



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

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN GEBELERDE  
HASTALIK PROGNOZU İLE GEBELİK PROGNOZU  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Ersin Yürek**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**



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

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN GEBELERDE  
HASTALIK PROGNOZU İLE GEBELİK PROGNOZU  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Ersin Yürek**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. İhsan Ateş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2024**

## TEŞEKKÜR

Tez sürecim ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi paylaşımını ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimleriyle esin kaynağı olan başta değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. İhsan ATEŞ'e ve

Asistanlık eğitimimiz süresince sürekli yanımda olup destek olan ve tezimin hazırlanmasında katkı ve desteklerini eksik etmeyen eş danışmanlarım Doç. Dr.Emra ASFUROĞLU KALKAN'a, Dr. Öğt. Üyesi Oğuzhan ZENGİN'e

Çalışmaktan mutluluk duyduğum, çok keyifli vakit geçirdiğimiz değerli ve özel arkadaşlarım Dr.Selim DEMİR'e, Dr.Büşra YOLCU'ya, Dr.Zühre Tuğçe YENİAY'a, Dr.Gökçe NAS'a

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

Bana her zaman yoldaş olan sevgili dostum İbrahim ARISOY'a

Canım kardeşlerim Selman Yücel YÜREK ve Eray Mert YÜREK'e

Her zaman varlıklarını hissettiren, desteklerini hep yanımda hissettiğimiz bana 2. Anne ve Baba olan Çağlayan GÖZÜ'ye ve Ahmet GÖZÜ'ye,

Bugünlere gelmemde sayısız fedakarlıkları olan hayatım boyunca yaşadığım zorluklarda, güzelliklerde, her anımda yanımda olan ve desteklerini, sevgilerini, dualarını hiçbir zaman esirgemeyen annem Şirvan YÜREK'e, babam Ziver YÜREK'e,

Tüm anlarımda yanımda olmasını istediğim, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren, en büyük şansım canım eşim Helin GÖZÜ YÜREK'e,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ersin Yürek

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) .....	3
2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik .....	4
2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenez .....	5
2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulgular.....	6
2.1.5.1. Ateş: .....	7
2.1.5.2. Peritonit: .....	7
2.1.5.3. Plevrit:.....	7
2.1.5.4. Perikardit: .....	7
2.1.5.5. Artrit:.....	7
2.1.5.6. Miyalji: .....	8
2.1.5.7. Cilt bulguları: .....	8
2.1.5.8. Amiloidoz:.....	9
2.1.5.9. Diğer Bulgular:.....	10
2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Eşlik Eden Hastalıklar .....	11
2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar Bulguları .....	11
2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı .....	12
2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı .....	14
2.1.10. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavi.....	15
2.1.10.1. Kolşisin: .....	15
2.1.10.2. Anti-IL1 tedavileri: .....	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	20
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR .....	44
8. ÖZGEÇMİŞ.....	52
9. EKLER.....	53
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	53
EK-2. AKADEMİK KURUL KARARI.....	57

## KISALTMALAR

<b>AA</b>	: Amyloid associate chain
<b>AAA</b>	: Ailevi Akdeniz Ateşi
<b>ARA</b>	: Akut Romatizmal Ateş
<b>CPP</b>	: Kalsiyum pirofosfat
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DAMP</b>	: Hasarla ilişkili molekül
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FMF</b>	: Familial Mediterranean Fever
<b>HSP</b>	: Henoch Schönlein Purpurası
<b>IL-1Ra</b>	: İnterökin-1 reseptör antagonistinin
<b>IU</b>	: İnter Uterin
<b>IUGR</b>	: İnteruterin Gelişme Geriliği
<b>LYM</b>	: Lenfosit
<b>MEFV</b>	: Mediterranean Fever
<b>MKD</b>	: Mevalonat Kinaz Eksikliği
<b>MSU</b>	: Monosodyum Ürat
<b>NEU</b>	: Nötrofil
<b>NEU/LYM</b>	: Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>NLRP3</b>	: Nod-Benzeri Reseptör Protein 3
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroidal Anti İnflamatuar İlaçlar
<b>PAMP</b>	: Patojenle ilişkili moleküler modeller
<b>PAN</b>	: Poliarteritis Nodosa
<b>PFAPA</b>	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit
<b>PFM</b>	: Uzamış Febril Miyalji
<b>PPROM</b>	: Preterm Prematür Membran Ruptürü
<b>PRAL</b>	: Potansiyel Renal Asit Yükü
<b>PROM</b>	: Erken Membran Ruptürü
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>SAA</b>	: Serum Amiloid A
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematosuz
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör- alfa

**TRAPS** : TNF Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom  
**WBC** : Beyaz Küre



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> MEFV Gen Varyantlarının Sınıflandırılması (17) .....	5
<b>Tablo 2.</b> Etnik Gruplara Göre En Sık Görülen MEFV Gen Mutasyonlar (3) .....	5
<b>Tablo 3.</b> Tel Hashomer Tanı Kriterleri (60) .....	12
<b>Tablo 4.</b> Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Tanı Kriterleri (61).....	13
<b>Tablo 5.</b> Kolsişin Yan Etkileri (68) .....	17
<b>Tablo 6.</b> AAA-Kontrol Grublamasına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması .....	23
<b>Tablo 7.</b> AAA-Kontrol Grublamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması .....	24
<b>Tablo 8.</b> AAA-Kontrol Grublamasına Göre Komplikasyon Durumlarının Karşılaştırılması .....	25
<b>Tablo 9.</b> Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 10.</b> Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 11.</b> Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Komplikasyon Durumlarının Karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 12.</b> Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Kolsişin Dozu Karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 13.</b> Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Gebelik Öncesi Son 1 Yıl Atak Geçirme Durumunun Karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 14.</b> Gebelik Sırasında Aylık Atak Sayısına Göre Gebelik Öncesi Son 1 Yıl Aylık Atak Sayısı Karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 15.</b> Gebelik Sırasında Aylık Atak Sayısına Göre Kolsişin Dozu Karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 16.</b> Gebelik Sırasında Atak Geçiren-Atak Geçirmeyen-Kontrol Grublamasına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 17.</b> Gebelik Sırasında Atak Geçiren-Atak Geçirmeyen-Kontrol Grublamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 18.</b> Fibrinojen Değerlerinin İkili Karşılaştırmaları.....	34

**Tablo 19.** Gebelik Sırasında Atak Geçiren-Atak Geçirmeyen-Kontrol  
Gruplamasına Göre Komplikasyon Durumlarının Karşılaştırılması ..... 34



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erizipel Benzeri Eritem .....	9
--	---



## ÖZET

**Amaç:** Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) serozal ve sinovyal membranların tekrarlayan inflamatuvar ateşli ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. AAA hastalarında gebelik seyri değişkenlik göstermektedir.Bazı hastalar gebelik dönemi boyunca ataksız bir dönem geçirirler.Ancak bazı hastalar ciddi ataklar geçirmektedirler.Ciddi atak yaşayan hastalarda peritonit uterusu erken kasılmaları neden olarak düşüklere yol açabilir.AAA olan gebe hastalarda hastalık şiddetinin gebeliğin prognozu,obstetrik, neonatal komplikasyonlarla ve laboratuvar sonuçlarını nasıl etkileyebileceği ,gebelik öncesi dönemde ve gebelik sırasında atak sıklığı araştırılacaktır.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümlerine 1 Ocak 2021 -31 Mayıs 2023 tarihleri arasında gebelik ile başvuran 18 yaşından büyük Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı bulunan ve ek komorbid hastalığı olmayan sağlıklı gebeler dahil edildi. Çalışmamız tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamızda AAA ve kontrol grubundaki hastaların hasta takip formunda belirtilen verileri karşılaştırmalı olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza toplam 80 AAA tanısı bulunan gebe hasta dahil edildi.18 yaş üstü, ek hastalığı olmayan 80 sağlıklı gebe hasta kontrol grubu olarak alındı.AAA hastası bireylerin %62.5'inde (n=50) C/S doğum var, kontrol grubundaki bireylerin %25.0'inde (n=20) C/S doğum olduğu belirlenmiştir.AAA-Kontrol gruplamasına göre C/S doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.AAA hastası bireylerin fibrinojen ortalaması  $4.77\pm 0.91$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin fibrinojen ortalaması ise  $4.23\pm 0.65$  olduğu belirlendi.AAA ve kontrol grupları arasında fibrinojen değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.AAA-Kontrol gruplamasına göre obstetrik ve neonatal komplikasyon durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre proteinüri varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.Gebelik

sırasında atak geçirme durumuna göre gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ).

**Sonuçlar:** AAA grubunda sezaryan doğum oranı kontrol grubuna göre fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Erken doğum ve abortus oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığın ulaşmadı. Çalışmamızda ve literatürdeki bazı çalışmalarda AAA'nın sezaryen, abortus ve erken doğum oranını arttırdığını söyleyebiliriz. Çalışmamızda AAA ile kontrol grubu arasında crp ve fibrinojen değerlerinin karşılaştırılmasında fibrinojen AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Bunu AAA grubunda kronik inflamatuvar sürecin devam etmesiyle ilişkili olarak düşündük. Çalışmamızda gebelik öncesi atak geçiren hastaların %40'ın gebelik sırasında tam remisyona seyretilmesi, bu fark istatistiksel olarak anlamlılığın ulaştı. AAA olan gebelerde kolşisin kullanımının devam etmesi, kolşisin fetüs ve gebe üzerinde komplikasyon ve kromozomal anomali riskini arttırmadığını söyleyebiliriz. Hastalığın gebelerde çoğunlukla remisyonda olması ve yakın gebelik takibi ve düzenli kolşisin kullanımıyla olumsuz gebelik sonuçlarının azalacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, Gebelik, Sezaryen, Erken Doğum, Olumsuz Gebelik Sonuçları

## ABSTRACT

**Objective:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is characterized by recurrent inflammatory febrile attacks affecting serosal and synovial membranes. The course of FMF during pregnancy varies among patients. Some patients experience attack-free periods throughout pregnancy, while others suffer from severe attacks. Severe attacks in pregnant individuals with FMF can lead to peritonitis and early contractions in the uterus, resulting in miscarriages. This study aims to investigate how the severity of the disease in pregnant individuals with FMF may affect the prognosis of pregnancy, obstetric and neonatal complications, and laboratory results, as well as the frequency of attacks during the pre-pregnancy period and throughout pregnancy.

**Materials and Methods:** Our study included healthy pregnant individuals aged 18 years and older diagnosed with Familial Mediterranean Fever who presented with pregnancy to the Departments of Internal Medicine and Obstetrics and Gynecology at Ankara Bilkent City Hospital between January 1, 2021, and May 31, 2023, and who did not have any additional comorbidities. Our study is a single-center retrospective observational study. The comparative analysis of the data specified in the patient follow-up form of FMF and control group patients was conducted.

**Results:** A total of 80 pregnant patients diagnosed with FMF were included in our study. 80 healthy pregnant patients aged 18 and older with no additional diseases were included as the control group. Cesarean section (C/S) delivery was observed in 62.5% (n=50) of individuals with FMF, while 25.0% (n=20) of individuals in the control group had C/S delivery. A statistically significant difference was detected in terms of C/S delivery between the FMF and control groups. The mean fibrinogen level was  $4.77 \pm 0.91$  in individuals with FMF and  $4.23 \pm 0.65$  in individuals in the control group. A statistically significant difference was found in fibrinogen levels between the FMF and control groups. No statistically significant difference was found in terms of obstetric and neonatal complications between the FMF and control groups ( $p > 0.05$ ). A statistically significant difference was found in the presence of proteinuria according to the occurrence of attacks during pregnancy. A statistically significant difference was

found in the occurrence of attacks in the last 1 year before pregnancy according to the occurrence of attacks during pregnancy ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The rate of cesarean section delivery was higher in the FMF group compared to the control group, and this difference was statistically significant. The rate of preterm delivery and abortion was higher in the FMF group compared to the control group, but this difference did not reach statistical significance. We can say that in our study and in some studies in the literature, FMF may increase the rates of cesarean section, abortion, and preterm delivery. In our study, in the comparison of CRP and fibrinogen values between the FMF and control groups, fibrinogen was found to be significantly higher in the FMF group. We attributed this to the continuation of the chronic inflammatory process in the FMF group. In our study, 40% of patients who had attacks before pregnancy experienced complete remission during pregnancy, and this difference reached statistical significance. We can say that the continued use of colchicine in pregnant individuals with FMF does not increase the risk of complications and chromosomal anomalies in the fetus and the pregnant woman. We believe that the majority of cases of FMF in pregnant individuals being in remission and close pregnancy monitoring, as well as regular colchicine use, will decrease adverse pregnancy outcomes.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever, Pregnancy, Cesarean Section, Premature Birth, Adverse Pregnancy Outcomes

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tekrarlayan ateş,serozit(örn. peritonit, plörit, sinovit) semptomları ile karakterize bir otoinflamatuvar hastalıktır(1,2).Atakların sıklığı haftada 1 ile yılda birkaç kez arasında değişiklik gösterir(3). Ataklar sıklıkla 6 ile 72 saat arası sürer ve kendiliğinden gerileme eğilimindedir. AAA pirin proteinini kodlayan MEFV gen (16. kromozomun kısa kolunda yer alır) mutasyonu ile ilişkilidir(4).Hastalık otozomal resesif kalıtımla geçer ve özellikle belirli toplumlarda sık görülür. Yahudiler, Ermeniler ve Arapların yanı sıra Türkler hastalıktan en çok etkilenen etnik gruplardır(5). Ataklar genellikle önceden tahmin edilemez, ancak bazı hastalar atakları fiziksel efor, duygusal stres veya menstrüasyon dönemleriyle ilişkilendirir(6). Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen hastalar, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan amiloidoz riskiyle karşı karşıyadır(7).AAA ‘nin en önemli komplikasyonlarından biri esas olarak böbrekleri etkileyen ancak diğer organlarında tutabilen serum amiloid A(SAA) amiloidozunun gelişmesidir(1). AAA hastalığının kesin tanısı için spesifik bir muayene bulgusu, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri yoktur. Multidisipliner bir yaklaşım ile tanı konulur. Klinik bulgular, soygeçmiş-aile öyküsü, laboratuvar testleri (biyokimya, tam kan, genetik , idrar analizi), tedaviye yanıt tanıda yardımcı olan faktörler olup tanı koymayı kolaylaştırma amaçlı tanı kriterleri geliştirilmiştir bunlardan en sık kullanılanı Tel Hashomer Tanı Kriterleri’dir(8).

Ailevi Akdeniz Ateşi ‘nin tedavisinde kolsişin kullanılmaktadır.kolsişin günlük dozu çoğu hastada remisyona veya atakların sıklığında ,süresinde ve şiddetinde azalmaya neden olur(5).Uygun dozda atakları iyileştirmede yeterli olmasa bile amiloidozu önler(9,10).AAA’de tedavide ana hedefler;akut atakların tedavisi,atak sıklığının önlenmesi,subklinik belirtilerin baskılanması,amiloidoz gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi şeklindedir(11).AAA ‘nin yoğun olduğu ülkelerde tedaviye yanıtızlık ve ciddi hastalık oranı yüksektir.Kolsişine dirençli oldularında talidomid,interferon,anti tümör nekroz faktör(anti-TNF) ve anakinra gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır(12).

AAA 'nın serozal ve sinovyal membranların tekrarlayan inflamatuvar ateşli ataklarıyla karakterize bir hastalık olması nedeniyle,kronik tekrarlayan serözal inflamasyonun amiloidozun yanı sıra peritoneal yapışıklıklara bağlı kadın infertilitesi gibi sonuçları bulunmaktadır.AAA hastalarında gebelik seyri değişkenlik göstermektedir.Bazı hastalar gebelik dönemi boyunca ataksız bir dönem geçirirler.Ancak bazı hastalar ciddi ataklar geçirmektedirler.Ciddi atak yaşayan hastalarda peritonit uterusu erken kasılmalara neden olarak düşüklere yol açabilir(13).AAA olan hastalarda gebeliğin remisyona ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür(3).Ancak AAA'nın sadece belli etnik gruplarda görülmesi nedeniyle AAA'ı olan hastalarda gebelik sonuçlarını araştıran yeterince çalışma yoktur.AAA olan gebe hastalarda hastalık şiddetinin gebeliğin prognozu ve laboratuvar sonuçlarını nasıl etkileyebileceği araştırılacaktır. AAA'lı gebelerde obstetrik komplikasyonlardan erken membran rüptürü (PROM) ,sezaryen doğum oranları, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, gestasyonel diyabet, preeklampsi oranlarının normal sağlıklı gebelerle karşılaştırılması planlanmıştır.

