayrıca, AAA hastalarında tedavi için rilonasept de kullanılmış ve etkili olduğu gözlemlenmiştir (64). Anakinra, bir IL-1 antagonistidir ve AAA'nin patogenezinde önemli bir rol oynayan IL-1 reseptörlerini hedef alarak AAA'nin neden olduğu artrit, ateş ve miyalji gibi semptomlarda etkili olabilir. Bu ilaç, uygun dozda ve düzenli olarak kolşisin kullanan ancak hala sık ataklar yaşayan hastalarda tercih edilebilir (65). Anakinra'nın etkin dozu genellikle günlük 100 mg olarak kullanılır ve subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ancak bu enjeksiyon şekli, bazı dezavantajlara yol açabilir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı sık görülen bir yan etki olup, aynı zamanda ilacın kesilmesine neden olabilen önemli bir yan etki olan nötropeniye ve sonuç olarak enfeksiyonlara yol açabilir (66).

Kolşisin tedavisine dirençli vakalarda kullanılan bir başka tedavi ise IL-1 beta monoklonal antikoru olan kanakinumab'dır. Kanakinumab'ın yarı ömrü yaklaşık olarak 26 gündür, bu da hastalar için ilaç uyumunu sağlamak açısından büyük bir avantajdır (67).

2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

AAA şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan birçok skorum sistemi kullanılmaktadır. Günümüzde yaygın olarak Pras skoruması, Mor skoruması ve ISSF skoruması kullanılmaktadır.

Pras ve diğer araştırmacılar tarafından geliştirilen şiddet skorum sisteminde incelenen parametreler şunlardır: başlangıç yaşı, kullanılan kolşisinin dozu, ayda atak sayısı, artrit olup olmaması, erizipel benzeri eritem olup olmaması ve amiloidoz durumu (68).

Mor ve ekibinin geliştirdiği şiddet skorum sisteminde göz önünde bulundurulacak parametreler şunlardır: kolşisin dozu, bir atakta tutulan lokalizasyonların

sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın seyrinde tutulan lokalizasyon sayısı, hastalığın seyrinde erizipel benzeri atakların ve hastalığın seyrinde plöritik atakların varlığı ve varlığıdır (69).

Yayımlanan bir çalışma ile Demirkaya ve ekibinin, Uluslararası AAA Grubu uzmanlarıyla birlikte geliştirdikleri AAA'li hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde geniş bir kabul görececek rehberi (ISSF) duyurdular (70).

Tablo 4: Ailesel Akdeniz Ateşi Hastaları İçin Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF) Kriterleri

Kriterler	Puan
1) Amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali gibi kronik sekel varlığı	1
2) Organ disfonksiyonu (AAA ile ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	1
3) Organ yetmezliği (AAA ile ilişkili olarak kalp, böbrek vb.)	1
4-a) Atak sıklığı (ayda 1-2)	1
4-b) Atak sıklığı (ayda 2'den fazla)	2
5) Ataksız dönemde yükselmiş akut faz reaktanları (CRP, SAA, ESR, fibrinojen'den biri)- ayda en az 2 atak olmayan son ataktan 2 hafta veya daha fazla geçmiş olmalı	1
6) Her bir atak döneminde 2'den fazlasının tutulması (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, myalji vb)	1
7) Hastalık süresi zarfında 2'den fazla farklı atak olması (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, , myalji vb)	1
8) Atakların süresi (1 yılda en az 3 atağın 72 saatten fazla sürmesi)	1
9) Egzersiz ilişkili bacak ağrısı (diğer nedenler dışlanarak uzun süreli ayakta durma ya da egzersiz sonrası gelişen ağrı)	1
Toplam skor 10 puan 2 ve altı puan: hafif şiddetli, 3-5 puan: orta şiddetli, 6 ve üstü puan: şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir.	

2.2. TWEAK PROTEİN

TWEAK, kısaltmasıyla kullanılan tümör nekrozis faktörü benzeri zayıf apapitoz indükleyici, yapısal olarak ilişkili sitokinlerin bir üyesi olan tümör nekroz faktör süper ailesinin (TNFSF) bir parçasıdır. Bu sitokinler genellikle hem tip II transmembran proteinleri olarak hem de parçalanmış çözünür moleküller olarak işlev görürler (71). Bu ailenin örnek üyesi olan TNF, ilk olarak tümörlerin hemorajik nekrozundan sorumlu ajan olarak tanımlandı (72). TWEAK benzeri sitokinler, TNF reseptör super ailesini (TNFRSF) oluşturan daha büyük bir aile olan yapısal olarak ilişkili uygun reseptörlerle etkileşime girerler. TWEAK, TweakR/Fn14 adlı TNFRSF üyesi için bir ligand olarak yakın zamanda tanımlanmıştır (73). TNFRSF reseptörlerinin ligand aracılı agregasyonu, bağışıklık sistemi gelişimi ve işlevi ile ilişkilendirilen bir dizi biyolojik aktivitenin sorumlusudur (71,74).

TWEAK, proliferasyon, migrasyon, farklılaşma, apoptozis, anjiyogenez ve enflamasyon dahil birçok hücrel aktiviteyi kontrol eden çok işlevli bir sitokindir. TWEAK, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolak dahil olmak üzere birkaç hücrel sinyal yollarına bağlanarak çalışır. TWEAK-Fn14 ekseninde normalde çeşitli fizyolojik süreçleri düzenler, özellikle akut yaralanma sonrası doku onarımında önemli ve faydalı bir rol oynadığı görünmektedir. Ayrıca, son çalışmalar, TWEAK-Fn14 ekseninde sinyalinin kanser, kronik otoimmün hastalıklar ve akut iskemik inme gibi durumlara katkıda bulunabileceğini göstermektedir (75).

TWEAK ilk olarak 249 amino asitten oluşan tip II transmembran bir protein olarak sentezlenir. TWEAK'ın bir C-terminal hücrel dış bölgesi vardır (206 amino asit; bir sap bölgesini ve bir potansiyel N-glikozilasyon sitesi içeren tipik bir TNF-homoloji alanını içerir); bir transmembran alanı (25 amino asit); ve bir N-terminal hücrel iç bölgesi (18 amino asit; potansiyel bir protein kinaz C fosforilasyon sitesi içerir) (76). Tam uzunluktaki TWEAK, muhtemelen sap kısmındaki furin endoproteazı tanıma motiflerinden biri veya her ikisi de dahil olmak üzere C-terminal bölgesinde proteolitik olarak işlenir ve 156 amino asitlik proteolitik ürün bir çözünebilir sitokin olarak işlev görebilir (76).

TWEAK, hücre tipi ve lokasyonuna bağlı olarak farklı işlevlere sahip çok yönlü bir sitokindir. Bu işlevler, hücre ölümünü veya büyümesini uyarılması,

anjyogenez, doku yeniden şekillendirmenin düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin matris metalloproteinazları (MMP1), IL-6, IL-8) salınımının artırılması ve kemik ile kıkırdak yıkımını içermektedir (3,75). TWEAK'ın proinflamatuvar etkilere yol açtığı hedef hücreler arasında sinovyal hücreleri, kondrositler, fibroblastlar, astrositler, glomerüler mezengiyal hücreler ve endotel hücreleri bulunmaktadır (77,78).

TWEAK, proinflamatuvar bir sitokin olarak kabul edilir ve bu nedenle kalıcı TWEAK-Fn14 eksenini sinyali, aşırı veya anormal inflamatuvar tepkilere bağlı insan patolojilerinde teorik olarak rol oynayabilir. Son raporlar, insan hastalıklarının kemirgen modellerini kullanan, TWEAK bağımlı Fn14 sinyalinin üç otoimmün, inflamatuvar hastalığın klinik şiddetine katkıda bulunabileceğini göstermektedir: romatoid artrit, SLE ve multipl skleroz (79,80). Araştırmalarda, romatoid artrit ve sistemik skleroz hastalarının serum TWEAK seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Romatoid artrit hastalarında TWEAK'ın fibroblastlardan proinflamatuvar sitokin salınımını artırdığı, serumda, sinoviyumda ve sinoviyal sıvıda normalden yüksek düzeyde bulunduğu tespit edilmiş ve serum TWEAK düzeyinin hastalık aktivitesini gösteren DAS28 skoru ile orantılı olduğu gösterilmiştir (81,82). Sistemik lupus eritematozis hastalarında da benzer şekilde serum TWEAK düzeyi sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulunmuş ve serum TWEAK proteini seviyesinin hastalık aktivasyonu ve nefrit olup olmaması ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (83,84).