Bu çalışmada Ailevi Akdeniz Ateşi'nin gebeliğin hastalık prognozu üzerinde nasıl etki edebileceğini araştırmayı planlıyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

#### 2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanım ve Tarihçe

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA); tekrarlayan ateş ve serozit (örn. peritonit, plörit, sinovit) semptomları ile karakterize otozomal resesif bir otoinflamatuvar hastalıktır(1).Hastalık belirli etnik gruplarda sık görülmektedir. Özellikle Türkler,Araplar,Ermeniler ve Yahudiler olmak üzere akdeniz havzasında yaşayan topluluklarda sık görülür(2). Otozomal resesif geçiş gösteren AAA hastalığından MEFV gen (16.kromozomun kısa kolunda yer alır) mutasyonu sorumludur(3).

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş ve karın ağrısı olan bir ergen tanımlamışlardır.1945 yılında Siegal tekrarlayan ateşi olan birkaç vaka bildirmiştir. Bu klinik durumu 'benign paroksizmal peritonit' olarak adlandırmış ve bu tanım AAA 'nın ilk uygun tanımı olarak kabul edilmiştir. 1972 yılında Goldfinger ve arkadaşları tarafından kolsişinin tedavide kullanıldığını göstermesi hastalığın seyrini değiştirmiştir(4). MEFV geninin 1997 yılında tanımlanması ve ardından bu gen tarafından kodlanan pirin/marenostri proteininin gösterilmesi hastalığın moleküler ve genetik temellerinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur(5).

#### 2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji

AAA'i Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde yaygın olup özellikle Türkleri, Ermenileri, Yahudileri ve Arapları etkilemektedir(6).Diğer ülkelerde de AAA vakaları bildirilmiş olsada görülme sıklığı çok nadirdir(1).Türkiye dünyada muhtemelen en fazla AAA hastasının bulunduğu ülkedir. Türkiye'de AAA prevalansı 1-2:1000 olarak bildirilmekle birlikte bölgeler arasında değişiklik göstermektedir(7,8). Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada, AAA hastalarının çoğunluğunun Akdeniz dışı bölgelerden geldiklerini ve bu bölgelerin Orta Karadeniz ile İç ve Doğu Anadolu bölgeleri olduğu gösterilmiştir.Bu bölgelerde akraba evliliğinin daha yaygın olması

sebebiyle hastalığın görülme sıklığıda artmaktadır(9).Türklerden sonra en sık etkilenen etnik gruplardan biride Ermenilerdir.Ermenistanda yapılan bir çalışmada prevalans 1:500 olarak gösterilmiştir(10).Sefarad Yahudilerinde yapılan bir çalışmada prevalans 1:250 ile 1:1000 arasında olduğu tahmin edilmektedir(11).İsrailde yapılan çalışmalarda AAA görülme sıklığının çalışılan etnik gruba(aşkenazi veya Aşkenazi olmayan Yahudiler)göre farklılık gösterdiği ancak ortalama 1:1000 oranında görüldüğü düşünülmektedir(12).Bununla birlikte AAA'nin Kuzey Afrika ülkeleri, İtalya, Yunanistan, İspanya ve Fransa gibi ülkelere de prevalansı yüksektir (13,14).Sahraaltı Afrika ülkeleri, Etiyopya, Yemen, İskandinav ülkeleri, Hindistan gibi Güney Asya ve Tayland gibi Uzak Doğu ülkelerinde hiç vaka bildirilmemiştir (12).

Etnik kökene, bölgelere ve ülkelere göre hastalık şiddeti ve klinik bulgularda farklılıklar görülebilir. Bu farklılıklar MEFV mutasyonundaki farklılıklara, diğer genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır.

### **2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik**

AAA MEFV geninin tanımlanmasından önce otozomal resesif bir hastalık olarak geçmekteydi. MEFV geni 1997 yılında iki farklı konsorsiyum tarafından tanımlanmıştır.MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda(16p 13.3) yer alan 10 ekzondan oluşan bir gen dizisidir(5).Fransız AAA konsorsiyumu tarafından marenostriin veya uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından pyrin olarak adlandırılan 781 amino-asitlik bir proteini kodlar(15).

Kalıtsal otoinflatuar hastalıklar için bir kayıt sistemi olan INFEVERS veritabanına göre bugüne kadar 310'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır,ancak bu varyantların çoğunun önemi açık değildir(16).AAA ile ilişkili mutasyonların çoğu ekzon 2,3,5 ve 10 'da yer almaktadır. Ekzon 10 üzerindeki V726A, M694V, M694I, M680I ve ekzon 2 üzerindeki E148Q olguların %75'inde saptanan en sık 5 mutasyondur(15). AAA'da MEFV gen mutasyonları hastalık etkeni olabilecek, önemi belirsizler ve klinik olarak anlamlı olmayan varyantlar şeklinde sınıflandırılmıştır (17) (Tablo1). Belirli etnik gruplarda MEFV gen mutasyonu farklı sıklıklarda

görülebilmektedir (3) (Tablo 2). Türkiye’de yaygın görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A iken (18) İsrail’de Aşkenazi olmayan Yahudiler için sık görülen mutasyon M694V (19) ve Aşkenazi Yahudileri için ise sık görülen mutasyon E148Q'dur (20), Araplarda ise V726A en sık karşılaşılan mutasyondur (6).

MEFV gen mutasyonuna, mutasyonun heterozigot ya da homozigot bulunmasına bağlı hastaların demografik özellikleri, kolşisin tedavi yanıtı, klinik seyri farklılıklar gösterebilir. En sık görülen mutasyon M694V olup, prevalansı %20 ile 65 arasında değişmektedir. Homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda amiloidoz gelişme riski daha yüksektir, hastalık daha erken yaşta bulgu verir, hastalık şiddetini kontrol altında tutmak için daha yüksek kolşisin dozuna ihtiyaç duyulur(21).

**Tablo 1.** MEFV Gen Varyantlarının Sınıflandırılması (17)

	Patojenik	Önemi Bilinmeyen	Klinik Öneme Sahip Olmayan
Ekzon 2	E167D, T267I	E148Q	R202Q
Ekzon 3		P369S	
Ekzon 5		F479L	
Ekzon 10	M694V, M694I M680I, V726A R761H, A744S I692del	K695R	

**Tablo 2.** Etnik Gruplara Göre En Sık Görülen MEFV Gen Mutasyonlar (3)

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

#### 2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi otoinflamatuvar hastalıklar grubunda yer alan ve en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır(3).AAA otozomal resesif kalıtılan MEFV genindeki pyrin(marenostrin) proteininin kodlar(22). Pyrin; çoğunlukla myeloid kökenli hücrelerin

sitoplazmasında, nötrofillerde, dentritik hücrelerde ve sinovyumdaki fibroblastlarda eksprese edilen 781 amino asitten oluşan bir proteindir(23). Pirin aktivasyonu, kaspaz-1'i aktive eden "pirin inflamazomu" adı verilen bir kompleks oluşturur. Pysin proteini bu etkileşimlerle apoptozun, inflamasyonun ve sitokinlerin düzenlenmesini sağlar. Pirin, kaspaz-1 aktivasyonu için inflamazom oluşumunda adaptör bir protein olan ASC ile etkileşir. Kaspaz-1, proinflamatuvar inaktif öncüllerinden IL-1 $\beta$  ve IL-18'in salınımına neden olur ve gasdermin D (por oluşturan protein) yoluyla piroptoz gerçekleşir(24).

Hücre zarında bulunan eksojen(PAMP) ve endojen(DAMP) patojenleri algılayan reseptörler,inflamazom aktivitesine neden olur ve MEFV mutasyonu olan hastalarda pirin proteini normale göre daha az fosforile edilir,prokaspazı kaspaz'a dönüştürür.Kaspaz molekülü pro IL-1beta ve pro IL-18 i aktif formlarına dönüştürerek inflamasyonu başlatır.AAA hastalarında mustasyon nedeniyle enfeksiyon veya toksin etkisi olmadan inflamazom oluşumuna interlökin-1,İnterlökin-18 gibi mediyatörlerin salınımı sponrası gelişen inflamasyon yanıtı sonucunda AAA kliniği oluşur(24).

### **2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulgular**

Ailesel Akdeniz Ateşi tipik olarak kendi kendini sınırlayan(genellikle 12-72 saat süren) ,kısa süreli inflamaturar ataklarla karakterize ateş ve poliserozit (peritonit, plörit, perikardit), artrit ve ezizipel benzeri döküntü ile karakterize bir hastalıktır. Ataklar arası dönemde semptom yoktur. Ateş ve peritonit atakları en sık hastalık bulgusu olup vakaların %90'ında gözlenir(25).Atakların başlangıç yaşı genellikle çocukluk çağı olup %90 ı 20 yaş öncesinde semptomatik hala gelir(2). Genellikle küçük yaşlardan itibaren hastalarda 6-72 saat süreli ateş atakları ve sistemik inflamasyonla birlikte karın, göğüs ve/veya eklem ağrısı görülebilir. Bu ataklar kendini sınırlayıcı ve kendiliğinden düzelir. Ataksız dönemde hastada herhangi bir semptom olmaması ile karakterizedir. Atakları tetikleyici unsurlar olarak soğuğa maruz kalma, kadınlarda menstrual döngü(26) , stres gibi çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır.

**2.1.5.1. Ateş:** Ateş, AAA'nın tipik bir bulgusudur ve atakların hemen hemen tamamına eşlik eder. Vakaların çoğunda ataklar sırasında ateş 38-40°C'a kadar çıkar, hafif ataklara subfebril ateş (37.5-38°C) eşlik edebilir. Genellikle ateş, eşlik eden serözit semptomlarından daha kısa sürebilir(27). Ateş bazı vakalarda ilk ve tek semptom olabilir ve nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirilebilir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda ataklara ateş eşlik etmeyebilir(28).

**2.1.5.2. Peritonit:** AAA 'da %95 hastada en sık görülen semptom peritonittir (29). Karın ağrısı ve batında hassasiyet lokalize olarak başlayıp daha sonra yaygın hale gelir. Periton inflamasyonu geçici bir ileus tablosuna yol açabilir. Fizik muayenede defans, rebound, bağırsak seslerinde azalma gibi akut batın bulguları sıklıkla mevcuttur. Ayakta batın grafisinde hava-sıvı seviyesi veren subileus görünümü oluşur. Bu bulgular akut batın nedenleriyle karışabilir, istenmeyen cerrahi girişimlere yol açabilir(1). Tekrarlayan peritonit atakları batın içi yapışıklıklar gelişmesine ve bunun sonucunda ileus ve infertiliteye yol açabilir(30).

**2.1.5.3. Plevrit:** Göğüs ağrısı plevral inflamasyona bağlı olarak gelişir. Hastaların %50'sinden azında görülmektedir. Plevral inflamasyonlar inspirasyon ve öksürmekle kötüleşen tek taraflı, derin nefes almakla artan göğüs ağrısı ile karakterizedir (1). Hastanın etkilenen tarafta solunum sesleri azalmıştır ve akciğer grafisinde az miktarda ve geçici plevral efüzyon görülebilir(31).

**2.1.5.4. Perikardit:** Perikardit diğer klinik durumlara göre daha nadir görülen bir semptomdur. Daha nadir görülmesinin sebebi plöritten ayırt edilmesinde güçlük olmasıdır ya da tanıda eksikliklerdir. Çünkü tanıda ekokardiyografi kullanıldığında, perikardiyal tutulumun daha çok olduğu görülmüş(32). Restrosternal göğüs ağrısı, dispne gibi klinik bulgularla karşımıza çıkar. EKG'de yaygın ST elevasyonu, ekoda perikardiyal efüzyon saptanabilir(33).

**2.1.5.5. Artrit:** Karın ağrısı ve ateşin ardından en sık görülen klinik semptomdur. Ateş ve karın ağrısı olmadan tek başına da görülebilir. Artrit genellikle çocukluk çağında gelişir ve görülme sıklığı %20 ile %70 arasında değişmektedir(34). Artrit ataklarına genellikle ateş eşlik eder; monoartiküler özellik gösterirler ve alt

ekstremitelerin büyük eklemlerinde (diz, ayak bileği, kalça gibi) kendilerini gösterirler.Artrit ataklarına sıklıkla döküntü eşlik edebilir(2).Artrit atakları bir hafta içinde düzelme eğilimi göstermektedirler(20). Sinovyal sıvı incelendiğinde nötrofillerin ağırlıklı olduğu ve iltihabi karakterde sıvı birikimi tespit edilir. Bazı durumlarda sinoviyal sıvıdaki lökosit sayıları dramatik olarak artabilir ve bu durum septik artrit ile karıştırılabilir(35). Hastaların %5-10'unda çoğunlukla diz ve kalçayı tutan bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit görülebilmektedir(36).

**2.1.5.6. Miyalji:** Hastalığının seyri sırasında çeşitli kas semptomları ortaya çıkabilmektedir. AAA olanlarda ortaya çıkabilecek miyalji türleri şu şekilde sınıflandırılabilir: (i) çocukluk çağında egzersiz sonrası ortaya çıkabilen kas ağrısı; (ii) fibromiyaljiye bağlı olarak yaygın kas ağrısı; (iii) uzamış ateşli miyalji (PFM); (iv) atağa eşlik eden kas ağrısı; ve (v) kolşisin tedavisine bağlı miyalji ve miyopati.Egzersiz sonrası kan ağrısı sıklıkla alt ekstremitede ortaya çıkar.Egzersiz sonrası miyaljiye ateş veya akut faz yanıtı eşlik etmez, ortalama 2-3 gün sürer, ağır seyredebilir ve genellikle akşamları başları başlama eğilimindedir(37). Kolşisin kullanan hastalarda gelişen miyopatiye bağlı miyaljide proksimal kaslardaki zayıflığın yanı sıra laboratuvar kas enzim düzeylerinde artış, elektromiyografik (EMG) incelemede miyopatik patern görülebilir(38). Uzamış febril miyalji(PFM) sendromu, AAA'nın kolşisin ile önlenemeyen nadir bir komplikasyonudur. PFM, normal kas enzimleri ve EMG'de nonspesifik inflamatuvar değişiklikler ile ilişkili alt ekstremitelerde daha sık görülen, yüksek ateş ve yüksek inflamatuvar parametreleri olan uzun süreli (4 ile 6 hafta) görülen yoğun ve hasarlayıcı bir kas ağrısıdır(39).Genetik çalışmalar M694V homozigot bireylerde PFM nin daha sık görüldüğünü göstermiştir(40).

**2.1.5.7. Cilt bulguları:** AAA'nın en sık cilt tutulumu erizipel benzeri eritem olup vakaların %10-40'ı arasında görülür 41)(Şekil-1). Çoğunlukla alt ekstremitede ayak bileği eklemi veya ayağın dorsumu üzerinde yerleşmiş, bazen ateşle ilişkili olan hassas, kırmızı, sıcak, sertleşmiş lezyonlardır. Histolojik incelemede, vaskülit olmaksızın hafif perivasküler nötrofilik infiltrasyon vardır(42).



**Şekil 1.** Erizipel Benzeri Eritem (41)

**2.1.5.8. Amiloidoz:** Amiloidoz, fibriller proteinlerin çözülmemesi sonucu çeşitli organların hücre dışında birikmesiyle oluşur(43). AAA hastalığının seyrini en önemli şekilde etkileyen faktör, amiloidozun varlığıdır. Amiloidoz, karaciğerde SAA (serum amiloid A) proteininin artmış üretimi ve üç boyutlu yapısının değişimi, başlangıçta böbreklerde ve ardından tüm sistemlerde birikime yol açarak geri dönüşümsüz hastalığa neden olur(44). Renal amiloidozu olan hastalar asemptomatik proteinüriden nefrotik sendroma kadar ilerleyen semptomlarla başvurabilir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Renal AA amiloidoz gelişimi AAA'nın ilk ve tek bulgusu olabilir. Son dönem böbrek yetmezliği proteinüriden 2-13 yıl sonra gelişir. Amiloidoz gelişimi için ana risk faktörleri erkek cinsiyet, artrit, M694V homozigotluğu ve ailede amiloidoz öyküsüdür(43). AAA ilişkili amiloidoz Türklerde, Ermenilerde, Kuzey Afrikalı Yahudilerde daha yaygınken Araplarda, Aşkenazi ve Iraklı Yahudilerde daha az görülmektedir(44).

Kolşisin tedavisinin sık kullanımı nedeniyle AAA hastalarının sadece az bir kısmında amiloidoz oluşur. Eğer tekrarlayan proteinüri gelişirse, kolşisin dozu günlük 2 mg'a çıkarılmalı ve histolojik teşhis için rektal (daha kolay elde edilebilir ve klinik semptomlardan önce tutulumu gösterebilir) veya böbrek biyopsisi gerekebilir(33). Tolere edilebilen maksimum doz kolşisine rağmen proteinürinin gerilemeyip devam etmesi ya da inflamatuvar parametrelerin (özellikle CRP ve SAA) yüksek seyretmesi durumunda tedaviye biyolojik ajanlar mutlaka eklenmelidir(45).

### 2.1.5.9. Diğer Bulgular:

- **Skrotal tutulum:** Skrotal tutulum AAA hastalarında genellikle puberte öncesi genç erkek çocuklarında görülür. Ayırıcı tanıda mutlaka orşit, testis torsiyonu yer almalıdır.AAA'nın nadir tutulumlarından olup tek taraflı, ağrılı, ödemli skrotum ile karakterizedir. Peritonun uzanımı olan tunika vajinalis inflamasyonuna bağlı görülür, cerrahi girişim gerektirmediği için testiküler torsiyondan ayrımının yapılması oldukça önemlidir(46).

- **Aseptik Menenjit:** Kendi kendini sınırlayan ateş, baş ağrısı ve ense sertliği belirtileri ile seyreden aseptik menenjit vakaları bildirilsede AAA'nın klinik bulguları arasında tartışmalı bir yere sahiptir.

- **Gebelik ve Fertilité:**AAA daha çok doğurganlık çağındaki erişkinleri etkilediği için gebelik ve fertilité konusundada çalışmalar yapılmıştır.AAA peritonite yol açabilmesinden ve ateşin rahim kasılmalarına yol açarak düşük veya erken doğum gibi istenmeyen komplikasyonlara yol açabilmektedir(47,48). Diğer bir bir durum ise AAA'nın altın standart tedavisi olan kolşisin'in olası teratojenik etkisidir.

AAA hastalarında gebelik seyri değişkendir. Bazı araştırmacılara göre hamilelik sırasında atakların görülme sıklığı artıyor; bazılarına göre ise gebelikte atak sıklığı azalmaktadır(49,50).Bu nedenle Hamilelik döneminde hastalığın seyrine bakıldığında bu konuda kesin bir açıklama yapmak mümkün değildir.Yapılan çalışmalara göre kolşisin tedavisi öncesi düşük görülme oranı daha yüksekti(51).

AAA'nın erkek fertilitésine etkisi konusunda bilgiler sınırlı olmakla beraber AAA'nın, amiloidozun ve kolşisin kullanımının kadın ve erkek fertilitésini etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli kolşisin kullanımının nadir bir yan etkisi olarak AAA'lı erkek hastalarda oligospermi/azospermi görülebilmektedir. Ancak kolşisin kullanmayan ya da kullanan amiloidozlu AAA hastalarında da azospermi olduğu görülmüştür. Bu bulgulara bakıldığında renal ve/veya diğer organ amiloidozu olan AAA'lı genç hastalarda başlangıçta spermiyogram yapılması önerilip

ve ilerleyen zamanlarda azospermi geliştirmeleri halinde sperm kriyoprezervasyon yaptırmaları konusunda bilgilendirme yapılmalıdır(52).

### **2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Eşlik Eden Hastalıklar**

Yapılan çalışmalarda poliarteritis nodosa (PAN) ve Henoch-Schönlein purpura (HSP) gibi vaskülitlerin normal popölasyona göre daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bazı araştırmacılara göre Behçet hastalığı da AAA'da daha sık görölüyor; ancak bu ilişki PAN ve HSP'de olduğu kadar sık değildir(3). PAN ve AAA birlikteliğine ilişkin çeşitli yayınlar bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmada AAA'da PAN görölme sıklığı %0,9 olarak rapor edilmiştir. Normal popölasyonda PAN görölme sıklığının 100.000'de 6 olduğunu varsayarsak bu durumda AAA'da PAN görölme sıklığı artmaktadır(29,53). Her iki hastalığın da karın ağrısı, ateş, kas ağrısı, eklem semptomları ve deri döküntüleri gibi ortak bulguları vardır. AAA'ya eşlik eden PAN ile klasik PAN arasında bazı farklılıklar olduğu bildirilmektedir. Bunlardan biri hastalığın ortaya çıktığı yaştır. Klasik PAN genellikle 40-60 yaşlarında AAA'ya bağlı PAN daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır(53).

Henoch-Schönlein purpurası cilt, böbrekler, eklemler ve gastrointestinal sistemi tutan küçük damarların bir vaskülitidir ve çocukluk çağının en sık görölün vaskülitidir. Çeşitli serilerde AAA'ya HSP'nin eşlik etme sıklığı %2,7-7,2 olarak bildirilmiştir(54). Araştırmacılar klasik HSP ile AAA ilişkili HSP'nin klinik olarak birbirinden farklı olmadığını belirtmişlerdir(54).

### **2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar Bulguları**

AAA'ya özđü herhangi bir laboratuvar testi mevcut değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein, fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz belirteçleri ataklar sırasında sıklıkla artar(55,56). Bu testlerden CRP'nin neredeyse her atakta arttığı ve buna ESR, fibrinojen ve lökosit sayılarında da artışın (vakaların sırasıyla %90, %60 ve %50'si) eşlik ettiği rapor edilmiştir(55). Ancak negatif bir akut faz

proteini olan albüminin ataklar sırasında değişmeden kaldığı ve bunun da atakların kısa sürmesine bağlı olduğu bildirilmektedir(55). Benzer şekilde akut atak döneminde trombosit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir(55).Subklinik dönem olarak adlandırılan epizodlar arası dönemde de akut faz proteinleri yüksek kalabilmektedir. Araştırmacılar bu dönemde vakaların neredeyse yarısında CRP düzeylerinin normalden yüksek olduğunu bildirmişlerdir(55,57). Öte yandan amiloidoz ile ilişkili olduğu düşünülen SAA düzeylerinin ataklar arası dönemde vakaların yaklaşık %30'unda yüksek olduğu bildirilmektedir(56,57).

AAA'lı hastalarda hem atak sırasında hem de atak arası dönemde çeşitli sitokin düzeyleri araştırıldı. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin üretimini uyaran IL-6 düzeylerinin atak sırasında arttığı bildirildi. Ancak subklinik döneme ait veriler tartışmalı olup bazı çalışmalarda yüksek, bazılarında ise normal olduğu rapor edilmiştir(58,59). AAA hastalarında hem atak sırasında hem de atak arası dönemde idrar tahlili yapılmış, atak sırasında geçici hematüri ve proteinüri oluşabileceği bildirilmektedir(55).

### 2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı

AAA hastalığı kesin tanısı için spesifik bir muayene bulgusu, laboratuvar testi ve görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Ailesel Akdeniz ateşi klinik olarak teşhis edilir.AAA tanısı için çeşitli tanı kriterleri oluşturulmuştur. En sık kullanılan kriterlerden biri Tel-Hashomer kriterlerini(60) ve Livneh ve ark.'nın önerdiği tanı setlerini içermektedir(61). Tel-Hashomer'e göre iki veya daha fazla majör veya bir majör artı bir minör bulgu AAA tanısı için yeterliydi (Tablo 2)(60).

**Tablo 3.** Tel Hashomer Tanı Kriterleri (60)

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

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

Sheba Tıp Merkezi kayıtlarındaki hasta verilerine dayanılarak oluşturulan ve daha sonra benimsenen tanı kriterlerinin hem duyarlılığı hem de özgüllüğü %99 olarak rapor edilmiştir(61). Livneh ve arkadaşlarının (61) önerdiği bu tanı ölçütleri, atakları tipik ve eksik olarak tanımlıyor, ayrıca etnik köken ve bazı laboratuvar verileri gibi destekleyici bulguları da içeriyordu. Bu kriterler dizisi çok ayrıntılı olduğundan, aynı çalışma grubu basitleştirilmiş bir versiyonun kullanılmasını önermiştir (Tablo 4) (61).

**Tablo 4.** Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Tanı Kriterleri (61)

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

<sup>a</sup> Bu ataklar; tekrarlayan, ateşin eşlik ettiği (rektal sıcaklığın 38°C ve üzeri) ve kısa süreli (12-72 saat arasında süren) ataklar olarak tanımlanmıştır. <sup>b</sup> İnkomplet ataklar; Birtakım özellikler ile tipik ataklardan farklılık gösteren ağrılı, tekrarlayan ataklardır. Bu özellikler;

1.Ateşin normal ya da 38°C altında seyretmesi

2.Atakların 1 haftadan uzun ya da 6 saatten kısa sürmesi

3.Peritonit bulgusu olmadan akut karın şikayeti

4.Karın ataklarının yaygın değil lokalize olması

5.Belirtilen eklemlerin dışında artrit olması

Kesin tanı: 1 veya daha fazla majör kriter veya

2 veya daha fazla minör kriter veya

1 minör kriter + 5 veya daha fazla destekleyici kriter veya 1 minör kriter + destekleyici kriterlerden ilk 4 kriter

AAA tanısında, hastalığa özgü semptomlarla birlikte genetik testlerin kullanılması yaygındır. MEFV genindeki mutasyonların varlığı, tanı sürecine ışık tutar ve tedavi planlamasını etkileyebilir. Özellikle AAA'nın sık görüldüğü bölgelerde, MEFV geninde iki mutasyonun bulunması hastalık için bir işaret olarak kabul edilir. Ancak, mutasyonların tespit edilmemesi veya tek bir mutasyonun bulunması durumunda bile, semptomların kontrolü için kolşisin tedavisine başlanması önerilir (genellikle 1,5 mg/gün; 6-12 ay süreyle). Tedaviye yanıt verme ve semptomların tekrarlaması, AAA'nın teşhisini doğrulamada önemli bir rol oynar. Bu nedenle, doğru tanı ve etkili tedavi için genetik testlerin ve semptomların düzenli izlenmesinin önemi büyüktür(12,27). Klinik belirtiler olmaksızın MEFV mutasyon analizi yapılabilir. Ancak, tek veya çift mutasyon varlığı tedavi gerekliliği anlamına gelmez.Klinik belirtileri olmayan hastalarda, MEFV genindeki mutasyonlar tedavi endikasyonu oluşturmaz. Ancak, klinik belirtilerini gösteren ve MEFV geninde iki mutasyon pozitif olan vakaların düzenli takibi önemlidir. Bu durumda, semptomlar yakından izlenmeli ve uygun tedavi yöntemleri uygulanmalıdır(27).

### **2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı**

AAA tanısı konulduğunda, benzer semptomlar gösterebilecek diğer hastalıkların dışlanması gereklidir. Bu hastalıklar arasında cerrahi durumlarla ilişkilendirilebilen akut batın, inflamatuvar barsak hastalıkları (örneğin ülseratif kolit veya Crohn hastalığı), akut intermittent porfiriya, rekürren pankreatit, abdominal epilepsi, vaskülitler (örneğin Behçet hastalığı), enfeksiyonlar, maligniteler, akut romatizmal ateş ve periyodik ateş sendromları bulunmaktadır. Dolayısıyla, AAA tanısı konmadan önce, bu hastalıkların belirtileri ve bulguları titizlikle değerlendirilmeli ve dışlanmalıdır. Bu, doğru tanı ve uygun tedavi için kritik bir öneme sahiptir. Daha birçok hastalık ile ayırt edici tanısı yapılması gerektiği gibi periyodik ateş sendromları ile ayırıcı tanısı özellikle önemlidir.Özellikle kriyopirinle ilişkili periyodik ateş sendromlarında (CAPS) görüldüğü gibi düzensiz interlökin 1 (IL-1) üretimine sahip inflamatuvar hastalıklar; tümör nekroz faktörü (TNF) ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve mevalonat kinaz eksikliğinde görüldüğü gibi reaktif oksijen türlerinin üretimi, anormal otofaji ve kinazların aktivasyonu ile sonuçlanan hücre içi stres; IL-1

reseptör antagonisti (DIRA) eksikliğinde ve IL-36 reseptör antagonisti (DITRA) eksikliğinde görüldüğü gibi sitokin sinyalini veya inhibitörlerin fonksiyon kaybını etkileyen kusurlu düzenleyici mekanizmalar; Blau sendromunda görüldüğü gibi gelişmiş NF- $\kappa$ B sinyali; SAVI ve CANDLE'da interferon (IFN) sinyallemede artış veya adenoazin deaminaz 2 gibi enzimlerin eksikliği yer almaktadır(62).

### 2.1.10. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavi

AAA hastalarının tedavisindeki amaçlar akut atakların tedavisi, epizotların önlenmesi, ataklar arası dönemde subklinik inflamasyonun baskılanması, amiloidoz gelişiminin önlenmesi ve amiloidoz vakalarında ilerlemenin durdurulması şeklindedir. Kolşisin AAA tedavisinde 1970'li yıllardan beri kullanılmaktadır ve halen bu konuda rakipsizdir. Kolşisin akut atakları önlemedeki etkinliği çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (63,64).

**2.1.10.1. Kolşisin:** Günümüzde kolşisin, akut gut alevlenmelerinin tedavisinde, gut alevlenmelerine karşı profilakside ve diğer kristal hastalıkların ve AAA tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın olarak bilinen kullanımlarına ek olarak kolşisin, geniş anti-inflamatuar etkisi nedeniyle çok çeşitli diğer rahatsızlıklarda da potansiyel faydalara sahiptir(65).AAA'da otoinflamatuar bir hastalık olduğundan AAA'da ana tedavi kolşisindir. Antiinflamatuar özelliklerini mikrotübül oluşumunu bozarak sitokin salınımını, fagositozu, hücre migrasyonunu ve kemotaksiyi engelleyerek etki eder(65). Daha yakın zamanlarda, kolşisin, Nod-Benzeri Reseptör Protein 3 (NLRP3) inflamatuvarının hem monosodyum urat (MSU) hem de kalsiyum pirofosfat (CPP) kristalinin indüklediği aktivasyonunu baskıladığı, böylece kaspaz-1 aktivasyonunu ve ardından interlökin 1 $\beta$  and IL 18 salınımını baskıladığı bulunmuştur(65).

Yapılan çalışmalarda kolşisin AAA hastalarının çoğunda atak sıklığını azalttığı, şiddetini azalttığı ve akut atak süresini kısalttığı görülmektedir(66). Ayrıca kolşisin AAA hastalarında renal amiloidozu önleyebilir, durdurabilir ve hatta geri döndürebilir(67). Kolşisin optimal dozu konusunda fikir birliği yoktur. Ancak

yetişkin hastaların en az 1 mg dozda tedavi edilmesi, önceki dozda atakları devam eden hastalarda ilaç dozunun 1,5 mg'a, 2 mg'a çıkarılması önerilir. Ayrıca toplam dozun bir kez verilmesi ve yan etki görülmesi durumunda dozun bölünmesi önerilmektedir. Tek bir dozun bile atlanması birkaç gün içinde akut atağa yol açabileceğinden hastaların ilacı sürekli alması gerekmektedir(68). Çocuklarda yapılan çalışmalarda kolşisin dozu kullanımı ile hastaların üçte ikisinde tam, üçte birinde bölgesel iyileşme sağlandığı, hastaların sadece %5'i kolşisinin tedavisine yanıtızsızlık gözlendiği rapor edilmiştir(69,70). Düzenli ve uygun dozda kolşisin kullanan olgularda amiloidoz komplikasyonunun gelişmediği rapor edilmiştir. Ayrıca amiloidoz gelişen ancak son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyen olgularda hastalığın ilerlemesi 1,5 mg veya daha yüksek dozda kolşisin kullanımıyla proteinüride azalma olduğu rapor edilmiştir(66,71). Amiloidoz vakalarında ve AAA'ya bağlı amiloidoz nedeniyle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme göstermiş olup böbrek nakli yapılan hastalarda, klinik semptomlara bakılmadan hasta tolere ederse 2 mg/gün kolşisin kullanılması önerilir(69). Kolşisine yeterli yanıt vermeyen vakalarda ilk yapılması gereken ilaç uyumunun değerlendirilmesidir. Yapılan çalışmalarda ilaca yanıtızsız olarak sınıflandırılan olguların çoğunluğunun aslında düzenli olarak kolşisin almadığı bildirilmektedir(1). Kolşisin bu hastalığın tedavisindeki en önemli ilaçlardan biridir. AAA ataklarını istenilen düzeye indiremeye bile amiloidoza karşı koruyucu etkisi nedeniyle ilacın kesilmemesi gerekir. AAA belirtileri kontrol altına alınamıyorsa, düşük dozda kolşisine diğer tedaviler eklenir(72). Tolere edilen maksimum dozu almasına rağmen  $\geq 3$  ay süreyle ilaç kullanımına rağmen ayda  $\geq 1$  atak geçirmeye devam eden hastalar, kolşisine yanıt vermeyen veya dirençli olarak kabul edilebilir. Bu hastalarda biyolojik ilaçlar ve tolere edilen maksimum kolşisin dozu önerilmektedir(72).