Yapılan çalışmalar, subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan kardiyovasküler risk faktörünün artması ile serum TWEAK seviyesinin azalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, TWEAK'ın ateroskleroz patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, 2 Numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, E2-23-4362 numaralı karar numarası ile 19/07/2023 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmamıza Ağustos 2023- Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde ayaktan ve yatarak takip edilen 18 yaşından büyük erişkin Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları ve 18 yaşından büyük Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olmayan, aktif tromboembolitik hastalığı olmayan, tromboz öyküsü bulunmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, kronik böbrek hastalığı olmayan, malignite ve otoimmün hastalık tanısı olmayan, gebe olmayan ve çalışmamızdaki Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarına benzer yaş ve cinsiyet oranında sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastane bilgi sisteminde hastaların kayıtlarına ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve gönüllülere, çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve çalışmaya katılmadan önce onam formu imzalatılmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

3.1. Parametreler ve Tanı Testleri

Hastaların demografik bilgileri: yaş, cinsiyet, eğitim durumları, boy, kilo, vücut kitle endeksi (VKİ) kaydedilmiştir. Hastaların semptom başlangıç yaşı ve tanı alma yaşı sorgulandı. Ailede AAA veya başka romatolojik hastalık varlığı, ailede diyaliz öyküsü varlığı sorgulandı. Hastada amiloidoz varlığı kaydedildi. Klinik verileri: ayda, 3 ayda ve yılda atak sayısı sorgulandı. Atak anında karın ağrısı, döküntü, eklem ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, artrit varlığı ve atak süresi sorgulandı. Ek semptomlar sorgulandı. Hastaların kullandığı ilaçlar, tedavi modaliteleri, komorbid hastalıkların varlığı, sigara kullanımı, alerji öyküsü sorgulandı. Laboratuvar bulguları: kreatinin, hemoglobin (Hgb) düzeyi, fibrinojen, CRP, eritrosit sedimentasyon düzeyi (ESR), spot idrarda total protein / kreatinin oranı (UPCR), hastanın AAA gen mutasyonu kaydedildi.

3.2. Kan Örneklerinin Laboratuvar Değerlendirmesi

Çalışma süresince ailesel akdeniz ateşi hastaları ve sağlıklı kontrol grubundan toplanan venöz kan örneklerinde; ELISA metoduyla serum TWEAK protein (EBIOSCIENCE) (pg/ml) düzeyi çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22.0; IBM, Armonk, New York) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testiyle belirlendi. Normal dağılıma sahip değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma (SS), normal dağılım olmayanlarda median [çeyrekler açıklığı (interquartile range, IQR)] veya median (minimum-maksimum) ile ifade edildi. Devamlı değişkenlerin gruplar arasındaki farkları, dağılım özelliğine göre Student t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. Biyobelirteç düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyon analizleri, ilgili biyobelirteç tüm gruplarda normal dağılıma sahipse Pearson, en az bir grupta normal olmayan dağılım gösterdiyse Spearman rho korelasyon katsayıları kullanılarak gerçekleştirildi.

Biyobelirteç düzeyi cut-off değeri ROC (receiver operating characteristic) analizi yardımıyla belirlendi. Biyobelirtecın AAA hastalarını öngörmede tanısıl karar verdirici özelliği alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic, ROC) eğrileri ile hesaplanan eğri altında kalan alan (area under the curve, AUC) yardımıyla belirlendi. $P \leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 64 AAA hastası ve 60 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Medyan yaş AAA hastalarında 40 (19-60), sağlıklı kontrollerde 31,5 (20-55) idi. AAA ve kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,103$). Hasta grubunda kadın cinsiyet oranı %64,1 ($n=41$), erkek cinsiyet oranı %35,9 ($n=23$) iken kontrol grubunda kadın cinsiyet oranı %55,0 ($n=33$), erkek cinsiyet oranı %45,0 ($n=27$) idi. Her iki grupta cinsiyet dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,304$). Hasta grubunda boy ortalama değeri 166,36 cm, kontrol grubunda 168,85 cm idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,132$).

Hasta grubunda vücut ağırlığının ortalama değeri 70,01 kg, kontrol grubunda 71,0 kg olarak bulundu. Hasta grubunun vücut ağırlığında kontrol gruba kıyasla istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,69$). Hasta grubunda VKİ ortalama değeri 25,41 kg/ m², kontrol grubunda 24,89 kg/ m² olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,54$).

Çalışmamızda hasta grubunun %29,7'si ($n=19$) bekar, %67,2'si ($n=43$) evli, %3,1'i boşanmış/dul idi. Hastaların medeni durumları kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0,286$). Çalışmamızda hasta grubunun %21,9'u ($n=14$) ilkokul, %7,8'i ($n=5$) ortaokul, %32,8'i ($n=21$) lise, %37,5 ($n=24$) üniversite mezunuydu.

Hasta grubunda sigara kullanma oranı %45,3 ($n=29$), kontrol grubunda sigara kullanma oranı %30 ($n=18$) idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,058$).

Hasta grubunda alerji varlığı %18,8 ($n=12$) ve kontrol grubunda %13,3 ($n=8$) olarak sonuçlandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,283$).

Ek hastalık oranı hasta grubunda %4,7 ($n=3$) kontrol grubunda %1,7 ($n=1$) olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Hastaların demografik verileri tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: AAA Hastası ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Demografik Verileri

	AAA Hastası (n=64)	Sağlıklı Kontrol (n=60)	p
VKİ (kg/m²) (ort±SS)	25,41±4,84	24,89±4,63	0,546*
Boy (cm) (ort±SS)	166,36±8,10	168,85±9,99	0,132*
Kilo (kg) (ort±SS)	70,01±13,99	71,00±14,28	0,699*
Yaş (median (min-max))	40 (19-60)	31,5 (20-55)	0,103**
Cinsiyet			0,304***
Kadın (%)	41 (64,1)	33(55,0)	
Erkek (%)	23 (35,9)	27(45,0)	
Medeni durum			0,286***
Bekar (%)	19 (29,7)	25 (41,7)	
Evli (%)	43 (67,2)	32 (53,3)	
Dul/Boşanmış (%)	2 (3,1)	3 (5,0)	
Eğitim durumu			0,040***
Okuma yazma bilmiyor (%)	0 (0)	1 (1,7)	
İlkokul (%)	14 (21,9)	4 (6,7)	
Ortaokul (%)	5 (7,8)	2 (3,3)	
Lise (%)	21 (32,8)	18 (30,0)	
Üniversite (%)	24 (37,5)	35 (58,3)	
Sigara			0,058***
Yok (%)	35 (54,7)	42 (70,0)	
Var (%)	29 (45,3)	18 (30,0)	
Alerji			0,283***
Yok (%)	52 (81,3)	52 (86,7)	
Var (%)	12 (18,8)	8 (13,3)	
Ek Hastalık			0,334***
Yok (%)	61 (95,3)	59 (98,3)	
Var (%)	3 (4,7)	1 (1,7)	

VKİ : Vücut Kitle İndeksi, **SS**: Standart Sapma

* Student T Testi, **Mann Whitney U ***Ki-kare

Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyi incelendiğinde hasta grubunun hemoglobinin ortalama değeri 13,90; kontrol grubunun ortalama hemoglobin değeri 13,89 olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,906).

Böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubunun median kreatinin değeri 0,70 olup kontrol grubunun median kreatinin değeri 0,77 olarak sonuçlandı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ancak klinik olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların ve kontrol grubunun böbrek fonksiyon değerleri normal aralıklarda idi.

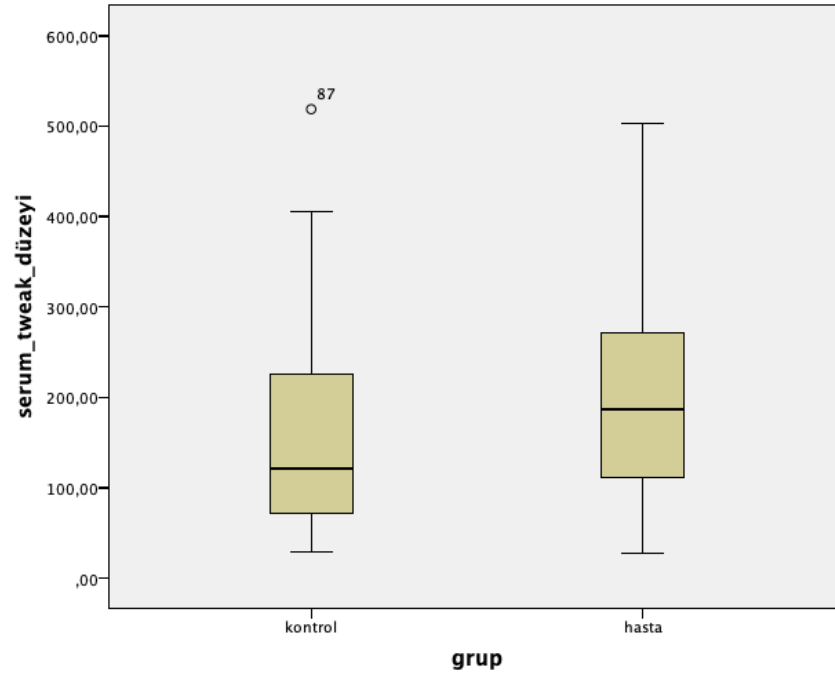
Hasta grubunun median CRP değeri 4,0; kontrol grubunun median CRP değeri 1,70 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında hastaların ölçülen CRP değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Hasta grubunun CRP değeri kontrol grubundan daha yüksek olarak saptandı. ($p<0,05$).