Kolşisin karaciğerde metabolize olur, safra yolları ve böbrekle atılır. Kolşisinin küçük fakat önemli bir kısmı, hepatic P450 sitokrom CYP3A4 tarafından metabolize edilir veya glomerüler filtrasyon yoluyla doğrudan böbrekler tarafından temizlenir(65). Kolşisin karaciğer enzim düzeylerini artırabilir. böyle bir durumda doz ayarlaması gerekebilir.(22). Ciddi böbrek yetmezliği olan olgularda (GFR<10 mL/dk) oluşabilecek kolşisin toksisitesi nedeniyle kolşisin dozu %50 azaltılmalıdır(69).

Kolşisin klaritromisin, birçok HIV ilacı, kalsiyum kanal blokerleri ve azol antifungalleri de dahil olmak üzere CYP3A4 inhibitörleri veya siklosporin ve ranolazin gibi P-gp inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kolşisin birikimine yol açarak toksisiteye yol açabilir(65).

Kolşisinin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal etkileridir. Terapötik oral kolşisin dozları kramp, karın ağrısı, hiperperistaltizm, ishal ve kusmaya neden olabilir. Kolşisinin daha nadir yan etkileri arasında kemik iliği baskılanması ve en sık böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda görülen nöromiyopati yer alır (**Tablo 5**) (68). Miyopati progresif kas güçsüzlüğü, jeneralize miyalji ve kas enzimlerinde artış ile kendini gösterir. CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanılması ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda miyopati riski artar.

**Tablo 5.** Kolşisin Yan Etkileri (68)

• İshal	• Şiddetli karın ağrısı
• Bulantı	• Kusma
• Trombositopeni	• Lökopeni
• Stomatit	• Alopesi
• Karaciğer hasarı	• Böbrek yetmezliği
• Solunum yetmezliği	• Yorgunluk
• Pıhtılaşma bozukluğu	• Şok
• Nöromiyopati	• Felç

Kolşisine bağlı oligospermi ve azospermi riski hala tartışma konusudur. Muhtemelen, azosperminin sıklığı ilacın kendisinden ziyade altta yatan patolojiden veya testiküler amiloidozun varlığından daha fazla etkilenmektedir(6).

Gebelik süresince kolşisin tedavisinin, önerilen dozlarda kullanıldığında önemli bir teratojenik veya mutajenik risk taşımadığı görülmektedir(73). Obstetrik komplikasyonlar açısından kolşisinin kullanımının düşük, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı veya erken doğumla ilişkili olmadığı gösterilmiştir(74).

**2.1.10.2. Anti-IL1 tedavileri:** IL-1'in AAA patogenezinde önemli bir yere sahip olmasıyla birlikte, IL-1 inhibisyonu diğer tedaviler arasında önemli bir noktaya gelmiştir. Anti-IL-1 tedavisi için üç farklı tip ilaç bulunmaktadır. Bunlar Anakinra, Rilonacept ve Canakinumab'dır.

- **Anakinra:** IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1Ra) insan rekombinant glikosile edilmemiş bir analogudur. Anakinra, IL-1 reseptörlerine bağlanarak IL-1'in etkilerini engeller. Subkutan enjeksiyon olarak günlük uygulanır(75).

Kolşisine dirençli AAA hastalarında serozit ataklarının önlenmesinde anakinranın etkili olduğu düşünülen çalışmalar yapılmıştır(6).Anti-IL1 tedavilerinin etkinliğine ilişkin ilk randomize kontrollü çalışma 2017 yılında gerçekleştirilmiş olup, anakinranın kolşisine dirençli AAA tedavisinde plaseboya kıyasla etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir(76).Çeşitli vaka çalışmaları amiloidozlu hastaların anakinra tedavisi sonrası böbrek fonksiyonlarında iyileşme olduğunu göstermiştir (77,78). Gebelik sırasında anakinra kullanımının güvenli olduğu gösteren çalışmalar olup ,kolşisin dirençli kadınlarda kullanılması önerilmektedir(79,80).

Anakinra kullanımında en önemli yan etkilerden biri enjeksiyon bölgesi reaksiyon gelişmesidir.Genellikle tedavinin başlamasından sonraki 2-3 hafta içinde düzelir(76). Anakinra diğer anti-sitokin tedavilerinde olduğu gibi enfeksiyon riski açısından karşılaştırıldığında,kısa yarı ömründen ve etki süresinden kaynaklanan avantaja sahiptir bu yüzden daha güvenli olduğu düşünülmüştür(81).

- **Rilonacept:** IgG1'in Fc kısmı ile birleştirilmiş tip I IL-1 reseptörünün hücre dışı alanını içerecek şekilde tasarlanmış bir füzyon proteini olarak çalışır. Rilonacept, IL-1'in bağlanmasını ve hücre sel sinyal iletimini engeller, bu da IL-1'in inflamatuvar etkilerini azaltır. Haftada bir enjeksiyonla uygulanır.

İlk randomize plasebo kontrollü çalışma, AAA üzerindeki etkilerini değerlendirmek için rilonacept adlı bir anti-IL-1 ajanıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 12 hasta yer almış ve rilonacept'in AAA ataklarını belirgin şekilde azalttığı

ve güvenlik profili açısından kabul edilebilir olduğu bulunmuştur. İlaçla ilişkilendirilen herhangi bir ciddi yan etki rapor edilmemiştir(82).

- **Kanakinumab:** Kanakinumab, Amerika Birleşik Devletleri'nde kolşisine dirençli AAA'nın tedavisi için FDA onaylı tek anti-sitokin blokeridir(83).Uzun yarılanma ömrü sahiptir ve aylık subkutan olarak uygulanır.

2011'de yayımlanan bir rapor, AAA ve kronik artritli bir hastada, Anakinra, etanersept, düşük doz prednizon ve metotreksat tedavilerinin başarısız olduğu durumda, canakinumab'ın başarılı bir şekilde uygulandığını belirtmiştir (84). Amiloidozla komplike olan AAA hastalarında proteinüride anlamlı bir azalma gözlemlendi (85).

Kolşisine dirençli AAA hastalarında, mevalonat kinaz eksikliği (MKD) ve TRAPS hastaları ile birlikte oluşan bir kohortta plaseboya karşı randomize edildiğinde alevlenmelerin kontrolünde ve önlenmesinde etkili olmuştur. AAA hastaları Kanakinumab (her 4 haftada bir subkutan olarak 150 veya 300 mg) ile tedavi edildiğinde hastalarının %71'inde tam yanıt elde edildi. Tam yanıt alamayan hastaların yıllık ateşli gün sayısı azaldı. Uzatılmış bir doz rejimi (her 8 haftada bir canakinumab) değerlendirildiğinde, kolşisine dirençli AAA hastalarının yaklaşık yarısında alevlenmelerin olmaması sağlandı. Bu çalışmada herhangi bir ölüm, fırsatçı enfeksiyon veya kanser bildirilmemiştir(86).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniklerine gebelik ile başvuran 18 yaşından büyük ailevi akdeniz ateşi tanısı bulunan ve ek komorbid hastalığı olmayan kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamızda 105 hastanın bilgisine ulaşıldı. Bu hastalardan 8 AAA hastasının ek hastalığı olması, 17 AAA hastasının hastanemizde takipsiz olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.Çalışmaya 80 AAA hastası dahil edildi.Kontrol grubuna ek hastalığı olmayan ,sağlıklı,18 yaş üstü 80 gebe alındı.

Çalışmaya dahil edilen gebe hastaların yaşı ,doğum şekli,doğum sayısı ,gebelik öncesi aldığı tedaviler, gebelik sırasında aldığı tedaviler, biyolojik ajan kullanımı, steroid kullanımı, hastalık süresi, atak sayısı, ek hastalık, gebelik öncesi atak sayısı, gebelik süresince atak sayısı, doğum şekli, prezentasyon, toplam doğum, abortus , gebelik sayısı, hemoglobin, platelet, nötrofil, lenfosit, sedim, crp,albümin değerleri incelendi.Hastalar obstetrik komplikasyon açısından erken doğum eylemi ,düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, eklampsi, PROM, PPRM, bebek kilosu, bebek boyu, APGAR 1-5 değerleri , GDM, polihidroamniyoz, oligohidroamniyoz, IUGR, Iu eksitus, Fetal distress, yeni doğan yatışı, makrozomi, ölü doğum açısından incelendi.

Kontrol grubuna alınan ek hastalığı olmayan 80 sağlıklı gebenin hemoglobin, platelet, nötrofil, lenfosit, sedim, crp, albümin değerleri, erken doğum eylemi, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, eklampsi, PROM, PPRM, bebek kilosu, bebek boyu, APGAR 1-5 değerleri, GDM, polihidroamniyoz, oligohidroamniyoz, Iu eksitus, IUGR, fetal distress, yeni doğan yatışı, makrozomi, ölü doğum açısından incelendi.

Çalışmamız Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda değerlendirilmiş olup 19.07.2023 tarihinde E2-23-4274 no'lu kararnamesi ile etik kurul onayı almıştır. Etik kurul onayı ekler kısmında sunulmuştur.

### 3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri kullanıldı.

Gebelik sırasında atak geçirme durumu ve AAA-Kontrol gruplamasına göre yaş, gebelik haftası, apgar 1.dk skoru, apgar 5.dk skoru, crp, Fibrinojen, wbc, hmg, neu/lym, plt, üre değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı. Gebelik sırasında atak geçirme durumu ve AAA-Kontrol gruplamasına göre bebek boy, bebek doğum ağırlığı, HG, Kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında ise Bağımsız Örneklem t testi kullanıldı.

Gebelik sırasında atak geçirme ve AAA-Kontrol gruplamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

Gebelik Sırasında Atak Geçiren-Atak Geçirmeyen-Kontrol gruplamasına göre yaş, gebelik haftası, apgar 1.dk skoru, apgar 5.dk skoru, bebek boy, bebek doğum ağırlığı crp, Fibrinojen, wbc, hmg, neu/lym, plt, üre, kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında gruplarda dengeli dağılım olmadığı için Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

AAA hastası bireylerin yaş ortalaması  $26.69 \pm 4.25$  yıl, kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması  $26.81 \pm 5.43$  yıl olduğu belirlendi. AAA ve kontrol grupları arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $z=0.215$ ,  $p=0.829$ ). AAA hastası bireylerin %15.0'inde ( $n=12$ ) ek hastalık var iken, kontrol grubundaki bireylerin %3.8'inde ( $n=3$ ) ek hastalık vardır. AAA-Kontrol gruplamasına göre ek hastalık dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=5.959$ ,  $p=0.015$ ). AAA-Kontrol gruplamasına göre gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Ayrıca bireylerin tamamında ölüm doğum bulunmamaktadır. AAA hastası bireylerin %62.5'inde ( $n=50$ ) C/S doğum var, kontrol grubundaki bireylerin %25.0'inde ( $n=20$ ) C/S doğum olduğu belirlenmiştir. AAA-Kontrol gruplamasına göre C/S doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=22.857$ ,  $p<0.001$ ). AAA hastası bireylerin bebeklerinin apgar 5.dk skoru ortalaması  $8.86 \pm 0.41$ , kontrol grubundaki bireylerin apgar 5.dk skoru ortalaması  $9.03 \pm 0.42$ 'tür. AAA ve kontrol grupları arasında apgar 5.dk skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $z=2.413$ ,  $p=0.016$ ). AAA ve kontrol grupları arasında gebelik haftası, apgar 1.dk skoru, bebek boy, bebek doğum ağırlığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 6.** AAA-Kontrol Gruplamasına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	AAA (n=80)	Kontrol (n=80)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z; t; $\chi^2$	p
Yaş (yıl)	26.69±4.25 26.0 (19-39)	26.81±5.43 27.0 (18-38)	z=0.215	0.829
<b>Ek Hastalık, n (%)</b>				
Yok	68 (85.0)	77 (96.3)	$\chi^2=5.959$	<b>0.015</b>
Var	12 (15.0)	3 (3.8)		
<b>Gravida, n (%)</b>				
1	34 (42.5)	26 (32.5)	$\chi^2=2.133$	0.344
2-4	44 (55.0)	50 (62.5)		
≥5	2 (2.5)	4 (5.0)		
<b>Parite, n (%)</b>				
0	42 (52.5)	32 (40.0)	$\chi^2=5.367$	0.147
1	28 (35.0)	27 (33.8)		
2	8 (10.0)	17 (21.3)		
≥3	2 (2.5)	4 (5.0)		
<b>Yaşayan Çocuk, n (%)</b>				
0	43 (53.8)	32 (40.0)	$\chi^2=4.820$	0.185
1	26 (32.5)	27 (33.8)		
2	9 (11.2)	17 (21.2)		
≥3	2 (2.5)	4 (5.0)		
<b>Ölü Doğum, n (%)</b>				
0	80 (100.0)	80 (100.0)	-	-
<b>Abortus, n (%)</b>				
0	59 (73.8)	61 (76.2)	$\chi^2=0.177$	0.915
1	16 (20.0)	15 (18.8)		
≥2	5 (6.2)	4 (5.0)		
<b>C/S Doğum, n (%)</b>				
Yok	30 (37.5)	60 (75.0)	$\chi^2=22.857$	<b>&lt;0.001</b>
Var	50 (62.5)	20 (25.0)		
Gebelik Haftası	38.40±1.55 39.0 (34-41)	38.55±1.55 39.0 (34-42)	z=0.372	0.710
Apgar 1.Dk	7.49±0.57 8.0 (6-8)	7.55±0.52 8.0 (7-9)	z=0.455	0.649
Apgar 5.Dk	8.86±0.41 9.0 (8-10)	9.03±0.42 9.0 (8-10)	z=2.413	<b>0.016</b>
Bebek Boy (cm)	49.61±2.06 50.0 (44-54)	50.16±1.69 50.0 (45-56)	t=1.860	0.065
Bebek Doğum Ağırlığı (gram)	3202.96±478.81 3220.0 (2100-4250)	3227.88±345.46 3245.0 (2200-3950)	t=0.377	0.706

$\chi^2$ :Ki kare Testi, z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem t Testi

AAA hastası bireylerin fibrinojen ortalaması  $4.77 \pm 0.91$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin fibrinojen ortalaması ise  $4.23 \pm 0.65$  olduğu belirlendi. AAA ve kontrol grupları arasında fibrinojen değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $z=3.454$ ,  $p=0.001$ ). Ayrıca AAA hastası bireylerin kreatinin ortalaması  $0.45 \pm 0.09$ , kontrol grubunda yer alan bireylerin kreatinin ortalaması  $0.49 \pm 0.10$ 'dur. AAA ve kontrol grupları arasında kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $t=2.477$ ,  $p=0.014$ ).

AAA ve kontrol grupları arasında crp, wbc,neu/lym , hmg, plt, üre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 7.** AAA-Kontrol Gruplamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	AAA (n=80)		Kontrol (n=80)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z; t	p
CRP	11.85±16.61	7.61 (0.0-104.8)	7.40±9.32	4.95 (0.1-68.9)	z=1.760	0.078
Fibrinojen	4.77±0.91	4.57 (3.20-7.35)	4.23±0.65	4.20 (2.80-5.72)	z=3.454	<b>0.001</b>
WBC	10.09±2.09	9.82 (6.53-16.99)	10.64±2.46	10.18 (5.11-16.28)	z=1.493	0.135
NEU/LYM	4.82±2.99	4.41 (1.72-26.83)	4.57±1.98	4.24 (1.85-12.15)	z=0.597	0.550
HG	11.47±1.26	11.80 (8.6-14.1)	11.69±1.21	11.70 (9.0-14.4)	t=1.138	0.257
PLT	244.80±86.48	224.5 (115-602)	255.70±75.77	245.5 (84-492)	z=1.541	0.123
Üre	16.68±4.34	17.0 (9-30)	16.44±4.95	16.0 (7-32)	z=0.526	0.599
Kreatinin	0.45±0.09	0.45 (0.20-0.74)	0.49±0.10	0.47 (0.31-0.89)	t=2.477	<b>0.014</b>

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem t testi

AAA-Kontrol gruplamasına göre komplikasyon durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 8.** AAA-Kontrol Gruplamasına Göre Komplikasyon Durumlarının Karşılaştırılması

	AAA (n=80)	Kontrol (n=80)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	$\chi^2$	p
<b>Proteinüri</b>				
Yok	68 (82.5)	72 (90.0)	$\chi^2=1.897$	0.168
Var	14 (17.5)	8 (10.0)		
<b>Preeklampsi</b>				
Yok	80 (100.0)	80 (100.0)	-	-
<b>GDM</b>				
Yok	79 (98.8)	80 (100.0)	-	0.500*
Var	1 (1.2)	0 (0.0)		
<b>PROM</b>				
Yok	80 (100.0)	80 (100.0)	-	-
<b>PPROM</b>				
Yok	79 (98.8)	79 (98.8)	-	0.999*
Var	1 (1.2)	1 (1.2)		
<b>Erken Doğum</b>				
Yok	72 (90.0)	75 (93.8)	$\chi^2=0.754$	0.385
Var	8 (10.0)	5 (6.2)		
<b>Oligohidroamnios</b>				
Yok	76 (95.0)	76 (95.0)	-	0.999*
Var	4 (5.0)	4 (5.0)		
<b>Polihidroamnios</b>				
Yok	79 (98.8)	79 (98.8)	-	0.999*
Var	1 (1.2)	1 (1.2)		
<b>Yenidoğan Yatışı</b>				
Yok	79 (98.8)	75 (93.8)	-	0.105*
Var	1 (1.2)	5 (6.2)		
<b>IUGR</b>				
Yok	78 (97.5)	79 (98.8)	-	0.500*
Var	2 (2.5)	1 (1.2)		
<b>Fetal Distres</b>				
Yok	78 (97.5)	80 (100.0)	-	0.248*
Var	2 (2.5)	0 (0.0)		
<b>Ölü Doğum</b>				
Yok	80 (100.0)	80 (100.0)	-	-

$\chi^2$ :Ki kare Testi, \*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir

Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin yaş ortalaması  $26.31 \pm 4.17$  yıl, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin yaş ortalaması  $27.11 \pm 4.35$  yıl olduğu belirlendi. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $z=0.918$ ,  $p=0.286$ ). Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %19.0'unda ( $n=8$ ) ek hastalık var iken, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %10.5'inde ( $n=4$ ) ek hastalık vardır. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre ek hastalık dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=1.136$ ,  $p=0.286$ ). Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Ayrıca bireylerin tamamında ölüm doğum bulunmamaktadır. Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %76.2'sinde ( $n=32$ ) C/S doğum var, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %47.4'ünde ( $n=18$ ) C/S doğum olduğu belirlenmiştir. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre C/S doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=7.071$ ,  $p=0.008$ ). Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin gebelik haftası ortalaması  $38.33 \pm 1.54$ , gebelik sırasında atak geçiren bireylerin gebelik haftası ortalaması  $38.47 \pm 1.57$ 'dir. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre bireylerin gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $z=0.341$ ,  $p=0.733$ ). Ayrıca gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre bireylerin bebeklerinin apgar 1.dk skoru, apgar 5.dk skoru, boy, doğum ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo 9.** Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	GEBELİK SIRASINDA ATAK GEÇİRME		Test istatistiği	
	Yok (n=42) Ort±SS Medyan (Min-Max)	Var (n=38) Ort±SS Medyan (Min-Max)	z; t; $\chi^2$	p
Yaş (yıl)	26.31±4.17 26.0 (20-39)	27.11±4.35 26.5 (19-38)	z=0.918	0.359
<b>Ek Hastalık, n (%)</b>				
Yok	34 (81.0)	34 (89.5)	$\chi^2=1.136$	0.286
Var	8 (19.0)	4 (10.5)		
<b>Gravida, n (%)</b>				
1	22 (52.4)	12 (31.6)	$\chi^2=3.606$	0.165
2-4	19 (45.2)	25 (65.8)		
≥5	1 (2.4)	1 (2.6)		
<b>Parite, n (%)</b>				
0	26 (61.9)	16 (42.1)	$\chi^2=3.283$	0.350
1	12 (28.6)	16 (42.1)		
2	3 (7.1)	5 (13.2)		
≥3	1 (2.4)	1 (2.6)		
<b>Yaşayan Çocuk, n (%)</b>				
0	27 (64.3)	16 (42.1)	$\chi^2=4.283$	0.233
1	11 (26.2)	15 (39.5)		
2	3 (7.1)	6 (15.8)		
≥3	1 (2.4)	1 (2.6)		
<b>Ölü Doğum, n (%)</b>				
0	42 (100.0)	38 (100.0)	-	-
<b>Abortus, n (%)</b>				
0	31 (73.8)	28 (73.7)	$\chi^2=0.405$	0.817
1	9 (21.4)	7 (18.4)		
≥2	2 (4.8)	3 (7.9)		
<b>C/S Doğum, n (%)</b>				
Yok	10 (23.8)	20 (52.6)	$\chi^2=7.071$	<b>0.008</b>
Var	32 (76.2)	18 (47.4)		
Gebelik Haftası	38.33±1.54 39.0 (34-40)	38.47±1.57 39.0 (34-41)	z=0.341	0.733
Apgar 1.Dk	7.40±0.59 7.0 (6-8)	7.58±0.55 8.0 (6-8)	z=1.376	0.169
Apgar 5.Dk	8.86±0.47 9.0 (8-10)	8.87±0.34 9.0 (8-9)	z=0.199	0.842
Bebek Boy (cm)	49.73±2.12 50.0 (45-54)	49.47±2.01 50.0 (44-54)	t=0.554	0.581
Bebek Doğum Ağırlığı (gram)	3153.57±505.11 3195.0 (2100-4080)	3257.55±448.27 3245.0 (2380-4250)	t=0.970	0.335

$\chi^2$ :Ki kare Testi, z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem t Testi

Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre bireylerin crp, fibrinojen, wbc,neu/lym , hmg, plt, üre, kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 10.** Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

GEBELİK SIRASINDA ATAK GEÇİRME						
	Yok (n=42)		Var (n=38)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z; t	p
CRP	9.07±9.78	7.0 (0.0-53.0)	14.92±21.55	9.3 (0.1-104.8)	z=1.031	0.302
Fibrinojen	4.64±0.73	4.57 (3.20-6.70)	4.92±1.06	4.59 (3.24-7.35)	z=0.742	0.458
WBC	9.74±1.89	9.41 (6.53-13.60)	10.49±2.26	10.14 (6.98-16.99)	z=1.513	0.130
NEU/LYM	4.37±1.29	4.42 (1.72-8.05)	5.32±4.09	4.38 (1.86-26.83)	z=0.462	0.644
HG	11.46±1.37	11.75 (8.60-14.10)	11.49±1.14	11.80 (9.00-13.70)	t=0.079	0.937
PLT	245.36±67.41	234.0 (128-421)	244.18±104.55	218.0 (115-602)	z=1.002	0.316
Üre	16.10±3.83	16.0 (9-27)	17.32±4.79	17.0 (9-30)	z=1.176	0.239
Kreatinin	0.46±0.09	0.45 (0.30-0.64)	0.45±0.11	0.44 (0.20-0.74)	t=0.581	0.563

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem t testi

Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %7.1'inde (n=3) proteinüri var iken, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %28.9'unda (n=1) proteinüri olduğu belirlenmiştir. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre proteinüri varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=6.570$ ,  $p=0.010$ ). Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre proteinüri varlığı hariç diğer komplikasyon durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 11.** Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Komplikasyon Durumlarının Karşılaştırılması

	GEBELİK SIRASINDA ATAK GEÇİRME			
	Yok (n=42)	Var (n=38)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	$\chi^2$	p
<b>Proteinüri</b>				
Yok	39 (92.9)	27 (71.1)	$\chi^2=6.570$	<b>0.010</b>
Var	3 (7.1)	11 (28.9)		
<b>Preeklampsi</b>				
Yok	42 (100.0)	38 (100.0)	-	-
<b>GDM</b>				
Yok	41 (97.6)	38 (100.0)	-	0.525*
Var	1 (2.4)	0 (0.0)		
<b>PROM</b>				
Yok	42 (100.0)	38 (100.0)	-	-
<b>PPROM</b>				
Yok	41 (97.6)	38 (100.0)	-	0.525*
Var	1 (2.4)	0 (0.0)		
<b>Erken Doğum</b>				
Yok	37 (88.1)	35 (92.1)	-	0.414*
Var	5 (11.9)	3 (7.9)		
<b>Oligohidroamnios</b>				
Yok	38 (90.5)	38 (100.0)	-	0.071*
Var	4 (9.5)	0 (0.0)		
<b>Polihidroamnios</b>				
Yok	42 (100.0)	37 (97.4)	-	0.475*
Var	0 (0.0)	1 (2.6)		
<b>Yenidoğan Yatışı</b>				
Yok	42 (100.0)	37 (97.4)	-	0.475*
Var	0 (0.0)	1 (2.6)		
<b>IUGR</b>				
Yok	40 (95.2)	38 (100.0)	-	0.272*
Var	2 (4.8)	0 (0.0)		
<b>Fetal Distres</b>				
Yok	40 (95.2)	38 (100.0)	-	0.272*
Var	2 (4.8)	0 (0.0)		
<b>Ölü Doğum</b>				
Yok	42 (100.0)	38 (100.0)	-	-

$\chi^2$ :Ki kare Testi, \*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir

Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %10.5'inde (n=4) kolsişin dozu 1x1, %63.2'sinde (n=24) 2x1, %26.3'ünde (n=10) 3x1, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %8.3'ünde (n=3) kolsişin dozu 1x1, %47.2'sinde (n=17) 2x1, %30.6'sında (n=11) 3x1, %13.9'unda (n=5) 4x1 olduğu belirlenmiştir. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre kolsişin dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=8.269$ , p=0.041) (Tablo 4).

**Tablo 12.** Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Kolşisin Dozu Karşılaştırılması

	GEBELİK SIRASINDA ATAK GEÇİRME			
	Yok (n=38)	Var (n=36)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	$\chi^2$	p
<b>Kolşisin Dozu</b>				
1x1	4 (10.5)	3 (8.3)	$\chi^2=8.269$	<b>0.041</b>
2x1	24 (63.2)	17 (47.2)		
3x1	10 (26.3)	11 (30.6)		
4x1	0 (0.0)	5 (13.9)		

$\chi^2$ :Ki kare Testi, bir birey 2x2 kullanmıştır.

Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %42.9'unda (n=18) gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme yok, %57.1'inde (n=24) gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme var, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %5.3'ünde (n=2) gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme yok, %94.7'sinde (n=36) gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme var olduğu belirlenmiştir. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=15.038$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 13.** Gebelik Sırasında Atak Geçirme Durumuna Göre Gebelik Öncesi Son 1 Yıl Atak Geçirme Durumunun Karşılaştırılması

	GEBELİK SIRASINDA ATAK GEÇİRME			
	Yok (n=42)	Var (n=38)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	$\chi^2$	p
<b>Gebelik Öncesi Son 1 Yıl Atak Geçirme</b>				
Yok	18 (42.9)	2 (5.3)	$\chi^2=15.038$	<b>&lt;0.001</b>
Var	24 (57.1)	36 (94.7)		

$\chi^2$ :Ki kare Testi

Gebelik sırasında aylık atak sayısı <1 olan bireylerin %50.0'sinde (n=13) gebelik öncesi son 1 yıl aylık atak sayısı <1, %50.0'sinde (n=13) atak sayısı 1-2, gebelik sırasında aylık atak sayısı 1-2 olan bireylerin %66.7'sinde (n=4) gebelik öncesi son 1 yıl aylık atak sayısı 1-2, %33.3'ünde (n=2) atak sayısı >2, gebelik sırasında aylık atak sayısı >2 olan bireylerin %25.0'inde (n=1) gebelik öncesi son 1 yıl aylık atak sayısı <1, %50.0'sinde (n=2) atak sayısı 1-2, %25.0'inde (n=1) atak sayısı >2 olduğu belirlenmiştir. Gebelik sırasında aylık atak sayısına göre gebelik öncesi son 1 yıl aylık

atak sayısı dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=11.173$ ,  $p=0.009$ ) (Tablo 6).

**Tablo 14.** Gebelik Sırasında Aylık Atak Sayısına Göre Gebelik Öncesi Son 1 Yıl Aylık Atak Sayısı Karşılaştırılması

	GEBELİK SIRASINDA AYLIK ATAK SAYISI			Test istatistiği	
	<1 (n=26)	1-2 (n=6)	>2 (n=4)	$\chi^2$	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Gebelik Öncesi Son 1 Yıl Aylık Atak Sayısı</b>					
<1	13 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	$\chi^2=11.173$	<b>0.009</b>
1-2	13 (50.0)	4 (66.7)	2 (50.0)		
>2	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)		

$\chi^2$ :Ki kare Testi

Gebelik sırasında aylık atak sayısına göre kolsişin dozu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=6.745$ ,  $p=0.257$ ) (Tablo 7).

**Tablo 15.** Gebelik Sırasında Aylık Atak Sayısına Göre Kolsişin Dozu Karşılaştırılması

	GEBELİK SIRASINDA AYLIK ATAK SAYISI			Test istatistiği	
	<1 (n=26)	1-2 (n=6)	>2 (n=4)	$\chi^2$	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Kolsişin Dozu</b>					
1x1	2 (7.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	$\chi^2=6.745$	0.257
2x1	11 (42.3)	2 (33.3)	4 (100.0)		
3x1	10 (38.5)	1 (16.7)	0 (0.0)		
4x1	3 (11.5)	2 (33.3)	0 (0.0)		

$\chi^2$ :Ki kare Testi, bir birey 2x2 kullanmıştır.

Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin yaş ortalaması  $26.31\pm 4.17$  yıl, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin yaş ortalaması  $27.11\pm 4.35$  yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması  $26.81\pm 5.43$  yıl olduğu belirlendi. Gruplara göre bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=0.711$ ,  $p=0.701$ ). Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %19.0'unda (n=8), gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %10.5'inde (n=4), kontrol grubundaki bireylerin %3.8'inde (n=3) ek hastalık vardır. Gruplara göre ek hastalık dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=7.500$ ,  $p=0.024$ ). Gruplara göre gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Gebelik sırasında atak geçirmeyen

bireylerin %76.2'sinde (n=32), gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %47.4'ünde (n=18), kontrol grubundaki bireylerin %25.0'inde (n=20) C/S doğum olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre C/S doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=29.591$ ,  $p<0.001$ ). Gruplara göre bireylerin gebelik haftası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (\* $\chi^2=0.243$ ,  $p=0.886$ ). Ayrıca gruplara göre bireylerin bebeklerinin apgar 1.dk skoru, apgar 5.dk skoru, boy, doğum ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 16.** Gebelik Sırasında Atak Geçiren-Atak Geçirmeyen-Kontrol Gruplamasına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	GRUP			Test istatistiği	
	Gebelik Sırasında Atak Geçirmeyen (n=42)	Gebelik Sırasında Atak Geçiren (n=38)	Kontrol (n=80)	F; $\chi^2$	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
Yaş (yıl)	26.31±4.17 26.0 (20-39)	27.11±4.35 26.5 (19-38)	26.81±5.43 27.0 (18-38)	* $\chi^2=0.711$	0.701
<b>Ek Hastalık, n (%)</b>					
Yok	34 (81.0)	34 (89.5)	77 (96.3)	$\chi^2=7.500$	<b>0.024</b>
Var	8 (19.0)	4 (10.5)	3 (3.8)		
<b>Gravida, n (%)</b>					
1	22 (52.4)	12 (31.6)	26 (32.5)	$\chi^2=5.738$	0.220
2-4	19 (45.2)	25 (65.8)	50 (62.5)		
≥5	1 (2.4)	1 (2.6)	4 (5.0)		
<b>Parite, n (%)</b>					
0	26 (61.9)	16 (42.1)	32 (40.0)	$\chi^2=8.650$	0.194
1	12 (28.6)	16 (42.1)	27 (33.8)		
2	3 (7.1)	5 (13.2)	17 (21.3)		
≥3	1 (2.4)	1 (2.6)	4 (5.0)		
<b>Yaşayan Çocuk, n (%)</b>					
0	27 (64.3)	16 (42.1)	32 (40.0)	$\chi^2=9.102$	0.168
1	11 (26.2)	15 (39.5)	27 (33.8)		
2	3 (7.1)	6 (15.8)	17 (21.2)		
≥3	1 (2.4)	1 (2.6)	4 (5.0)		
<b>Ölü Doğum, n (%)</b>					
0	42 (100.0)	38 (100.0)	80 (100.0)	-	-
<b>Abortus, n (%)</b>					
0	31 (73.8)	28 (73.7)	61 (76.2)	$\chi^2=0.581$	0.965
1	9 (21.4)	7 (18.4)	15 (18.8)		
≥2	2 (4.8)	3 (7.9)	4 (5.0)		
<b>C/S Doğum, n (%)</b>					
Yok	10 (23.8)	20 (52.6)	60 (75.0)	$\chi^2=29.591$	<b>&lt;0.001</b>
Var	32 (76.2)	18 (47.4)	20 (25.0)		
<b>Gebelik Haftası</b>	38.33±1.54 39.0 (34-40)	38.47±1.57 39.0 (34-41)	38.55±1.55 39.0 (34-42)	* $\chi^2=0.243$	0.886
<b>Apgar 1.Dk</b>	7.40±0.59 7.0 (6-8)	7.58±0.55 8.0 (6-8)	7.55±0.52 8.0 (7-9)	* $\chi^2=2.176$	0.337
<b>Apgar 5.Dk</b>	8.86±0.47 9.0 (8-10)	8.87±0.34 9.0 (8-9)	9.03±0.42 9.0 (8-10)	* $\chi^2=5.848$	0.054
<b>Bebek Boy (cm)</b>	49.73±2.12 50.0 (45-54)	49.47±2.01 50.0 (44-54)	50.16±1.69 50.0 (45-56)	* $\chi^2=2.873$	0.238
<b>Bebek Doğum Ağırlığı (gram)</b>	3153.57±505.11 3195.0 (2100-4080)	3257.55±448.27 3245.0 (2380-4250)	3227.88±345.46 3245.0 (2200-3950)	* $\chi^2=0.836$	0.658