Gruplar arasında serum TWEAK protein düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda median TWEAK proteini değeri 187,60 pg/mL, kontrol grubunda median TWEAK protein değeri 121,28 pg/mL olarak saptandı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde hasta ve kontrol gruplarının ELISA yöntemi ile elde edilen serum TWEAK proteini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. AAA grubunun serum TWEAK proteini değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p= 0,012$). AAA hastası ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Gruplar arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	AAA hastası (n=64)	Sağlıklı Kontrol (n=60)	p
Hemoglobin (g/dL) (ort±SS)	13,9 ±1,46	13,89 ±1,90	0,906
Kreatinin (mg/dL) (median (Min-Max))	0,70 (0,47-1,12)	0,77 (0,52-1,16)	0,018
CRP (mg/dL) (median (Min-Max))	4 (0,5-31)	1,70 (0-13,4)	<0,001
TWEAK Protein (pg/mL) (median(Min-Max))	187,60 (27,47- 502,61)	121,28 (28,82- 518,78)	0,012



Şekil 1: Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarındaki Box Plot dağılımı

Çalışmadaki Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının tamamı Tel-Hashomer tanı kriterlerini karşılıyordu. Hastaların ISFF skorunun median değeri 2 (2-4) idi. Ayda atak sayısı median değeri 0 (0-1) idi. 3 ayda atak sayısı median değeri 1 (0-3). Yılda atak sayısı median değeri 4 (2-8,75) idi. Atak süresi günü median değeri 3,0 (2,0 – 3,0) idi. Hasta grubunun semptom yaşı median değeri 11,5 (7,0- 18,75) idi. Hasta grubunun tanı yaşı median değeri 22,50 (17,25-34,50) idi. Tanıda gecikme süresi median değeri 7,5 (1,0- 15,75) idi. Hasta grubunun klinik özellikleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	AAA hastası (n=64)
ISSF Skoru (median(IQR))	2 (2-4)
Semptom Yaşı, yıl (median (IQR))	11,50 (7,00-18,75)
Tanı Yaşı, yıl (median (IQR))	22,50 (17,25-34,50)
Tamda Gecikme Süresi, yıl (median (IQR))	7,50 (1,00-15,75)
Atak Sayısı (ayda) (median (IQR))	0,00 (0,00-1,00)
Atak Sayısı (3 ayda) (median (IQR))	1,00 (0,00-3,00)
Atak Sayısı (yılda) (median (IQR))	4,00 (2,00-8,75)
Atak Süresi, gün (median (IQR))	3,00 (2,00-3,00)

ISSF: AAA için uluslararası şiddet skorum sistemi, **IQR:** Çeyrekler arası aralık

Hastaların %84,4'ünde (n=54) karın ağrısı, %25,0'ında (n =16) döküntü, %71,9'unda (n=46) eklem ağrısı, %67,2'sinde (n=43) ateş, %42,2'sinde (n=27) göğüs ağrısı, %37,5'inde (n=24) artrit öyküsü mevcuttu.

Hasta grubunun %73,4'ünde (n=47) ailede AAA öyküsü mevcuttu. Hasta grubunun %23,4'ünde (n=15) ailede AAA dışı romatolojik hastalık mevcuttu. Hasta grubunun %9,4'ünde (n=6) ailede diyaliz öyküsü mevcuttu.

Hastaların diğer klinik özellikleri tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hasta Grubunun Diğer Klinik Özellikleri

Klinik özellikler	AAA hastası (n=64)
Karın Ağrısı öyküsü (%)	54 (84,40)
Döküntü öyküsü (%)	16 (25,00)
Eklem ağrısı öyküsü (%)	46 (71,90)
Ateş öyküsü (%)	43 (67,20)
Göğüs ağrısı öyküsü (%)	27 (42,20)
Artrit öyküsü (%)	24 (37,50)
Ailede romatolojik hastalık varlığı (%)	15 (23,40)
Ailede AAA öyküsü varlığı (%)	47 (73,40)
Ailede diyaliz öyküsü varlığı (%)	6 (9,40)

Çalışmaya katılan hasta grubunun tamamı (n=64) kolşisin kullanıyordu. 5 hasta buna ek olarak IL-1 antagonisti kullanıyordu. IL-1 antagonisti kullanan hastaların 4 tanesi kanakinumab, 1 tanesi anakinra kullanıyordu. Hastaların ortalama kolşisin dozu median değeri $1,5 \pm 0,48$ idi. Hastaların tedavi özellikleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların Aldığı Tedaviler

	Hasta (n=64)
Kolşisin (%)	100 (n=64)
IL-1Antagonisti	7,81 (n=5)
Kanakinumab	6,25 (n=4)
Anakinra	1,56 (n=1)

Çalışmamızda serum Tweak düzeyleri ile diğer bazı demografik veriler ve diğer laboratuvar parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere Spearman korelasyon analizi yapıldı.

Korelasyon analizinde serum TWEAK seviyesi ile yaş arasında pozitif korelasyon görüldü ($r=0,546$ $p<0,001$). Serum TWEAK proteini ile cinsiyet arasında korelasyonu saptanmadı ($r=0,094$, $p=0,297$). Serum TWEAK proteini ile ISSF skoru arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,306$, $p=0,014$). Serum Tweak proteini ile VKİ arasında korelasyonu saptanmadı ($r=0,162$, $p=0,072$,). Serum Tweak proteini ile kullanılan kolşisin dozu arasında korelasyonu saptanmadı ($r=0,187$, $p=0,140$).

CRP ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü ($r=0,320$, $p<0,001$).

CRP ve ISSF skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,312$, $p=0,012$). Demografik verilerin laboratuvar parametreleri ile arasındaki korelasyon analiz sonuçları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Bazı demografik verilerin ve laboratuvar parametrelerinin arasındaki korelasyon analiz sonuçları

<i>r(p)</i>	Yaş	Cinsiyet	VKİ	Atak süresi	ISSF Skoru	Toplam kolşisin dozu	Amiloid A	CRP	ESR	Serum TWEAK
Yaş	1,0 (.)	0,084 (0,354)	0,356** (<0,001)	-0,107 (0,398)	0,040 (0,754)	-0,055 (0,667)	-0,071 (0,641)	0,119 (0,190)	0,062 (0,604)	0,526** <0,001
Cinsiyet	0,084 (0,354)	1,0 (.)	-0,016 (0,863)	-0,190 (0,132)	-0,017 (0,897)	0,051 (0,698)	-0,014 (0,928)	0,055 (0,543)	0,373** 0,001	0,094 (0,297)
VKİ	0,356** (<0,001)	-0,016 (0,863)	1,0 (.)	-0,149 (0,240)	-0,221 (0,079)	-0,011 (0,933)	0,154 (0,307)	0,320** <0,001	0,018 (0,877)	0,162 (0,072)
Atak süresi	-0,107 (0,398)	-0,190 (0,132)	-0,149 (0,240)	1,0 (.)	0,117 (0,356)	-0,224 (0,075)	-0,238 (0,111)	-0,018 (0,890)	-0,001 (0,992)	0,109 (0,393)
ISSF Skoru	0,040 (0,754)	-0,017 (0,897)	-0,221 (0,079)	0,117 (0,356)	1,0 (.)	-0,072 (0,572)	0,257 (0,085)	0,312* (0,012)	0,215 (0,087)	0,306* (0,014)
Toplam kolşisin dozu	-0,055 (0,667)	0,051 (0,698)	-0,011 (0,933)	-0,224 (0,075)	-0,072 (0,572)	1,0 (.)	-0,041 (0,786)	-0,097 (0,447)	-0,180 (0,155)	-0,187 (0,140)
Amiloid A	-0,071 (0,641)	-0,014 (0,928)	0,154 (0,307)	-0,238 (0,111)	0,257 (0,085)	-0,041 (0,786)	1,0 (.)	0,575** <0,001	0,356* (0,015)	-0,016 (0,917)
CRP	0,119 (0,190)	0,055 (0,543)	0,320** <0,001	-0,018 (0,890)	0,312* (0,012)	-0,097 (0,447)	0,575** <0,001	1,0 (.)	0,373** (0,001)	0,143 (0,112)
ESR	0,062 (0,604)	0,373** 0,001	0,018 (0,877)	-0,001 (0,992)	0,215 (0,087)	-0,180 (0,155)	0,356* (0,015)	0,373** (0,001)	1,0 (.)	-0,078 (0,513)
Serum TWEAK	0,526** <0,001	0,094 (0,297)	0,162 (0,072)	0,109 (0,393)	0,306* (0,014)	-0,187 (0,140)	-0,016 (0,917)	0,143 (0,112)	-0,078 (0,513)	1,0 (.)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, r :Spearman Korelasyon Katsayısı

Laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan korelasyon analizinde serum TWEAK düzeyi ile hemogloblin, kreatinin, UPCR, fibrinojen, Amiloid A, CRP, sedimentasyon arasında korelasyon görülmedi (sırası ile $r = -0,102$, $p = 0,261$, $r = -0,145$, $p = 0,107$, $r = 0,151$, $p = 0,236$, $r = -0,178$, $p = 0,194$, $r = -0,016$, $p = 0,917$, $r = 0,143$, $p = 0,112$, $r = -0,078$, $p = 0,513$).