$\chi^2$ :Ki kare Testi, \* $\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi

Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin fibrinojen ortalaması  $4.64 \pm 0.73$ , gebelik sırasında atak geçiren bireylerin fibrinojen ortalaması  $4.92 \pm 1.06$ , kontrol grubundaki bireylerin fibrinojen ortalaması  $4.23 \pm 0.65$ 'tür. Gruplara göre bireylerin fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=12.270$ ,  $p=0.002$ ). Gruplara göre bireylerin CRP, WBC, NEU/LYM, HG, PLT, Üre, Kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 17.** Gebelik Sırasında Atak Geçiren-Atak Geçirmeyen-Kontrol Gruplamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	GRUP			Test İstatistiği	
	Gebelik Sırasında Atak Geçirmeyen (n=42)	Gebelik Sırasında Atak Geçiren (n=38)	Kontrol (n=80)	$\chi^2$	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
CRP	9.07±9.78 7.0 (0.0-53.0)	14.92±21.55 9.3 (0.1-104.8)	7.40±9.32 4.95 (0.1-68.9)	$\chi^2=4.046$	0.132
Fibrinojen	4.64±0.73 4.57 (3.20-6.70)	4.92±1.06 4.59 (3.24-7.35)	4.23±0.65 4.20 (2.80-5.72)		
WBC	9.74±1.89 9.41 (6.53-13.60)	10.49±2.26 10.14 (6.98-16.99)	10.64±2.46 10.18 (5.11-16.28)	$\chi^2=4.529$	0.104
NEU/LYM	4.37±1.29 4.42 (1.72-8.05)	5.32±4.09 4.38 (1.86-26.83)	4.57±1.98 4.24 (1.85-12.15)		
HG	11.46±1.37 11.75 (8.60-14.10)	11.49±1.14 11.80 (9.00-13.70)	11.69±1.21 11.70 (9.0-14.4)	$\chi^2=0.752$	0.686
PLT	245.36±67.41 234.0 (128-421)	244.18±104.55 218.0 (115-602)	255.70±75.77 245.5 (84-492)		
Üre	16.10±3.83 16.0 (9-27)	17.32±4.79 17.0 (9-30)	16.44±4.95 16.0 (7-32)	$\chi^2=1.534$	0.464
Kreatinin	0.46±0.09 0.45 (0.30-0.64)	0.45±0.11 0.44 (0.20-0.74)	0.49±0.10 0.47 (0.31-0.89)		

$\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi

Fibrinojen değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmalarda Kontrol—Gebelik Sırasında Atak Geçirmeyen, Kontrol—Gebelik Sırasında Atak Geçiren arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p=0.033$ ,  $p=0.005$ ) (Tablo 13).

**Tablo 18.** Fibrinojen Değerlerinin İkili Karşılaştırmaları

Grup	p
Kontrol—Gebelik Sırasında Atak Geçirmeyen	<b>0.033</b>
Kontrol—Gebelik Sırasında Atak Geçiren	<b>0.005</b>
Gebelik Sırasında Atak Geçirmeyen—Gebelik Sırasında Atak Geçiren	1.000

\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri

Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %7.1'inde (n=3), gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %28.9'unda (n=1), kontrol grubundaki bireylerin %10.0'nunda (n=8) proteinüri olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre proteinüri varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=9.895$ ,  $p=0.007$ ). Gruplara göre proteinüri varlığı hariç diğer komplikasyon durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 19.** Gebelik Sırasında Atak Geçiren-Atak Geçirmeyen-Kontrol Gruplamasına Göre Komplikasyon Durumlarının Karşılaştırılması

	GRUP			Test istatistiği	
	Gebelik Sırasında Atak Geçirmeyen (n=42)	Gebelik Sırasında Atak Geçiren (n=38)	Kontrol (n=80)	$\chi^2$	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Proteinüri</b>					
Yok	39 (92.9)	27 (71.1)	72 (90.0)	$\chi^2=9.895$	<b>0.007</b>
Var	3 (7.1)	11 (28.9)	8 (10.0)		
<b>Preeklampsi</b>					
Yok	42 (100.0)	38 (100.0)	80 (100.0)	-	-
<b>GDM</b>					
Yok	41 (97.6)	38 (100.0)	80 (100.0)	$\chi^2=2.693$	0.260
Var	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)		
<b>PROM</b>					
Yok	42 (100.0)	38 (100.0)	80 (100.0)	-	-
<b>PPROM</b>					
Yok	41 (97.6)	38 (100.0)	79 (98.8)	$\chi^2=1.300$	0.522
Var	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)		
<b>Erken Doğum</b>					
Yok	37 (88.1)	35 (92.1)	75 (93.8)	$\chi^2=1.121$	0.571
Var	5 (11.9)	3 (7.9)	5 (6.2)		
<b>Oligohidroamnios</b>					
Yok	38 (90.5)	38 (100.0)	76 (95.0)	$\chi^2=5.345$	0.069
Var	4 (9.5)	0 (0.0)	4 (5.0)		
<b>Polihidroamnios</b>					
Yok	42 (100.0)	37 (97.4)	79 (98.8)	$\chi^2=1.503$	0.472
Var	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.2)		
<b>Yenidoğan Yatışı</b>					
Yok	42 (100.0)	37 (97.4)	75 (93.8)	$\chi^2=4.518$	0.104
Var	0 (0.0)	1 (2.6)	5 (6.2)		
<b>IUGR</b>					
Yok	40 (95.2)	38 (100.0)	79 (98.8)	$\chi^2=2.970$	0.227
Var	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.2)		
<b>Fetal Distres</b>					
Yok	40 (95.2)	38 (100.0)	80 (100.0)	$\chi^2=5.422$	0.066
Var	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
<b>Ölü Doğum</b>					
Yok	42 (100.0)	38 (100.0)	80 (100.0)	-	-

$\chi^2$ :Ki kare Testi

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza hastanemizde gebelik takibi ve doğum yapan 80 AAA hastası dahil edildi. Kontrol grubunda da ek hastalığı olmayan hastanemizde gebelik takibi ve doğum yapan 80 gebenin takibi restrospektif olarak incelendi. AAA grubu ile kontrol grubu anne yaşı ,gravida,parite ,abortus,gebelik haftası ,bebek boyu ve bebek ağırlığı çalışma ve kontrol grubunda benzerdi.AAA grubunda sezaryan doğum oranı kontrol grubuna göre fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.Erken doğum ve abostus oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı.Danielle Ofir ve arkadaşlarının yaptığı İsrailin Sokara Üniversitesi Tıp merkezinde 1988 ve 2006 yılları arasında 175.572 doğumun incelendiği çalışmada 239 AAA hastasının gebelik sonuçları incelendi.Yapılan çalışmada erken doğum(<37 hafta) ve abortus oranı diğer gebeliklere göre anlamlı olarak daha yüksekti.Sezaryan oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.Ancak sezaryen oranının diğer faktörler nedeniyle AAA hastalarında bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmedi.Erken doğumun AAA gebe hastalarda bir risk faktörü olduğu kabul edildi. (48).Özlem Yaşar ve arkadaşlarının Türkiyede yaptığı 46 AAA hastasının gebelik sonuçlarının retrospektif incelendiği çalışmada da AAA grubunda sezaryen doğum oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada erken doğum oranı kontrol grubuna göre fazla olması ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması çalışmamızla benzer sonuçlar göstermiştir(87).Yuhya Hirahara ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında erken doğum oranı AAA hastalığıyla anlamlı derecede ilişkili olup bizim çalışmamızla uyumlu değildi(88).AAA nın belirli toplumlarda sık görülmesi ve özellikle gebelikle ilgili çalışmaların sıklığının az olması nedeniyle erken doğum,abortus gibi gebelik durumunu etkileyen sonuçlar açısından farklılıklar bulunmaktadır..Türkiyede ulusal sağlık verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada 2018-2023 yılları arasında kaydedilen toplam doğum sayısı 6.161.976'dır. Genel sezaryen oranı %57,55 idi(89).Bizim çalışmamızda AAA grubu arasında sezaryen oranı %62.5 şeklinde tespit edildi. Hem kendi kontrol grubumuzda hemde ülke genelindeki sezaryen oranları göz önüne alındığında AAA'nın sezaryen oranını arttırdığını söyleyebiliriz. Genel olarak bizim çalışmamızda da abortus, erken doğum ve sezaryen oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olması literatürü

desteklemektedir. AAA tekrarlayan serozit ve ateş atakları ile karakterize bir hastalık olduğundan bu ataklar rahimde erken kasımlara neden olup erken doğum ve abortus sayısını arttırabileceği düşünülmüştür(52).

Çalışmaya dahil edilen AAA grubu ile kontrol grubunun preeklampsi, gestasyonel diyabet (GDM), membran rüptürü (PROM), oligohidroamniyos, polihidroamniyos, IUGR gibi obstetrik risk faktörleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Danielle OFİR ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansif bozukluklar, gestasyonel diyabet, PROM, IUGR, polihidramniyos ve oligohidramnios açısından gruplar arasında anlamlı bir fark kaydedilmedi. Ofir ve arkadaşlarının çalışmasında neonatal sonuçlar açısından Apgar 1. Dk ve Apgar 5. Dakika skorlarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(48).Bizim çalışmamızda AAA ve kontrol grubu arasında Apgar 1.dk sonucunda anlamlı bir fark bulunamamış ancak Apgar 5. Dakika sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. E.Ben-Chetrit ve arkadaşlarının Hadassah Üniversitesi Tıp merkezinde AAA merkezinde yapılan çalışmada 2004 ve 2008 yılları arasında AAA ile başvuran AAA dışında ek hastalığı olmayan kadın hastaların bu süre boyunca hastaların hastalık seyri, doğurganlık,çocuk sahibi olma ve gebelik seyirleri incelendi.Çalışmada perinatal ve neonatal sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi(74).D.İskender ve arkadaşlarının Türkiyede yaptığı prospektif vaka-kontrol çalışmasında 2014 ve 2017 yılları arasında 66 AAA tanısı alan gebe hastalar dahil edildi. AAA hastalarının gebelikte AAA atakları nedeniyle daha sık hastaneye yatış gerektirmesine rağmen ne düşük oranı ne de perinatal veya neonatal komplikasyonlar artmadı(90).Ö.Yaşar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ölü doğum, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve IUGR oranları gruplar arasında farklılık göstermedi(87).Çalışmamız obstetrik ve neonatal komplikasyonlar açısından literatür sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur.

A.Keleş ve arkadaşlarının Türkiyede yaptığı AAA olan gebe kadınlarda nötrofil ve lenfosit oranları adlı çalışmada 67 AAA hastasının 1. Trimester ve 3.trimesterdaki nötrofil lenfosit oranlarını kontrol grubuyla karşılaştırmış olup AAA hastaları ile kontrol grubu arasında nötrofil lenfosit oranları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş(91).Bizim çalışmamızda da wbc,hmg,plt,neu/lym oranları 3. trimesterde AAA ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmış olup anlamlı bir farklılık

tespit edilmemiştir. Bazı çalışmalarda neu/lym oranının kronik inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(92). Bizim çalışmamızda hastaların gebelik süresince daha az AAA atağı geçirmesi, obstetrik komplikasyonların az olması var olabilecek nötrofil lenfosit oranlarının potansiyel ilişkisini engellemiş olabilir.

AAA inflamatuvar süreçle seyreden bir hastalık olduğundan akut faz reaktanları özellikle atak esnasında yükselme eğilimindedir. Tanı kriterleri arasında da beyaz küre, crp, esh, fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin geçici yükselmesi bulunmaktadır. Çalışmamızda AAA ile kontrol grubu arasında crp ve fibrinojen değerlerinin karşılaştırılmasında fibrinojen AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Bunu AAA grubunda kronik inflamatuvar sürecin devam etmesiyle ilişkili olarak düşündük. Literatürde neu/lym oranı ve proteinüri dışında crp, fibrinojen, wbc, hg, plt gibi kan değerlerini karşılaştıran çalışma yoktur. Bizim çalışmamız fibrinojen değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasıyla birlikte literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Çalışmamız hastalık prognozunun gebelik prognozunu nasıl etkileyebileceği araştırılması düşünülmüş olup hastalarımızın gebelik süresince atak geçirip geçirmediği sorgulandı. 80 AAA hastasından 42'si gebelik süresince atak geçirmedi, 38'i gebelik süresince en az bir defa atak geçirdi. Atak geçiren ve atak geçirmeyen hastaların yaş, gebelik haftası, gravida, parite, abortus açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda atak geçiren, atak geçirmeyen ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayırıp karşılaştırdık. 3'lü grup sonuçlarında da yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk, ölü doğum, abortus, gebelik haftası açısından benzerdi. Ayrıca gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre bireylerin bebeklerinin apgar 1.dk skoru, apgar 5.dk skoru, boy, doğum ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda 3 grup arasında benzer sonuçlar olup anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. A. Yazıcıoğlu ve arkadaşlarının Haziran 2002 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında Ankara Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Anne-Fetal Ünitesine başvuran 50 AAA'lı hamile kadın üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada gebelik süresince hastalar hiç atak geçirmedi. Perinatal ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı bir farklılık görülmemiş(93). Nabil ve arkadaşlarının 74 gebe AAA hastası ile yaptığı çalışmada

gebelik seyrinin değişken olduğu bazı hastaların hamilelik sırasında ataksız bir dönem geçirdiği, bazı hastaların ise yüksek sıklıkta atak geçirdiği gözlemlenmiş. Neonatal sonuçlar genel popülayondan farklı saptanmamış(50). Bizde literatürdeki sonuçlarla benzer şekilde neonatal sonuçlarda bir farklılık tespit edemedik.

Yapılan bazı çalışmalarda hamilelik döneminde atak sayısının azalabileceği, hatta hastalığın remisyona ilerleyebileceği bildirildi(52,87,93). Bizde çalışmamızda AAA hastalarının gebelik öncesi 1 yıllık dönemde ve gebelik süresince atak sayılarını karşılaştırdık. F.G Yurdakul ve arkadaşlarının Türkiyede yaptığı çok merkezli ulusal ağda yapılan çalışmada 643 kadın AAA hastası dahil edilmiş olup bunların gebelik ve doğum öyküsü, infertilite durumları incelendi. 643 hastadan 401 tanesi gebelik geçirmiş olup gebelik süresince atak geçiren hasta oranı %38 idi. Hastaların yarısından fazlasında (%61,2) atak şiddeti gebelik öncesi döneme benzerdi(94). S.Akar ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada kırk hasta, 73 gebelikte AAA ataklarının sıklığı ve şiddeti hakkında ayrıntılı bilgi verebildi. Yirmi beş hasta (%61) gebelik sırasında tam semptomatik remisyona bildirdi. Yedi hastada ataklar gebelikte birlikte şiddetlendi, altı hastada düzeldi, iki hastada ise aynı şekilde devam etti(95). Çalışmamızda hastaların %47.5 ' i gebelik sırasında en az 1 defa atak geçirdi. Gebelik sırasında atak geçirmeyen hastaların %57.1'inde(n:24) gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme var. Gebelik sırasında atak geçiren hastaların %94.7 'sinde (n=36) gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirdiği tespit edildi. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu yüzden gebelik öncesinde son 1 yılda atak geçiren kişilerin gebelik süresince de ataklarının devam edebileceğinden dolayı yakın takibini önermekteyiz. Literatürde bu konuda az sayıda araştırma olduğundan genel olarak gebeliğin hastalık remisyonu ile seyrettiğini söylemek güç olacaktır. Ancak bizim çalışmamızda gebelik öncesi atak geçiren hastaların %40'ı gebelik sırasında tam remisyona seyretti. Çalışmamız sonuçlarına dayanarak gebeliğin AAA atak sayısını azalttığını söylemek mümkündür.

Gebelik süresince atak geçiren ve geçirmeyen hastaların kan düzeylerinin değerlendirilmesinde crp, fibrinojen, esr, wbc, hmg, neu/lym ve plt değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Çalışma grubunu atak geçiren ,atak

geçirmeyen ve kontrol grubu şeklinde karşılaştırdığımızda crp,esr,wbc,hg,neu/lym ve plt değerleri benzer olup fibrinojen değeri 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı.Gebelik sırasında atak geçiren grupta fibrinojen değeri ortalaması en yüksekti.Bu sonuç hastalık aktivasyonunun fibrinojen değerini yükselttiğini gösterir. AAA ile kontrol grubu arasında fibrinojen değeri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermesine karşın ,AAA grubunda atak geçiren ve geçirmeyenler arasında anlamlı bir farklılık göstermedi.Bu sonuç AAA grubunda kronik inflamasyonun atak geçirmeyen dönemde de devam etmesiyle açıklandı.Savaş G ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebe olmayan AAA ve normal sağlıklı grubun akut faz reaktanlarının karşılaştırılmasında atak geçirilen dönemde crp,esr,fibrinojen,lökosit düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır(96).Ancak bizim çalışmamızda kan değerlerinin atak geçirilen dönemde alınmadığı için bu çalışmayla ilişkilendirilemez.Son trimesterde baktığımız fibrinojen düzeyinin atak geçiren ve geçirmeyen arasındaki farklılığın tespit edilmemesi gebelikte atak sonrasında fibrinojen düzeyinin normal AAA grubuna göre benzer olarak düştüğünü göstermektedir.AAA olan gebe hastalarda fibrinojen düzeylerinin trimester dönemine göre bazal değerlerinin belirlenmesi atak geçiren AAA gebe hastalarda tanı koymada yardımcı olabileceğini ön görmekteyiz,bu alanda geniş çaplı çalışmalar yapılabileceğini önermekteyiz.

AAA amiloidoz birikimi ile en çok renal amiloidozla seyreden bir hastalık olduğundan hastaların spot idrarda proteinüri düzeylerini inceledik. Spot idrarda proteinüri +1 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %7.1'inde (n=3) proteinüri var iken, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %28.9'unda (n=1) proteinüri olduğu belirlenmiştir. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre proteinüri varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=6.570$ ,  $p=0.010$ ).Atak geçiren, atak geçirmeyen ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında proteinüri yine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer gebelik komplikasyonları preeklampsi, GDM, PROM, oligohidroamniyos, polihidroamniyos açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. D. İskender ve arkadaşlarının yaptığı bazal proteinüri düzeyleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki adlı çalışmada AAA hastalarının

gebelik sonuçları genel popülasyonla benzer bulunmuş. AAA hastalarında düşük oranlarında, perinatal ve neonatal komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık görülmemiş. AAA hastalarında anlamlı proteinüri oranı düşük olup yalnızca 5 hastada anlamlı bazal proteinüri saptanmış. Sonuç olarak böbrek fonksiyonları normal olan AAA hastalarında gebelik komplikasyonları görülmemiş, Gebelik süresindeki bazal proteinüri olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmemiş(90). Bizim çalışmamızda da proteinüri olan gebelerde olumsuz perinatal ve neonatal komplikasyonlar açısından fark görülmedi. Ancak proteinüri miktarının D. İskender ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi 24 saatlik proteinüri miktarı ile tespit edilmesi daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Gebe hastalarda kolşisin kullanımı tartışmalı bir konu olup kolşisin plasental geçişi olmasından ve kolşisin embriyonik kromozom anormalliklerini indüklediği konusundaki endişe, bu bileşiğin, tübülün polimerizasyonunu bloke ederek mitotik iğ oluşumuna müdahale ederek mitoz geçiren hücreleri durdurmasından kaynaklanmaktadır(97). Ancak yapılan çalışmalarda kolşisin kullanımının gebelik üzerinde olumsuz sonuçlara neden olmadığını göstermiştir. T. Yü tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, uzun süreli kolşisin (5-20 yıl) kullanan doğurganlık çağındaki gut hastalarını değerlendirdi. Tedavi sırasında hepsi çocuk sahibi oldu ve herhangi bir teratojenisite gözlenmedi(98). Daha sonraki zamanda Rabinovitch ve ark. AAA'lı 116 kadın hastada 225 tam dönem gebelik sonucunu bildirdiler. Bu çalışmada, gebelik sırasında ve gebelik boyunca kolşisin tedavisi gören hastalar, tedavi görmeyen AAA hastalarıyla karşılaştırıldı. Kolşisin tedavi grubunda (131 gebelik) yalnızca iki Down sendromu vakası gözlemlendi; bu tesadüfi bir bulgu olarak değerlendirildi. Ayrıca tedavi gören annelerin çocuklarında uzun süreli (6-10 yıl) takiplerde büyüme ve anormallik gelişmediği ortaya çıktı(99). Ben-Chetrit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolşisin kullanan ve kullanmayan AAA gebe hastaların olduğu çalışmada kolşisin kullanan ve kullanmayan grup arasında olumsuz gebelik sonucu yoktu. Kolşisin tedavisi almayan grupta spontan düşük oranı daha fazlaydı. Bu sonuç tedavi almayan AAA hastalarında peritonit ataklarıyla ilişkilendirildi(74). Bizim çalışmamızda AAA grubunda 74 hasta gebelik süresince kolşisin kullandı, 6 hasta kolşisin kullanmadı. Atak geçiren ve geçirmeyen grubun kolşisin kullanım dozu karşılaştırıldığında atak geçiren grupta

daha yüksek doz kolşisin kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.Bu sonuç kolşisin dozunun atak sayısına ve hastalık şiddetiyle orantılı olarak kullandığını gösterir.Tüm gebelik sonuçlarında fetal anomali ve gebelik komplikasyonları açısından anlamlı bir farklılık görülmedi.Çalışmamız bu yönüyle literatür ile uyumludur.Yapılan çalışmalardan ve kendi çalışmamızdan yaptığımız genel çıkarım, kolşisinin nispeten güvenli bir ilaç olduğu ve kolşisinle tedavi edilen hastalarda fetal kromozomal anormallik riskini artırmadığı yönündedir.Kolşisin tedavisinin durdurulması, ateşli atakların alevlenmesini ve amiloidozun artmasını hızlandırabileceğinden, AAA hastalarında gebelik sırasında ve gebelik boyunca kolşisin tedavisine devam edilmesi önermekteyiz.



## 6. SONUÇ

AAA grubu ile kontrol grubu anne yaşı, gravida, parite, abortus, gebelik haftası, bebek boyu ve bebek ağırlığı çalışma ve kontrol grubunda benzerdi. AAA grubunda sezaryan doğum oranı kontrol grubuna göre fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Erken doğum ve abortus oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Çalışmamızda ve literatürdeki bazı çalışmalarda AAA'nın sezaryen oranını arttırdığını söyleyebiliriz. Genel olarak bizim çalışmamızda da abortus, erken doğum ve sezaryen oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olması literatürü desteklemektedir. AAA tekrarlayan serozit ve ateş atakları ile karakterize bir hastalık olduğundan bu ataklar rahimde erken kasılmalara neden olup erken doğum ve abortus sayısını arttırabileceği düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen AAA grubu ile kontrol grubunun preeklampsi, gestasyonel diyabet (GDM), membran rüptürü (PROM), oligohidroamniyos, polihidroamniyos, IUGR gibi obstetrik risk faktörleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmamız obstetrik ve neonatal komplikasyonlar açısından literatür sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda AAA'nın hamilelik sırasında bazı hastaların ataksız bir dönem geçirdiği, bazı hastaların ise yüksek sıklıkta atak geçirdiği gözlemlenmiş. Çalışmamızda gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre gebelik öncesi son 1 yıl atak geçirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu yüzden gebelik öncesinde atak geçiren hastalarda gebelik boyunca atak açısından dikkatli izlenmesini önermekteyiz. Çalışmamızda gebelik öncesi atak geçiren hastaların %40'ı gebelik sırasında tam remisyona seyretti. Literatürde bu konuda az sayıda araştırma olduğundan çalışmamız gebeliğin hastalık seyri üzerinde olumlu etkisi olduğunu desteklemektedir. Atak geçiren ve atak geçirmeyen hastaların yaş, gebelik haftası, gravida, parite, abortus açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Gebelik sırasında atak geçirmeyen bireylerin %7.1'inde proteinüri var iken, gebelik sırasında atak geçiren bireylerin %28.9'unda proteinüri olduğu belirlenmiştir. Gebelik sırasında atak geçirme durumuna göre proteinüri varlığı açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Atak geçiren hastalarda protenüri açısından yakın takip edilmesini önermekteyiz.

Çalışmamızda AAA grubunda 74 hasta gebelik süresince kolşisin kullandı,6 hasta kolşisin kullanmadı. Tüm gebelik sonuçlarında fetal anomali ve gebelik komplikasyonları açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. Çalışmamız bu yönüyle literatür ile uyumludur. Yapılan çalışmalardan ve kendi çalışmamızdan yaptığımız genel çıkarım, kolşisinin nispeten güvenli bir ilaç olduğu ve kolşisinle tedavi edilen hastalarda fetal kromozomal anormallik riskini artırmadığı yönündedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *The Lancet* [Internet]. 28 Şubat 1998 [a.yer 16 Şubat 2024];351(9103):659-64. Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(97\)09408-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(97)09408-7/abstract)
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* [Internet]. 01 Ağustos 1967 [a.yer 16 Şubat 2024];43(2):227-53. Erişim adresi: [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(67\)90167-2/abstract](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(67)90167-2/abstract)
3. Sari I, Birlık M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 07 Mart 2014 [a.yer 16 Şubat 2024];1(1):21-33. Erişim adresi: <https://eurjrheumatol.org/en/familial-mediterranean-fever-an-updated-review-132668>
4. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 21 Aralık 1972;287(25):1302.
5. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. Eylül 1997;17(1):25-31.
6. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, vd. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci* [Internet]. 31 Mayıs 2023 [a.yer 16 Şubat 2024];24(11):9584. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10253709/>
7. Cobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S27-30.
8. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, vd. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. Aralık 1998;25(12):2445-9.
9. Group TFS. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Ocak 2005 [a.yer 17 Şubat 2024];84(1):1. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2005/01000/familial\\_mediterranean\\_fever\\_\\_fmf\\_\\_in\\_turkey\\_.1.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2005/01000/familial_mediterranean_fever__fmf__in_turkey_.1.aspx)
10. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News*. Mart 2008;(156):105-11.
11. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, vd. Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Temmuz 1998 [a.yer 17 Şubat 2024];77(4):268. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/md-journal/citation/1998/07000/familial\\_mediterranean\\_fever\\_at\\_the\\_millennium.5.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/citation/1998/07000/familial_mediterranean_fever_at_the_millennium.5.aspx)
12. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2009 [a.yer 16 Şubat 2024];61(10):1447-53. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.24458>

13. Belmahi L, Sefiani A, Fouveau C, Feingold J, Delpech M, Grateau G, vd. Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from familial Mediterranean fever. *C R Biol.* Şubat 2006;329(2):71-4.
14. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, vd. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet EJHG.* Ocak 2003;11(1):50-6.
15. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* [Internet]. Temmuz 2001 [a.yer 17 Şubat 2024];9(7):473-83. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/5200658>
16. Ateşli hastalıklar - Tablo halinde liste [İnternet]. [a.yer 19 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>
17. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, vd. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Ekim 2012 [a.yer 19 Şubat 2024];71(10):1599-605. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500529/>
18. Bilge NŞY, Sari İ, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kiliç L, vd. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2019 [a.yer 19 Şubat 2024];49(2):472. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7018361/>
19. Sharkia R, Mahajnah M, Zalan A, Athamna M, Azem A, Badarneh K, vd. Comparative screening of FMF mutations in various communities of the Israeli society. *Eur J Med Genet.* Temmuz 2013;56(7):351-5.
20. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* Mayıs 2005;32(5):859-62.
21. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, vd. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* Kasım 2000;67(5):1136-43.
22. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Médicale* [Internet]. 01 Şubat 2019 [a.yer 16 Şubat 2024];48(1, Part 2):e61-76. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075549821830486X>
23. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, vd. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood.* 15 Şubat 2000;95(4):1451-5.
24. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* Ağustos 2016;17(8):914-21.
25. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):18-22.
26. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Nisan 2001;108(4):403-7.

27. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. Eylül 2000;14(3):477-98.
28. Lee JH, Kim JH, Shim JO, Lee KC, Lee JW, Lee JH, vd. Familial Mediterranean fever presenting as fever of unknown origin in Korea. *Korean J Pediatr*. Kasım 2016;59(Suppl 1):S53-6.
29. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. Ocak 2005;84(1):1-11.
30. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest*. Aralık 2013;43(12):1314-27.
31. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med [İnternet]*. 01 Haziran 2002 [a.yer 05 Mart 2024];23(2):505-11. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523101000028>
32. Ercan Tutar H, Imamoglu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *Circulation*. 08 Şubat 2000;101(5):E71-72.
33. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. Mart 2011;13(3):263-9.
34. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*. Haziran 2001;44(6):1416-9.
35. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. Aralık 1992;22(3):139-50.
36. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil*. Mayıs 1977;16(2):102-6.
37. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, vd. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum [İnternet]*. 01 Aralık 1996 [a.yer 16 Şubat 2024];26(3):612-27. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017296800126>
38. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkoc R, Gul A. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *Ann Pharmacother*. Aralık 2003;37(12):1821-4.
39. *Clin Exp Rheumatol [İnternet]*. [a.yer 06 Mart 2024]. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. Erişim adresi: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3162>
40. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(3):174-6.
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. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Temmuz 2013;27(7):912-5.

42. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, vd. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. Mayıs 2000;42(5 Pt 1):791-5.
43. Takahashi N, Suzuki E, Gejyo F. Reactive Amyloidosis and Familial Mediterranean Fever (FMF). *Intern Med* [Internet]. 2002 [a.yer 06 Mart 2024];41(5):329-30. Erişim adresi: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1992/41/5/41\\_5\\_329/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1992/41/5/41_5_329/_article)
44. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. Nisan 2003;48(4):1149-55.
45. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 03 Kasım 2020;50(SI-2):1591-610.
46. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg*. Haziran 1994;81(6):894-6.
47. Cerquaglia C, Verrecchia E, Fonnesu C, Giovinale G, Marinaro A, de Socio G, vd. Female reproductive dysfunction in familial Mediterranean fever patients with and without colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S101.
48. Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aralık 2008;141(2):115-8.
49. Dotters-Katz S, Kuller J, Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *Obstet Gynecol Surv*. Haziran 2012;67(6):357-64.
50. Nabil H, Zayed A, State O, Badawy A. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. Kasım 2012;32(8):756-9.
51. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol*. Aralık 1987;94(12):1186-91.
52. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* [Internet]. Ekim 2003 [a.yer 16 Şubat 2024];62(10):916-9. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754343/>
53. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Ekim 2011;31(10):1263-74.
54. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calişkan S, Tuzuner N, vd. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. Şubat 1997;24(2):323-7.
55. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçapur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. Ocak 2002;61(1):79-81.
56. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, vd. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatol Oxf Engl*. Haziran 2006;45(6):746-50.

57. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, vd. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-14.
58. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan ZA, Tatyán MV, Khachatryan ZA, Hakobyan GS, vd. Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem*. Temmuz 2008;41(10-11):920-2.
59. Oktem S, Yavuzsen TU, Sengül B, Akhunlar H, Akar S, Tunca M. Levels of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S34-36.
60. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2):92-7.
61. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, vd. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. Ekim 1997;40(10):1879-85.
62. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [İnternet]. 01 Ağustos 2017 [a.yer 14 Mart 2024];31(4):596-609. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694217301006>
63. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* [İnternet]. 31 Ekim 1974 [a.yer 15 Mart 2024];291(18):934-7. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197410312911804>
64. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. Aralık 1974;81(6):792-4.
65. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* [İnternet]. 01 Ocak 2018 [a.yer 15 Mart 2024];57(suppl\_1):i4-11. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex453>
66. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 17 Nisan 1986;314(16):1001-5.
67. Simşek B, İşlek I, Simşek T, Küçüködük S, Cengiz K. Regression of nephrotic syndrome due to amyloidosis secondary to familial mediterranean fever following colchicine treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Şubat 2000;15(2):281-2.
68. *Clin Exp Rheumatol* [İnternet]. [a.yer 15 Mart 2024]. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: an update review. Erişim adresi: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=5081>
69. Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr*. Haziran 1989;148(7):636-41.
70. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. Ağustos 1991;34(8):973-7.
71. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum*. Aralık 1994;37(12):1804-11.