CRP ile Amiloid A, fibrinojen, sedimentasyon arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü (sırası ile $r = 0,575$ $p < 0,001$, $r = 0,449$ $p = 0,001$ $r = 0,373$ $p = 0,001$). Laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları tablo 11’de gösterilmiştir.

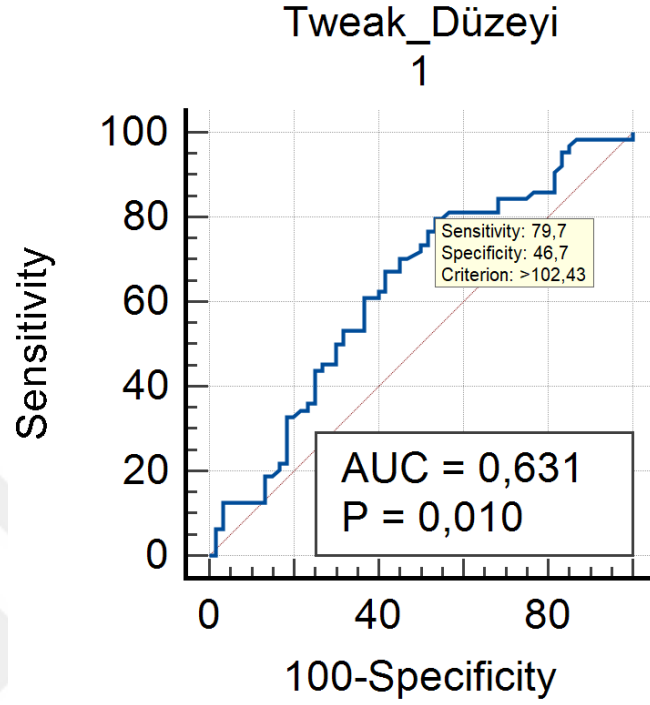
Tablo 11: Diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları

<i>r(p)</i>	Hgb	Kreatinin	UPCR	Fibrinojen	Amiloid A	CRP	ESR	Serum TWEAK
Hgb	1,0 (.)	0,544** <0,001	0,153 (0,232)	0,043 (0,757)	-0,171 (0,254)	-0,041 (0,649)	-0,412** <0,001	-0,102 (0,261)
Kreatinin	0,544** <0,001	1,0 (.)	0,160 (0,210)	0,083 (0,546)	0,057 (0,707)	-0,146 (0,106)	-0,279* (0,017)	-0,145 (0,107)
UPCR	0,153 (0,232)	0,160 (0,210)	1,0 (.)	0,279* (0,041)	-0,003 (0,985)	0,117 (0,361)	0,056 (0,660)	0,151 (0,236)
Fibrinojen	0,043 (0,757)	0,083 (0,546)	0,279* (0,041)	1,0 (.)	0,306 (0,054)	0,449** (0,001)	0,388** (0,003)	-0,178 (0,194)
Amiloid A	-0,171 (0,254)	0,057 (0,707)	-0,003 (0,985)	0,306 (0,054)	1,0 (.)	0,575** <0,001	0,356* (0,015)	-0,016 (0,917)
CRP	-0,041 (0,649)	-0,146 (0,106)	0,117 (0,361)	0,449** (0,001)	0,575** <0,001	1,0 (.)	0,373** (0,001)	0,143 (0,112)
ESR	-0,412** <0,001	-0,279* (0,017)	0,056 (0,660)	0,388** (0,003)	0,356* (0,015)	0,373** (0,001)	1,0 (.)	-0,078 (0,513)
Serum TWEAK	-0,102 (0,261)	-0,145 (0,107)	0,151 (0,236)	-0,178 (0,194)	-0,016 (0,917)	0,143 (0,112)	-0,078 (0,513)	1,0 (.)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, r : Spearman Korelasyon Katsayısı

TWEAK proteini düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırma gücünü ölçmek için Receiver Operating Curve analizi yapıldı. TWEAK protein düzeyinin ayırma başarısının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,01$). Eğrinin altındaki alan AUC=0,631 (%95 CI, 0,539-0,716) kesim değeri 102,43 olarak bulundu. Bu modele göre AAA hastalarında TWEAK protein düzeyinin sensitivitesi 79,70; spesifitesi ise

46,70 olarak bulunmuştur. Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarının ayırımıdaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2: Serum TWEAK protein düzeyinin hasta ve kontrol gruplarının ayırımıdaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi, sıkça rastlanan bir otozomal resesif hastalık olup, tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize edilir. MEFV genindeki mutasyonlar, anormal pirin senteziyle bağlantılı olarak kronik bir inflamasyona yol açar. Atak dönemleri arasında, hastalar genellikle belirti göstermez; ancak inflamatuvar belirteçlerde artış gözlemlenebilir. (4).

İnflamasyon sürecinde rol oynayan multifonksiyonel bir sitokin olarak TWEAK'in, çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu bilinmektedir. Fakat, serumdaki düzeyinin referans aralığının normal popülasyonda henüz tam kesinleştirilememiş olması nedeniyle tanı testi olarak kullanmamaktadır. Yapılan son dönem araştırmalarında, TWEAK yolağının sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynadığı ortaya çıkarılmış ve hastalığın aktivitesiyle serum düzeyinde artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RA hastalarının serum TWEAK düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (86). Literatür değerlendirildiğinde AAA ile TWEAK protein arasındaki ilişkiye dair sonuçlar görülemedi. Bundan dolayı çalışmamızda AAA hastalarındaki ve sağlıklı kontrol grubundaki serum TWEAK protein düzeylerini karşılaştırmayı ve serum TWEAK düzeyinin hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Çalışmamız doğrultusunda TWEAK proteininin AAA hastalığının taranmasında ve takibinde kullanılmasını, hastalık aktivasyonu ile ilişkisini gösterilmesinde yardımcı bir biyobelirteç olup olamayacağını göstermeyi hedefledik.

Çalışmamız 64 Ailesel Akdeniz Ateşi hastası ve 60 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hasta grubunun %64,1'i kadın %35,9'u erkek idi. Kontrol grubunun ise kadın cinsiyet oranı %55,0, erkek cinsiyet oranı %45,0 idi. Hasta seçiminin belirli bir zaman aralığında randomize olarak yapılması ve Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının ağırlıklı olarak kadın olması nedeniyle çalışmamızda kadın cinsiyet, erkek cinsiyetten fazladır (87). Kontrol grubu seçilirken cinsiyet dağılımının hasta grubu ile aynı oranda olmasına dikkat edilmiştir, gruplar arası cinsiyet dağılımında farklılık yoktur.

Korelasyon analizinde TWEAK proteini ile cinsiyet arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0,094$, $p=297$).

Çalışmamıza katılan AAA grubunun yaş medyan değeri 40, sağlıklı kontrol grubunun ise 31,5 idi. Ülkemizde yapılan 197 hastalık bir çalışmada AAA medyan yaşı 34 olarak saptanmış (88).

Çalışmamızda AAA hastalarının semptom yaşı medyan değeri 11,50 iken tanı yaşının medyan değeri 22,50 idi. Literatürde ilk atak sıklıkla çocukluk çağında görüldüğü ve genellikle 20 yaş öncesinde başladığı şeklinde değerlendirilmiştir (89).

Çalışmamızda tanı süresindeki gecikmenin yıl olarak medyan değeri 7,50 idi. Ülkemizde yapılan 197 hastalık bir çalışmada tanıda gecikme süresinin medyan değeri 11 olarak saptanmış (88). Aydın ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise iki grup değerlendirilmiştir. Birinci grubunun tanıda gecikme süresi $5,6 \pm 5,75$; ikinci grubun tanıda gecikme süresi ise $10,7 \pm 12,3$ olarak saptanmış. Yapılan bu çalışmada gruplara arasındaki tanıda gecikme süresinin farklılığını etkileyen etmenler ele alınmıştır. Sonuç olarak daha düşük ateş sıklığı, daha düşük günlük kolşisin dozu ve ekzon 10 mutasyonlarının daha düşük prevalansı, hastalığı 40 yaşından sonra başlayan AAA hastalarının, yaşamın ikinci on yılı öncesinde başlayanlara kıyasla daha hafif bir hastalık geçirdiğine işaret etmektedir (90). Lidar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise Ailesel Akdeniz Ateşi tanısında etkili olabilecek faktörler değerlendirilmiştir. AAA tanısında 10 yıldan daha fazla gecikme yaşayan 50 hastalık bir çalışma yapılmış olup, uzun süre gecikmesinin arkasında yatan sosyal statü (göçmen), kadın cinsiyet, hekim ihmali ve hastanın bilinçsizliği gibi beklenmedik nedenleri ortaya çıkarmıştır (91).

Hastaların %67,20'sinde ($n=43$) atak anında ateş öyküsü mevcut idi. Literatür incelendiğinde AAA atakları esansında ateşin en sık ortaya çıkan klinik özelliklerden biri olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (89).

Hastaların %84,4'ünde ($n=54$) atak anında karın ağrısı öyküsü mevcut idi. Yine literatür incelendiğinde özellikle atak esnasında en sık görülen klinik özelliğin karın ağrısı olduğu görüldü. Karın ağrısı aynı zamanda tanı için de önemli rol oynamaktadır (89,91). Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut apandisit tanısıyla opere edilen 278 hastalık bir grupta 250'sinde histopatolojik inceleme ile kesin akut apandisit

tanısı konulmuştur. Diğer 28 hasta ise romatolog tarafından AAA açısından incelenmiştir. Bu negatif apendektomili hasta grubunun %7,7'sinde AAA tespit edilmiştir (92). Çalışmamızda hastaların %25'inde (n=16) döküntü öyküsü, %71,90'ında (n=46) eklem ağrısı öyküsü, %42,20'sinde (n=27) göğüs ağrısı öyküsü ve %37,50'sinde (n=24) artrit öyküsü vardı. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların klinik özellikleri arasında ateş (%92,5), peritonit (%93,7), artrit (%47,4), erizipel benzeri eritem (%20,9), plörit (%31,2), ve miyalji (%39,6) yer alıyordu.

Hasta grubunun %23,40'ında (n=15) ailede romatolojik hastalık öyküsü mevcut idi. %73,40'ında (n=47) ise ailede AAA öyküsü vardı. Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında ailede AAA öyküsünün varlığı görülmüştür. Ayrıca tanıda da yol gösterici bir rol oynadığı görülmüştür (93).

Kolşisin kullanmayan hastalar araştırma dışı bırakıldı. Çalışmamızda AAA tedavisinin temelini oluşturan kolşisini hastaların hepsi kullanıyordu. Kolşisin literatürde önerildiği gibi ömür boyu düzenli olarak alınması gereken bir ilaçtır. Krizlerin sıklığını ve şiddetini azaltır ve renal amiloidozu önler (94). Yapılan başka bir çalışmada kolşisin dozu ve maksimum doz, ilaç değişimi için bazı sonuçlara varılmıştır. Bu çalışmaya göre: yılda dörtten fazla AAA atağı geçiren bir hastanın kolşisin dozunun ayarlanmasına ihtiyacı vardır. Maksimum dozda kolşisin (çocuklarda 2 mg; yetişkinlerde 3 mg) uygulanan hastalarda inatçı atakların (yılda ≥ 6) olması durumunda, IL1 inhibitörleriyle kolşisine alternatif tedavi düşünülmelidir (95). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama kolşisin dozu $1,5 \pm 0,48$ mg idi.

AAA'de kolşisin ilk basamak tedavi olmasına rağmen literatürde hastaların %5-10'unun yanıtı olmadığı bildirilmektedir. Kolşisin, doğrudan toksisitesi veya uygun dozun uygulanmasını engelleyen eşlik eden hastalıklar nedeniyle her zaman iyi tolere edilmez. Bu hastalar için kolşisine alternatif veya ek tedavi gereklidir. Hengten ve arkadaşları tarafından AAA hastalarında IL-1 antagonistleri kullanımına ilişkin yapılan çalışmada Ailesel Akdeniz Ateşinde IL-1 inhibitörlerinin kullanımına ilişkin yayınlanmış verileri rapor etmektedir. Bu çalışmanın sonucunda: IL-1 inhibitörleri, yandaş hastalıkları veya ciddi komplikasyonları olan ve tek başına kolşisinle inflamasyon kontrolünün sağlanmasının zor olduğu AAA hastalarında bile

hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, mevcut veriler sınırlıdır ve bu alanda sağlam kanıtlar sağlamak için IL-1 inhibitörlerinin uzun vadeli etkinliği ve güvenliğinin daha fazla değerlendirilmesi gerekmektedir şeklinde değerlendirilmiştir (96).

Hasta grubunun %7,81'lik kısmı (n=5), kolşisine ek olarak interlökin-1 antagonisti kullanmakta idi. 4 hasta (%6,25) kanakinumab kullanıyor iken 1 hasta (%1,56) anakinra kullanıyordu. Hastalar belirli bir dönem aralığında romatoloji kliniğine başvuran ataksız dönemdeki Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları arasından randomize olarak seçildiği için kolşisin ve IL-1 inhibitörünü beraber kullanan kullanan hasta sayısı AAA popülasyonunu yansıtır şekilde, sadece kolşisin kullanan hastalara göre daha az sayıda idi.

Çalışmamızda AAA grubunun TWEAK proteini düzeyinde sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır (p=0,012). Bu sonuç literatürde daha önce yapılan TWEAK protein düzeyi ile inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Literatür taramamızda AAA aktivitesi ile TWEAK protein düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma görülemedi. Ancak SLE hastalarında aktif lupus nefritini öngörmede TWEAK protein düzeyine ilişkin meta-analiz çalışması mevcut idi. Yapılan bu meta-analiz çalışmasının sonucu, TWEAK'ın aktif lupus nefriti olan hastalar için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (97). Dharmapalan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise aktif ve inaktif romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA) hastalarında ve normal kontrollerde sinovyal dokuda TWEAK ve TWEAK reseptörü (Fn14) ekspresyonunu araştırmayı ve osteoartritli (OA) hastaların sinovyal sıvılarındaki TWEAK seviyelerini değerlendirmeyi amaçlanmıştır. TWEAK, kontrol grubunun sinovyal dokusuyla karşılaştırıldığında tüm hasta gruplarının sinovyal dokusunda anlamlı derecede yüksekti bulunmuştur. TWEAK, aktif olmayan RA dokularıyla karşılaştırıldığında aktif dokularda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (98).

Tunca ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da atak sırasında yükselen ESR, CRP, SAA, fibrinojen gibi akut faz reaktanları atak sonrasında sıklıkla normale döndüğü gösterilmiştir (99). Son çalışmalar AAA hastalarında ataksız dönemlerde inflamasyonun devam ettiğini göstermiştir (100).

2013'te Ahsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, birçok kronik inflamasyonda potansiyel bir inflamatuvar mediyatör olarak belirlenen NLR (nötrofil-lenfosit oranı) ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 62 hasta ve 41 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmada NLR değerlerinin Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca CRP'nin de ataksız dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,012$) ve CRP değerlerinin NLR ile korele olduğu bildirilmiştir (100).

Park ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RA hastalarında etanercept tedavisinin 12. Haftasında hastaların serum TWEAK düzeyi değerlendirildiğinde tedavi başlangıç dönemindeki TWEAK düzeyine göre belirgin düşüş olduğu görülmüştür (86). Atak döneminde olan hastalar ile remisyondaki hasta grubu arasında TWEAK protein düzeyinin seyri ileride yapılacak çalışmalarla değerlendirilebilir.

Otoimmün hastalıklar, genellikle remisyon dönemleri ve öngörülmesi zor alevlenmeler arasında dalgalanan kronik hastalıklardır. Alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti hastalık komplikasyonlarını artırmaktadır. Bu nedenle, hastalığın ciddiyetini ve alevlenmelerin sonucunu tahmin edebilmek, hastalık komplikasyonlarının üçüncül olarak önlenmesine imkân sağlayabilir (101).

ISSF skoru için literatür incelendiğinde Özcan ve arkadaşlarının yaptığı 205 hastalık bir popülasyonda AAA için kullanılan uluslararası şiddet skorlamaları içerisinde, ISSF skorunun duyarlılığının daha yüksek olduğu görülmüş (102). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı 160 hastadan oluşan bir çalışma sonucunda ISSF skorunun AAA hastalarında hastalık şiddetinin takibinde etkili bir araç olarak saptandığı görülmüştür (103). Demirkaya ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada AAA hastalarının tedavisinde terapötik kararların yanı sıra klinik araştırmalar ve gelecekteki araştırmalar için hastalığın şiddetinin objektif olarak tanımlamak için kullanılacak bir parametre olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (104).

Çalışmamızda ISSF skoru ile TWEAK düzeyi arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,306$, $p=0,014$). ISSF skoru hastalık aktivitesini gösteren başlıca parametrelerden biri olup bu sonuç

TWEAK düzeyinin hastalık şiddetini göstermede faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda da CRP ataksız dönemde kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak CRP ve TWEAK arasında korelasyon bulunmamıştır.

AAA hastalarının takibinde kolşisinin olası toksisitesini, hastalığın inflamatuvar aktivitesini ve proteinüriyi görmek için karaciğer enzimleri, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, CRP veya Amiloid A ve idrar tahlili üç veya altı ayda bir bakılmalıdır (105). Çalışmamız sonucunda hastaların takiplerinde TWEAK proteininin eklenmesi TWEAK referans aralıkları üzerinde kesin bilgilere ulaşıldıktan sonra mümkün olabilir.

Böbrek yetmezliği ve amiloidozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubunun median kreatinin değeri 0,70 olup kontrol grubunun median kreatinin değeri 0,77 olarak sonuçlandı. Ailesel akdeniz ateşi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmakla beraber klinik olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların ve kontrol grubunun böbrek fonksiyon değerleri normal aralıklarda idi.

Korelasyon analizinde serum TWEAK düzeyiyle yaş arasındaki korelasyon pozitif olarak saptandı. ($r=0,546$, $p<0,001$). Yapılan bir çalışmada TWEAK-Fn14 ikilisi iskelet kasında yaşla ilişkili patolojik değişiklikler araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda TWEAK-Fn14 sinyal ekseninin, proteolitik sistemlerin ve inflamatuvar yolların lokal aktivasyonu yoluyla potansiyel olarak yaşla ilişkili kas atrofisine ve fibroze katkıda bulunduğunu göstermektedir (106).

TWEAK proteini düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırabilme kabiliyetine Receiver Operating Curve (ROC) analizi yapılarak bakıldı. TWEAK protein düzeyinin ayırma başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu ($p=0,01$). Bu modele göre AAA hastalarında TWEAK protein düzeyinin sensitivitesi 79,70; spesifitesi ise 46,70 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, serum TWEAK düzeyinin ileride daha büyük hasta grupları ile de yapılacak çalışmalar sonrasında tarama testi olarak kullanılması muhtemeldir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar değerlendirildiğinde, çalışmada saptanan yaş ile TWEAK düzeyi arasındaki pozitif korelasyon, yaşlanma sürecinin genel bir etkisi

olabilir ve sadece AAA hastalığı ile ilişkili olmayabilir. Bu durum, yaş faktörünün kontrol edilemeyen bir değişken olarak etkisini artırabilir. Hastalar belirli bir dönem aralığında romatoloji kliniğine başvuran ataksız dönemdeki Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları arasından randomize olarak seçildiği için kolşisin ve IL-1 inhibitörünü beraber kullanan hastalar AAA popülasyonunu yansıtır şekilde, sadece kolşisin kullanan hastalara göre daha az sayıda idi. İleride IL-1 inhibitörü kullanan daha çok hasta ile yapılacak çalışmalarla TWEAK proteini düzeyinin sadece kolşisin kullanan ve kolşisinle beraber IL-1 inhibitörü kullanan hastalar arasındaki düzeyleri ayrı olarak değerlendirilebilir.

Serum TWEAK düzeyi ile CRP arasında anlamlı korelasyon görülmemesinin hasta sayının azlığı ve hastaların tamamının ataksız dönemde olması sebebiyle olduğu düşünülmüştür. Daha geniş hasta grubunda çalışıldığında CRP ve TWEAK arasında korelasyon görülmesi muhtemeldir.

İleride, atak dönemindeki AAA hastaları ile remisyonundaki AAA hastaları arasında yapılacak TWEAK proteini düzeyi çalışmaları ile TWEAK proteininin hastalık aktivasyondaki rolü ve inflamatuvar biyobelirteçlerle korelasyonu daha net anlaşılabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, Ailese Akdeniz Ateşi hastalığıyla ilgili genel özelliklerin yanı sıra TWEAK protein düzeyinin AAA hastalarında incelenmesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın bulguları, AAA hastalarında serum TWEAK proteini düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç, TWEAK proteininin AAA hastalığının inflamatuvar süreçlerine bağlı olarak artış gösterdiği fikrini desteklemektedir. Literatürde, TWEAK proteininin otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak, AAA hastalığı ile TWEAK protein düzeyi arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda incelenmemiştir. Bu çalışmanın bulguları, AAA hastalarında TWEAK proteininin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılmasının değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız ayrıca, AAA hastalarında ISSF skoru ile TWEAK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu durum, TWEAK proteininin hastalık şiddetini değerlendirmede potansiyel bir indikatör olabileceğini düşündürmektedir.

ROC analizi sonucuna göre serum TWEAK protein düzeyinin hastalığı ayırma başarısının istatistiksel olarak anlamlı olması, TWEAK proteininin hastalığın taramasında anlamlı olabileceğini düşündürmüştür.

Ancak, bu bulgunun daha geniş hasta grupları üzerinde teyit edilmesi ve uzun vadeli takiplerle desteklenmesi önemlidir. Öte yandan, çalışmada hastaların yaşları ile TWEAK düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu, TWEAK proteininin yaşla ilişkili patolojik değişikliklere katkıda bulunabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma AAA hastalığında TWEAK proteininin potansiyel biyobelirteç olarak kullanımını destekleyen önemli bulgular sunmaktadır. TWEAK proteininin AAA hastalığının taramasında, takibinde ve şiddetini değerlendirmede etkili bir araç olup olmadığını belirlemek için gelecek dönemde atak durumundaki hastalar da dahil edilerek çalışmaların bu yönde ilerletilmesi önemli olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* [Internet]. Nisan 2006 [a.yer 13 Ocak 2024];26(6):489-96. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283319/>
2. Campbell S. The role of TWEAK/Fn14 IN the pathogenesis of inflammation and systemic autoimmunity. *Frontiers in Bioscience*. 2004;9(1-3):2273.
3. Wiley SR, Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor. *Cytokine Growth Factor Rev*. Haziran 2003;14(3-4):241-9.
4. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol*. 07 Ağustos 2019;10.
5. Van Gorp H, Huang L, Saavedra P, Vuylsteke M, Asaoka T, Prencipe G, vd. Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. Temmuz 2020;79(7):960-8.
6. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, vd. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 30 Temmuz 2016 [a.yer 13 Ocak 2024];18(1):1-10. Erişim adresi: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-016-1071-5>
7. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 15 Ekim 2009;61(10):1447-53.
8. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.
9. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan Ü, Askeri Tıp Fakültesi G, Hekimliği Anabilim Dalı A, Gastroenteroloji Bilim Dalı H, vd. Sarı O ve ark. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(2):75-80 75 DERLEME [Internet]. Erişim adresi: www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr
10. The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*. Ağustos 1997;90(4):797-807.
11. Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 05 Mart 2020;20(3):143-57.
12. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol*. 06 Şubat 2018;48(2):230-8.
13. Van Gorp H, Saavedra PH V., de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Vande Walle L, Matusiak M, vd. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules

in Pyrin inflammasome activation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 13 Aralık 2016;113(50):14384-9.

14. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, vd. In vivo regulation of interleukin 1 β in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. Journal of Experimental Medicine. 11 Mayıs 2009;206(5):1029-36.
15. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, vd. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. Ocak 2016;75(1):269-77.
16. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics. 18 Temmuz 2001;9(7):473-83.
17. YAŞAR BİLGE NŞ. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. Turk J Med Sci. 18 Nisan 2019;49(2):472-7.
18. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 121(6):18-22.
19. Accetturo M, D'Uggento AM, Portincasa P, Stella A. Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. Rheumatology. 01 Nisan 2020;59(4):754-61.
20. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, vd. Familial mediterranean fever with a single *MEFV* mutation: Where is the second hit? Arthritis Rheum. 28 Haziran 2009;60(6):1851-61.
21. Rowczenio DM, Youngstein T, Trojer H, Omoyinmi E, Baginska A, Brogan P, vd. British kindred with dominant FMF associated with high incidence of AA amyloidosis caused by novel MEFV variant, and a review of the literature. Rheumatology. 05 Ağustos 2019;
22. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M, vd. *MEFV* mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. Ann Rheum Dis. Şubat 2014;73(2):455-61.
23. Camus D, Shinar Y, Aamar S, Langevitz P, Ben-Zvi I, Livneh A, vd. 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. Clin Genet. 14 Eylül 2012;82(3):288-91.
24. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. The Lancet. Şubat 1998;351(9103):659-64.
25. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. Am J Med. Ağustos 1967;43(2):227-53.

26. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, vd. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet.* 05 Kasım 1999;87(1):30-5.
27. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, vd. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 20 Nisan 2013;33(4):893-7.
28. Kumei S, Nozu T, Ohira M, Miyagishi S, Okumura T. Cold Exposure Related Fever with an Mediterranean Fever (MEFV) Gene Mutation. *Internal Medicine* [Internet]. 08 Ağustos 2017 [a.yer 13 Ocak 2024];56(16):2233. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC5596290/
29. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* Haziran 2006;33(6):1089-92.
30. Babaoglu H, Atas N, Varan O, Satis H, Bilici Salman R, Guler A, vd. Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients. *Scand J Rheumatol.* 03 Mart 2020;49(2):154-8.
31. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, de Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E, vd. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy.* 18 Mart 2013;68(3):285-96.
32. PADEH S, LIVNEH A, PRAS E, SHINAR Y, LIDAR M, FELD O, vd. Familial Mediterranean Fever in Children Presenting with Attacks of Fever Alone. *J Rheumatol.* Nisan 2010;37(4):865-9.
33. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, vd. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* Aralık 1996;26(3):612-27.
34. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinalle M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, vd. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* [Internet]. Mayıs 2009 [a.yer 13 Ocak 2024];76(3):227-33. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091621/>
35. Çobankara V, Balkarlı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AA, Veli Çobankara Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları DA. Ailesel Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever.
36. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 16 Ocak 2009;28(1):41-6.
37. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Bilici Salman R, Satis H, vd. THE MEFV VARIANTS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND THEIR CLINICAL CORRELATIONS AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEFV VARYANTLARI VE KLİNİK KORELASYONLARI. *C. 52, Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.* 2019.

38. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, Kedem R, Langevitz P, Ben-Zvi I, vd. Exertional Leg Pain in Familial Mediterranean Fever: A Manifestation of an Underlying Enthesopathy and a Marker of More Severe Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 26 Kasım 2014;66(11):3221-6.
39. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. *Mod Rheumatol*. 03 Mayıs 2016;26(3):458-9.
40. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol*. 13 Eylül 2015;34(9):1503-11.
41. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, vd. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 14 Temmuz 2013;27(7):912-5.
42. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)*. 2014;57(3):97-104.
43. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*. 01 Ekim 1997;90(10):643-7.
44. Tarantino G, Esposito S, Andreozzi L, Bracci B, D'Errico F, Rigante D. Lung Involvement in Children with Hereditary Autoinflammatory Disorders. *Int J Mol Sci*. 15 Aralık 2016;17(12):2111.
45. van der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*. Ekim 2005;5(3):87-98.
46. HELLER H. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever. *Arch Intern Med*. 01 Nisan 1961;107(4):539.
47. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. *Am J Med*. Ağustos 1967;43(2):227-53.
48. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci*. 1968;4(5):995-9.
49. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, vd. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*. 01 Nisan 2014;53(4):741-5.
50. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. *Medicine*. Ocak 2005;84(1):1-11.
51. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, vd. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 27 Mayıs 2007;56(5):1706-12.

52. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, vd. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. BMC Med Genet [Internet]. 10 Şubat 2004 [a.yer 13 Ocak 2024];5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15018633/>
53. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, Sood R, Balow J, Wood G, vd. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell [Internet]. 22 Ağustos 1997 [a.yer 13 Ocak 2024];90(4):797-807. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9288758/>
54. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent? Semin Arthritis Rheum [Internet]. Nisan 2007 [a.yer 13 Ocak 2024];36(5):316-21. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240429/>
55. Granat M, Tur Kaspı I, Zylber Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. Fertil Steril [Internet]. 1983 [a.yer 13 Ocak 2024];40(3):369-72. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6884539/>
56. Ben-Chetrit E. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann Rheum Dis. 01 Ekim 2003;62(10):916-9.
57. Shohat M. Familial Mediterranean Fever. GeneReviews® [Internet]. 15 Aralık 2016 [a.yer 13 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1227/>
58. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, vd. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. Arthritis Rheum. 12 Ekim 1997;40(10):1879-85.
59. Demir S, Günel İE, Özen S. Familial Mediterranean Fever. Auto-Inflammatory Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis, and Management [Internet]. 31 Temmuz 2023 [a.yer 13 Ocak 2024];111-23. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560754/>
60. Bashardoust B. Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications. J Nephroarmacol. 2015;4(1):5-8.
61. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. Ann Intern Med [Internet]. 1974 [a.yer 13 Ocak 2024];81(6):792-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4611296/>
62. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. N Engl J Med [Internet]. 31 Ekim 1974 [a.yer 13 Ocak 2024];291(18):934-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4606353/>
63. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. Semin Arthritis Rheum. Ağustos 2017;47(1):115-20.

64. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johnson A, Barron KS, vd. The effect of rilonacept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever. *Biomed Res Int.* 2014;2014:854842.
65. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: New therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine.* Temmuz 2008;75(4):504-5.
66. Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. *Clinical Immunology.* Eylül 2019;206:23-32.
67. Karabulut Y, Gezer HH, Duruöz MT. Canakinumab is effective in patients with familial Mediterranean fever resistant and intolerant to the colchicine and/or anakinra treatment. *Rheumatol Int.* 22 Ocak 2022;42(1):81-6.
68. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, vd. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 13 Ocak 1998;75(2):216-9.
69. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, vd. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* Ağustos 2005;35(1):57-64.
70. 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.* 22 Ağustos 2021;40(8):3219-25.
71. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF Receptor Superfamilies. *Cell.* Şubat 2001;104(4):487-501.
72. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* Eylül 1975;72(9):3666-70.
73. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, vd. A Novel TNF Receptor Family Member Binds TWEAK and Is Implicated in Angiogenesis. *Immunity.* Kasım 2001;15(5):837-46.
74. Bodmer JL, Schneider P, Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem Sci.* Ocak 2002;27(1):19-26.
75. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov.* Mayıs 2008;7(5):411-25.
76. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, vd. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem [Internet].* 19 Aralık 1997 [a.yer 13 Ocak 2024];272(51):32401-10. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9405449/>

77. Chicheportiche Y, Chicheportiche R, Sizing I, Thompson J, Benjamin CB, Ambrose C, vd. Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Res.* 2002;4(2):126-33.
78. Campbell S, Burkly LC, Gao HX, Berman JW, Su L, Browning B, vd. Proinflammatory Effects of Tweak/Fn14 Interactions in Glomerular Mesangial Cells. *The Journal of Immunology.* 01 Şubat 2006;176(3):1889-98.
79. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* [Internet]. Aralık 2005 [a.yer 13 Ocak 2024];6(12):1182-90. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16369557/>
80. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* [Internet]. 26 Aralık 2002 [a.yer 13 Ocak 2024];420(6917):846-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490957/>
81. Park M, Jung S, Park Y, Lee S. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 12 Ocak 2008;37(3):173-8.
82. YANABAK, YOSHIKAZAKI A, MUROI E, HARA T, OGAWA F, USUI A, vd. Elevated Circulating TWEAK Levels in Systemic Sclerosis: Association with Lower Frequency of Pulmonary Fibrosis. *J Rheumatol.* Ağustos 2009;36(8):1657-62.
83. Choe JY, Kim SK. Serum TWEAK as a biomarker for disease activity of systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res* [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 13 Ocak 2024];65(6):479-88. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921306/>
84. Liu ZC, Zhou QL, Li XZ, Yang JH, Ao X, veeraragoo P, vd. Elevation of human tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in peripheral blood mononuclear cells is correlated with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Cytokine.* Mart 2011;53(3):295-300.
85. Levy AP, Purushothaman KR, Levy NS, Purushothaman M, Strauss M, Asleh R, vd. Downregulation of the Hemoglobin Scavenger Receptor in Individuals With Diabetes and the Hp 2-2 Genotype. *Circ Res.* 06 Temmuz 2007;101(1):106-10.
86. Park M, Jung S, Park Y, Lee S. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 12 Ocak 2008;37(3):173-8.
87. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* Şubat 2019;48(1):e61-76.
88. Erdogan M, Ugurlu S, Ozdogan H, Seyahi E. Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):119-24.
89. Familial Mediterranean Fever - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [a.yer 20 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560754/>

90. Aydin O, Egeli BH, Ozdogan H, Ugurlu S. Late-onset familial mediterranean fever: single-center experience and literature review. *Intern Emerg Med*. 21 Ağustos 2022;17(5):1301-6.
91. Lidar M, Tokov I, Chetrit A, Zaks N, Langevitz P, Livneh A. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):357-63.
92. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, Ozer S, Pehlivan Y, Onat AM, vd. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Mod Rheumatol*. 30 Mart 2013;23(2):330-3.
93. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, vd. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue—a case series and genetic exploration. *Rheumatology*. Şubat 2017;56(2):209-13.
94. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbané A. [Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment]. *Sante*. 2004;14(4):261-6.
95. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, vd. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Aralık 2013 [a.yer 20 Şubat 2024];43(3):387-91. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23742958/>
96. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front Immunol* [Internet]. 28 Mayıs 2020 [a.yer 20 Şubat 2024];11. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670263/>
97. Ma HY, Chen S, Cao WD, Min CT. Diagnostic value of TWEAK for predicting active lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* [Internet]. 2021 [a.yer 20 Şubat 2024];43(1):20-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307926/>
98. Dharmapatni AASK, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C, Weedon HM, vd. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 24 Mart 2011 [a.yer 20 Şubat 2024];13(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435232/>
99. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediter ranean fever. *The Lancet*. Nisan 1999;353(9162):1415.
100. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, vd. As a New Inflammatory Marker for Familial Mediterranean Fever: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Inflammation*. 21 Aralık 2013;36(6):1357-62.

101. Bertin D, Stephan D, Khrestchatisky M, Desplat-Jégo S. Is TWEAK a Biomarker for Autoimmune/Chronic Inflammatory Diseases? *Front Immunol* [Internet]. 2013 [a.yer 20 Şubat 2024];4(DEC). Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC3873518/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680686/)
102. Ozcan G, Cayci S, Celikel Acar B, Basaran O, Aydin F, Elhan AH, vd. Is the performance of the international severity scoring system for familial mediterranean fever in children better than other scoring systems? *Int J Clin Pract*. 18 Kasım 2021;75(11).
103. 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* [Internet]. 01 Ağustos 2021 [a.yer 20 Şubat 2024];40(8):3219-25. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33619627/>
104. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, vd. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 20 Şubat 2024];75(6):1051-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823530/>
105. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, vd. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. Nisan 2016;75(4):644-51.
106. Tajrishi MM, Sato S, Shin J, Zheng TS, Burkly LC, Kumar A. The TWEAK-Fn14 dyad is involved in age-associated pathological changes in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 18 Nisan 2014 [a.yer 20 Şubat 2024];446(4):1219-24. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680686/>

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ayşe Berna Cengiz

İletişim Adresi :

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca

II. Eğitim

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği 2020 – halen

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2019

Ankara Gölbaşı Anadolu Lisesi 2009-2013

III. Ünvanları

Pratisyen Hekim

Asistan Hekim

IV. Mesleki Deneyimi

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

Sakarya Kocaali İlçe Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim 2019

9. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onay Formu



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

Sayı : E.Kurul –E2-23-4362 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji/İç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Yüksel MARAŞ’ın sorumlu araştırmacısı olduğu “Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyinin Hastalık Klinik Özellikleri İle Korelasyonunun Araştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

19/07/2023

Prot. Dr. Muat 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	Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyinin Hastalık Klinik Özellikleri İle Korelasyonunun Araştırılması
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	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yüksel MARAŞ		
	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 FAZİ 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. Ayşe Berna CENGİZ'in tezi)			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyinin Hastalık Klinik Özellikleri İle Korelasyonun Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	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	☐		
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☐		
	Karar No: E2-23-4362	Tarih: 19/07/2023		
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	Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum Tweak Protein Düzeyinin Hastalık Klinik Özellikleri İle Korelasyonun Araştırılması
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 ☒		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANI, ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

İmza:

EK 2: TUEK Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.07.2023-263156



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :E-86241737-100--263156
Konu :GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

21.07.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 20.07.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 90 (doksan) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Dağıtım:
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSMKLJP6Z5* Pin Kodu :91872
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/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

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Mehmet ÇINAR
Unvanı: Laborant
Tel No: 03123042051



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

			düzei karşılaştırılması	
18	Dr. Meltem FİDAN GÜNDÜZ	Ankara Şehir SUAM	Sigarayı bırakan kişilerde vücut kitle indeksi (VKI) ve kan ilpiti profili değişiminin incelenmesi	Kabul Edildi.
19	Dr. Pınar YILMAZ ATAKAN	Ankara Şehir SUAM	Çocukluk çağında Atopik Dermatit (AD) tanısı ile takip edilen hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet-Lenfosit oranı (PLO) ve Eosinofil-Lenfosit oranının (ELO) hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
20	Dr.Merve ÇAKIR	Ankara Şehir SUAM	Kronik Diz osteoartriti olan hastalarda ultrason rehberliğinde geniküler sinirin radyofrekans ablasyonu ile konvensiyonel fizik tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
21	Dr. Gökçe Hande EKEN	Ankara Şehir SUAM	Ektopik Gebelikte 2.Doz Metotreksata İhtiyaç Duyma Kriterlerinin Belirlenmesi	Kabul Edildi.
22	Dr. Ayşe Berna CENGİZ	Ankara Şehir SUAM	Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında serum tweek protein düzeyinin hastalık klinik özellikleri ile korelasyonunun araştırılması	Kabul Edildi.
23	Dr. Didar TEKALİ YAZICI	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	SARS-CoV-2 Enfeksiyonu sonrası görülen postakut pulmoner komplikasyonlar	Kabul Edildi.
24	Dr. Hasan Burak RASTELDİ	Ankara Şehir Hastanesi	Endometrium Kanseri Hastalarında Rectus Abdominus ve Psoas Majör Kası Kalınlığı ile Postoperatif Morbidite ve Mortalite ilişkisi	Kabul Edildi.
25	Dr. Erhan KARA	GTF Acil Tıp AD.Bşk.lığı	Acil serviste kardiyak troponin değeri yüksek saptanan ve hospitalizasyon gerektiren COVID19 olgularının kan basıncı, nabız sayısı, periferik oksijen saturasyonu kaynaklı fizyolojik parametre indeksleri ile klinik seyirleri arasındaki ilişkinin araştırılması	Kabul Edildi.
26	Dr.Tuğçe YULUĞ	GTF Kadın Hst ve Doğ AD.Bşk.lığı	Spontan preterm eylemde ve PPRM olgularında inflamasyon şiddetini gösteren parametrelerin yalancı preterm ve gerçek preterm eylem etkilerini ve latent faz/gerçek faz arasındaki farkları belirlemek	Kabul Edildi.
27	Dr. Sinem DOĞAN	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Üçüncü basamaktaki bir aile hekimliği kliniği poliniklerine başvuran kişilerde sigara bağımlılık derecesi ve beslenme tutumlarının ve uyku kalitesi üzerine etkisi	Kabul Edildi.
28	Dr. Seyyidenur ERDEM	GTF Çocuk Sağ ve Hst AD. Bşk.lığı	Serebral Palsili Çocuk hastalarda helikobakter Piloni sıklığının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
29	Dr. Kardelen İFLAZOĞLU ALTIN	GTF Deri ve Züh. Hst.AD.Bşk.lığı	Penifigus hastalarının demografik, klinik, laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
30	Dr. Serhat KARABOĞA	Ankara Şehir SUAM	Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi Veri Tabanında Bulunan ve Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencileri tarafından yapılan Kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili tezlerin içerik analizi	Kabul Edildi.
31	Dr. Tuncel UZEL	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Kas invaziv olmayan mesane tümörünün endoskopik tedavisi sonrası uygulanan tek doz intravezikal kemoterapinin mesanede kalış süresi ile mesane içerisinde serbest dolaşan tümör hücrelerinin yıkımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
32	Dr. Vali ALBAYRAK	GTF Aile Hek. AD. Bşk.lığı	Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencilerinin Huzursuz Bacak Sendromu Hakkındaki Bilgi ve Farkındalık Düzeylerinin İncelenmesi	Kabul Edildi.
33	Dr. Melike AK AYAROĞLU	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine etki eden faktörler	Kabul Edildi.

EK 3: Hasta İzlem Formu

AD-SOYAD			TC		
CİNSİYET			YAŞ		
MEDENİ HAL			ÇOCUK		
DOĞUM YERİ			MESLEK		
EĞİTİM DURUMU			BOY		
KİLO			VKİ		
SİGARA			ALERJİ		
EK HASTALIK			AİLEDE BAŞKA ROMATOLOJİK HASTALIK		
AİLEDE FMF ÖYKÜSÜ			AİLEDE DİYALİZ ÖYKÜSÜ		
SEMPATOM YAŞI			TANI YAŞI		
AYDA ATAK SAYISI			3 AYDA ATAK SAYISI		
YILDA ATAK SAYISI			ATAK SÜRESİ		
FMF MUTASYONU			ISSF SKORU		
AMİLOİDOZ			PROTEİNÜRİ		
ATAK SIRASINDAKİ SEMPTOMLARI	KARIN AĞRISI		DÖKÜNTÜ		EKLEM AĞRISI
	ATEŞ		GÖĞÜS AĞRISI		ARTRİT
					DİĞER
ALDIĞI TEDAVİLER	KOLŞİSİN		İL-1		DİĞER
LAB DEĞERLERİ	KREATİNİN		HGB		FİBRİNOJEN
	CRP		SEDİM		UPCR

EK 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

CALIŞMANIN ADI:

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında serum tweak protein düzeyi bakılması

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı vererseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

TWEAK yolağının RA, sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc) ve multiple skleroz (MS) gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde düzenleyici rol oynadığı bilinmekte, bu hastalıkların tanısında ve hastalık aktivitelerinin takibinde, hatta tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, serum tweak protein düzeyi RA ve SSc'da sağlıklılara göre daha yüksek bulunmuştur. RA'da tweak proteininin fibroblastlardan proinflamatuvar sitokin salınımını arttırdığı; serumda, sinoviyumda ve sinoviyal sıvıda normalden yüksek düzeyde olduğu saptanmış ve serum tweak protein düzeyinin hastalık aktivitesini gösteren DAS28 skoru ile orantılı olduğu gösterilmişti. SLE hastalarında da benzer şekilde serum tweak protein düzeyi sağlıklılara göre daha yüksek saptanmış, tweak protein düzeyinin hastalık aktivitesi ve nefrit varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatür taramamızda AAA hastalarında tweak protein düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan net bir çalışma görülememiştir. Bu nedenle yapmayı planladığımız çalışmanın amacı;

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında serum tweek proteini düzeyine bakılarak ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir.

CALIŞMA İŞLEMLERİ:

Gönüllü hastaların poliklinik başvurusu esansında hastalardan çalışma amacıyla kan alınacaktır.

CALIŞMADA YER ALMAMIN YARAR VE RİSKLERİ NELERDİR?

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında serum tweek proteini düzeyine bakılarak ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkiyi değerlendirilecektir.

Çalışmamıza katılan hastalara yönelik herhangi bir risk beklenmemektedir.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

CALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları

Çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAşVURULACAK KİşİLER :

ADI: Ayşe Berna Cengiz

GÖREVİ: İ Hastalıkları Asistan Doktoru

CALIşMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Tel:

İmza:

Tarih

Görüşmeyi yapan hekim

Adı, soyadı: Ayşe Berna Cengiz

Tanık

Adı, soyadı:

Tel:

İmza:

Tarih