72. 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.
73. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, vd. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol*. Ağustos 2010;203(2):144.e1-6.
74. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res*. Şubat 2010;62(2):143-8.
75. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biol Targets Ther* [İnternet]. 04 Nisan 2016 [a.yer 17 Mart 2024];10:75-80. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831592/>
76. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. *Rheumatol Oxf Engl*. 14 Mayıs 2021;60(5):2327-32.
77. Alpay N, Sumnu A, Çalışkan Y, Yazıcı H, Türkmen A, Gül A. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Ekim 2012;32(10):3277-9.
78. Sevillano ÁM, Hernandez E, Gonzalez E, Mateo I, Gutierrez E, Morales E, vd. Anakinra induces complete remission of nephrotic syndrome in a patient with familial mediterranean fever and amyloidosis. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2016;36(1):63-6.
79. Venhoff N, Voll RE, Glaser C, Thiel J. [IL-1-blockade with Anakinra during pregnancy : Retrospective analysis of efficacy and safety in female patients with familial Mediterranean fever]. *Z Rheumatol*. Mart 2018;77(2):127-34.
80. İlgen U, Küçükşahin O. Anakinra use during pregnancy: Report of a case with Familial Mediterranean Fever and infertility. *Eur J Rheumatol*. Mart 2017;4(1):66-7.
81. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1157.
82. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, vd. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 16 Ekim 2012;157(8):533-41.
83. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*. 15 Ekim 2019;14(1):224.
84. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis*. Temmuz 2011;70(7):1347-8.
85. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, vd. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean Fever. *Inflammation*. Şubat 2015;38(1):27-31.

86. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, vd. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 17 Mayıs 2018;378(20):1908-19.
87. Yasar O, Iskender C, Kaymak O, Taflan Yaman S, Uygur D, Danisman N. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med* [İnternet]. 01 Mayıs 2014 [a.yer 01 Nisan 2024];27(7):733-6. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.837446>
88. Hirahara Y, Yamaguchi M, Takase-Minegishi K, Kirino Y, Aoki S, Hirahara L, vd. Pregnancy outcomes in patients with familial Mediterranean fever: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* [İnternet]. 01 Şubat 2024 [a.yer 01 Nisan 2024];63(2):277-84. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead417>
89. Ulgu MM, Birinci S, Altun Ensari T, Gözükara MG. Cesarean section rates in Turkey 2018-2023: Overview of national data by using Robson ten group classification system. *Turk J Obstet Gynecol*. 04 Eylül 2023;20(3):191-8.
90. Iskender D, Kara O, Ozturk Kaymak A, Daglar HK, Kirbas A, Iskender CT, vd. Association between basal proteinuria levels and pregnancy outcomes in familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol* [İnternet]. 16 Kasım 2020 [a.yer 03 Nisan 2024];40(8):1102-5. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443615.2019.1700944>
91. Keles A, Iskender D, Celik OY, Dagdeviren G, Iskender C, Caglar AT, vd. Neutrophil-to-lymphocyte ratios in pregnant women with familial mediterranean fever. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(4):251-5.
92. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 26 Ocak 2012;5(1):2.
93. Yazicioğlu A, Turgal M, Yücel ÖS, Özyüncü Ö, Beksaç MS. Pregnancy Outcome in Women With Familial Mediterranean Fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases With a 10-Year Experience. *Arch Rheumatol* [İnternet]. 2014 [a.yer 18 Nisan 2024];29(2):094-8. Erişim adresi: <https://www.tjr.org.tr/full-text/567>
94. Yurdakul FG, Bodur H, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, Sargın B, vd. Familial Mediterranean fever: perspective on female fertility and disease course in pregnancy from a multicenter nationwide network. *Rheumatol Int* [İnternet]. 02 Eylül 2023 [a.yer 19 Nisan 2024]; Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05436-w>
95. Akar S, Soyuturk M, Onen F, Tunca M. The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int* [İnternet]. 01 Mayıs 2006 [a.yer 19 Nisan 2024];26(7):676-9. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0041-z>
96. Guzel S, Andican G, Seven A, Aslan M, Bolayirli M, Guzel EC, vd. Acute phase response and oxidative stress status in familial Mediterranean fever (FMF). *Mod Rheumatol*. Haziran 2012;22(3):431-7.

97. Fitzgerald PH, Brehaut LA. Depression of DNA synthesis and mitotic index by colchicine in cultured human lymphocytes. *Exp Cell Res.* Ocak 1970;59(1):27-31.
98. Yü T. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout--a reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum.* Kasım 1982;12(2):256-64.
99. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 1992 [a.yer 18 Nisan 2024];28(3-4):245-6. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00805.x>



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### A. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Ersin YÜREK  
Akademik unvan/pozisyon : Dr / Asistan Doktor  
Görev yeri : Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları  
Kliniği  
Telefon numarası :  
E-posta adresi :

### B. Eğitim Bilgileri

Yıl	Bölüm	Kurum
2012-2018	Tıp Fakültesi	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
2020-Halen	İç Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

### C. İş Tecrübesine Ait Bilgiler

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2018-2020	Mardin İl Sağlık Müdürlüğü	Pratisyen Hekim
2020-Halen	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	Asistan Doktor

## 9. EKLER

### EK 1. ETİK KURUL ONAYI



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

Sayı : E.Kurul –E2-23-4274 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. İhsan ATEŞ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Gebelerde Hastalık Prognozu İle Gebelik Prognozu Arasındaki İlişki” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

19/07/2023

Prot. Dr. Fuat Emre CANPOLAI  
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

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

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

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Gebelerde Hastalık Prognuzu İle Gebelik Prognuzu Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	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

<b>İN TEZİ/BASVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İhsan ATEŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları 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	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: <b>Retrospektif Çalışma</b> (Dr. Ersin YÜREK'in tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

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

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Gebelerde Hastalık Prognozu İle Gebelik Prognozu Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-4274		Tarih: 19/07/2023	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmancının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

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

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Olan Gebelerde Hastalık Prognuzu İle Gebelik Prognuzu Arasındaki İlişki
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
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü )	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KÜTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		

\*:Toplantıda Bulunma

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

## EK-2. AKADEMİK KURUL KARARI

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.11.2023-306005



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100-306005  
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme  
Akademik Kurulu Kararları

30.11.2023

### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 27.11.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 48 (kırk sekiz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Dekan

Ek:Kurul Kararları

Dağıtım:  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı Başkanlığına  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına  
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına  
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA BİLİMLERİ ŞEHİR HASTANESİ  
ANKARA BİLİMLERİ ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ  
30/11/2023, 18:47:10 - E-72300690-000-230568064



230568064

ANKARA BİLİMLERİ ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BSDKPLVM1E\* Pin Kodu : 93082  
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618  
Etilik/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: Levent YILDIRIM  
Unvan: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

18	Dr A.Gazi ACAR	GTF Radyoloji AD.Bşk.İği	Abdominal Kanseri Olgularda Sarkopeninin BT ile Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
19	Dr.Seray TEZCAN UMUL	GTF Hava ve Uzay Hek AD.Bşk.İği	Kabin memurlarında sosyal görünüş kaybı ve yeme bozuklukları ilişkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
20	Dr. Merve ATALAY	Ankara Şehir SUAM	"Kastrasyona Dirençli Metastatik Prostat Kansrinde Ga-68 PSMA PET/BT Tekstür Özelliklerinin LU-177 PSMA tedavisi uygulanan hastalarda tedavi yanıtı ve sağkalım ile ilişkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
21	Dr. Gülsüm BAYAR	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadınların meme kanseri tarama davranışlarının Sağlık inanç modeli ölçeği ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
22	Dr.Ceren Bilgin BORA	Tıbbi Patoloji AD.Bşk.İği	Serviksın skuamöz hücrel lezyonlarında immünohistokimyasal olarak CK7, p16, p53 ve Ki-67 ekspresyonu ve prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği	Kabul Edildi.
23	Dr. Merve TIRIS	GTF Çocuk Sağ ve Hst AD Bşk.İği	Hiperandrojenizmi olan hastalarda vücut kompozisyonlarının ve antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
24	Dr. Merve TEPECİK	Ankara Şehir SUAM	Nonobstrüktif Azospermi ve Şiddetli Oligospermi Hastalarının Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) Siklusları Sonuçlarının Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
25	Dr. Merve BOZDOĞAN'	Ankara Şehir SUAM	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran 18-40 Yaş Arası Hastaların Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile Hipertansiyondan Korunma Tutumları Arasındaki İlişki	Kabul Edildi.
26	Dr. Hüseyin Efe AKALIN	Ankara Şehir SUAM	Gebelerde 16.Haftada Bakılan TiyoI-Disülfid Düzeyinin Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Bir Erken Tanı Yöntemi Olarak Değerinin Araştırılması'	Kabul Edildi.
27	Dr. Ersin YÜREK	Ankara Şehir SUAM	Ailevi Akdeniz Ateşi olan gebelerde hastalık prognozu ile gebelik prognozu arasındaki ilişki	
28	Dr. Merve YILMAZ YEŞİLALAN	GTF Çocuk Sağ ve Hst AD Bşk.İği	Anne sütünün saklama koşullarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
29	Dr.Hasan YONCA	GTF Enf.Hst.ve AD.Bşk.İği	Kahramanmaraş Depremi Sonrası Yoğun Bakımda Takibi Yapılan Depremzede Hastaların Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonlarına Etkilerinin İncelenmesi.	Kabul Edildi.
30	Dr.Ebubekir GÜLER	Ankara Sağlık SUAM	Ratlarda deneysel olarak oluşturulmuş miringoskleroz modelinde topikal hyaluronik asit kullanımının miringosklerozun önlenmesi üzerine etkisi	Kabul Edildi.
31	Dr. Şeyma KARACA	GTF Aile Hek. AD. Bşk.İği	Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencilerinin Aile Genogramı Kullanım Sıklığı ve Bu Konudaki Bilgi Tutum Ve Davranışlarının düzeyinin incelenmesi	Kabul Edilmedi: İkinci tez danışmanın farklı bir uzmanlık dalından olmasının uygun olacağı değerlendirilmiştir.
32	Dr. Serdar BAŞBOĞA	Ankara Şehir SUAM	Laparoskopik Total ve Parsiyel Adrenalektomi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Adrenal Skor ve MAP Skoru Kullanımının Etkinliği	Kabul Edildi.
33	Dr. Emine Sena ÖZEN	Ankara Şehir SUAM	Spondiloartrit Hastalarda Periferik ve Aksiyel Tutulumu: Ön Görebilecek Faktörlerin Derin Öğrenme Yöntemleri ile Saptanması'	Kabul Edildi.
34	Dr. Zeynep BÜYÜKORHAN	Ankara Şehir SUAM	Epilepsili Hastalarda Serum Oreksin A Düzeylerinin, Kognitif Durumlarının ve Bu Faktörlerinin Birbirlerini ile Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi'	Kabul Edildi.
35	Dr. Mehmet Oğuz KARTAL	Ankara Şehir SUAM	Pediyatrik Hodgkin Lenfoma Hastalarda F-18 FDG PET/BT Kantitatif ve Semikantitatif	Kabul Edildi.

## TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Ersin YÜREK
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	28.08.2020
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	28.08.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç.Dr.Enes Seyda ŞAHİNER
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç.Dr.İhsan ATEŞ

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)
Ailevi Akdeniz Ateşi olan gebelerde hastalık prognozu ile gebelik prognozu arasındaki ilişki
1-Araştırma Sorusu (Research problem)
Ailevi Akdeniz Ateşi olan gebelerde hastalık prognozunun şiddeti gebelik prognozunu etkiler mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)
Ailesel Akdeniz Ateşi(Familial Mediterranean Fever; FMF); tekrarlayan ateş ve serozit (örn. peritonit, plörit, sinovit) semptomları ile karakterize bir otoinflamatuvar hastalıktır. Hastalık otozomal resesif kalıtımla geçer ve özellikle belirli toplumlarda sık görülür. Yahudiler, Ermeniler ve Arapların yanı sıra Türkler hastalıktan en çok etkilenen etnik gruplardır. Tanı konulmaz veya uygun şekilde tedavi edilmezse hastalarda ana ölüm nedeni olan AA amiloidozu gelişebilir.
Atakların sıklığı değişken olup atak aralarında hasta tamamen sağlıklıdır. Bazı hastalarda, ataklar büyük bir düzenlilikle ortaya çıkar, ancak atakların sıklığı birkaç günde bir sıklıktan birkaç yıl süren remisyonlara kadar değişen zaman içinde değişir. Ataklar genellikle önceden tahmin edilemez, ancak bazı hastalar atakları fiziksel efor, duygusal stres veya menstrüasyon dönemleriyle ilişkilendirir. Gebeliğin remisyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Otoimmün hastalıklar gebelik sürecini etkileyebilen hastalıklardır. Otoimmün hastalıkların tedavisi gebelik sürecinde istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. FMF’de bir otoinflamatuvar hastalık olduğundan FMF’in gebelik sürecini etkileyebileceği düşünülmüştür. Çoklu peritonit atakları, bağırsak tıkanıklığına ve fallop tüpü tıkanıklığına neden olabilen peritoneal yapışıklıklara yol açabilir. FMF’li gebe hastalarda hastalık şiddetinin gebeliğin prognozu ve laboratuvar sonuçlarını nasıl etkileyebileceği araştırılacaktır. FMF’li gebelerde erken membran rüptürü (PROM), sezaryen

<p>doğum oranları, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, gestasyonel diyabet, preeklampsi oranlarının normal sağlıklı gebelerle karşılaştırılması planlanmıştır.</p> <p>Bu çalışmada FMF'in gebeliğin hastalık prognozu üzerinde nasıl etki edebileceğini araştırmayı planlıyoruz.</p>
<p>3-Araştırma amacı (Objectives)</p> <p>Ailevi Akdeniz Ateşi olan gebelerde hastalık prognozu ile gebelik prognozu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.</p>
<p>4-Hipotez (Hypothesis)</p> <p>Ailevi Akdeniz Ateşi olan gebelerde gebelik sonucu ve mevcut gebelikte maternal ve neonatal komplikasyonların prognozunu gebelerde daha şiddetli seyretmekte olup takip ve tedavi planlaması,yatış ihtiyacı,yoğum bakım ihtiyacı,tiburculuk sonrası takip açısından daha riskli olup yakın takip edilmelidir.</p>
<p>5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)</p> <p>Retrospektif Tek Merkezli Gözlemsel Çalışma</p>
<p>6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)</p> <p>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi</p>
<p>7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)</p> <p>Araştırmaya 18 yaş veya üzerinde olup;Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF) olup hastanemize başvuran gebeler ve normal sağlıklı gebeler dahil edilecektir.</p>
<p>8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)</p> <p>Araştırmanın birincil sonuç değişkeni FMF olan gebe hastalarda 8-12. haftalarda laboratuvar değerleri,obstetrik ve maternal komplikasyonlarda anlamlı değişkenliğin saptanması.</p> <p>İkincil sonuç değişkeni FMF olan gebe hastalarda Term dönemde laboratuvar değerlerinde ,maternal ve obstetrik komplikasyonlarda anlamlı değişikliğin karşılaştırılmasıdır.</p>
<p>9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)</p> <p>Çalışmaya etik kurulu onayı alındıktan sonra başlanacak olup Ankara Şehir Hastanesine başvuran 18 yaş veya üstü Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı gebeler ve normal sağlıklı gebeler Dr.Ersin YÜREK tarafından risk faktörleri açısından incelenecektir.</p>
<p>10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)</p> <p>Hasta ve gönüllü sayısı G*Power analizi ile &gt;%90 üzeri anlamlılık için her grupta 50+- %10 olacak şekilde hedeflenmiştir.</p>
<p>11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)</p>

<p>Sosyodemografik, hastalık ilişkili verilerin analizi için tanımlayıcı analitik metotlar, bağımsız değişkenler arasındaki korelasyonun analizi için Pearson's korelasyon analizi, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için iki bağımsız grup karşılaştırmasında Mann Whitney U, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Krukskal Wallis ve all pairwise çoklu karşılaştırma testleri kullanılacaktır. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 paket programı kullanılacak ve <math>p &lt; 0.05</math> istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.</p>
<p>12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)</p> <p>Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.</p>
<p>13- Anahtar kelimeler (Key words)</p> <p>Ailevi Akdeniz Ateşi, FMF, gebelik, prognoz</p>

Tez konusu onay formu açıklamalar:

\*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılayacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap arılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu

aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneğe sahip değişken (caesarean/no caesarean, blood loss  $\geq 500$  mL/blood loss  $< 500$  mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MeSH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalıdır.