



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERGENLERDE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ İLE
PREMENSTRUAL SENDROM İLİŞKİSİ**

Dr. Nigar ALİYEVA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2025



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERGENLERDE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ İLE
PREMENSTRUAL SENDROM İLİŞKİSİ

Dr. Nigar ALİYEVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sinem AKGÜL

ANKARA
2025

TEŞEKKÜR

Birlikte çalıŐmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, tüm yoğunluğuna rağmen tez sürecimin her aşamasında yanımda olarak güler yüzü ve ilgisini her zaman hissettiren, tez danıŐmanım Saygıdeğer Prof. Dr. Sinem AKGÜL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaŐan, Hacettepe niversitesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli oğretim yelerine,

Tezimin yazım sürecinde değerli katkıları ve görüŐleriyle bana destek olan Doç. Dr. Melis Pehlivantürk KIZILKAN'a ve aynı zamanda danıŐman hocam olan Doç. Dr. Halide zge BAŐARAN'a,

Asistanlık sürecimin son aylarında yakından tanıma fırsatı bulduğum, her derdimizi sabırla dinleyen, çözüm odaklı yaklaŐımı ve desteği ile her zaman yanımda olan, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Saygıdeğer Prof. Dr. Gülen Eda UTİNEye,

Tez sürecimin her aşamasında yardımına koŐan, tüm sorularıma sabırla yanıt veren Uzm. Dilara NAL'a,

Birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum ve sürecimde yanımda olan kıymetli araştırma görevlisi arkadaŐlarıma,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiren, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili aileme; Desteklerini esirgemeyen, yol arkadaŐlarım Dr. Salatin ALİYEVA, Dr. Narmin SAFAROVA, İrem Tayla DUMAN ve bana her zaman ablalık yapan Sultan ALPTEKİN'e,

Minnet ve teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Nigar Aliyeva
Ankara, 2025

ÖZET

Aliyeva N. Ergenlerde Ailevi Akdeniz Ateşi İle Premenstrual Sendrom İlişkisi.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi,

Ankara 2025. Premenstrual sendrom (PMS), menstrual siklusun luteal fazında ortaya çıkan fiziksel, duygusal ve davranışsal belirtilerle karakterize edilen yaygın bir durumdur. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), inflamatuvar süreçleri tetikleyerek PMS semptomlarının şiddetini etkileyebilecek hormonal değişimlerle ilişkili, kronik inflamasyon ve ataklarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, AAA tanılı ergen kızlarda PMS sıklığı ve şiddetini; inflamasyon göstergeleri ile PMS semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve elde edilen bulguları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı ve Çocuk Romatoloji Bilim Dallarında, Ocak 2024 – Şubat 2025 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya, 12-18 yaş aralığında olan AAA tanılı 40 ergen kız ile 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Her katılımcı PMS ölçeğiyle; AAA hastalık aktivitesi ise Otoinflamatuvar Hastalık Aktivite İndeksi (AİDAİ) ile değerlendirilmiştir. Ayrıca atak sıklığı, dismenore varlığı, adet düzeni, laboratuvar parametreleri (CRP, ESR, WBC, Hb, PLT) ve ilaç uyumu analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, AAA grubunda PMS şiddeti ve sıklığı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Öte yandan, AAA grubunda atak sıklığı ve AİDAİ puanı yüksek olan bireylerde PMS puanları da daha yüksek saptanmış; AİDAİ ve atak sıklığı ile PMS arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. İlaç uyumu açısından değerlendirildiğinde, tedaviye düzenli uyan bireylerde PMS puanları, uyum sağlamayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışma, AAA tanılı ergenlerde PMS'nin yalnızca hormonal değil, inflamatuvar süreçlerle de ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. PMS şiddetinin, hastalık aktivitesi ve inflamasyon düzeyiyle paralel artış göstermesi, inflamasyonun süregenliği ve düzeyinin bu semptomların belirleyicisi olabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, AAA grubunda genel PMS düzeylerinin düşük saptanması, inflamasyonun kolşisin tedavisiyle baskılanmasının bu semptomlar üzerindeki olası koruyucu etkisini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Premenstrual sendrom, Ailevi Akdeniz Ateşi, ergen, inflamasyon, atak sıklığı, AİDAİ, ilaç uyumu

ABSTRACT

Aliyeva N. The Relationship Between Familial Mediterranean Fever and Premenstrual Syndrome in Adolescents. Hacettepe University Faculty of Medicine, Pediatrics Specialty Thesis, Ankara 2025. Premenstrual syndrome (PMS) is a common condition characterized by physical, emotional, and behavioral symptoms occurring during the luteal phase of the menstrual cycle. Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by chronic inflammation and recurrent attacks, which may affect PMS symptom severity through inflammatory processes. This study aimed to assess the prevalence and severity of PMS in adolescent diagnosed with FMF, evaluate the relationship between inflammatory indicators and PMS symptoms, and compare these findings with healthy controls. The study was conducted at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital, Divisions of Adolescent Medicine and Pediatric Rheumatology, between January 2024 and February 2025. A total of 40 patients with FMF and 40 healthy controls aged 12–18 years were included. Each participant was evaluated using the PMS scale, and disease activity in FMF patients was assessed using the Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI). Additionally, attack frequency, dysmenorrhea presence, menstrual pattern, laboratory parameters (CRP, ESR, WBC, Hb, PLT), and treatment adherence were analyzed. As a result of the study, the severity and frequency of PMS were found to be lower in the FMF group compared to the control group. On the other hand, in the AAA group, individuals with higher attack frequency and AIDAI scores had higher PMS scores, and a significant positive correlation was found between AIDAI and attack frequency with PMS. Regarding treatment adherence, those with regular adherence had lower PMS scores compared to those with poor adherence. In conclusion, this study revealed that PMS in adolescents with AAA may be related not only to hormonal but also to inflammatory processes. The fact that PMS severity increased in parallel with disease activity and inflammation level indicates that the persistence and intensity of inflammation may determine these symptoms. Conversely, the low overall PMS levels in the AAA group suggest a possible protective effect of inflammation suppression with colchicine treatment.

Keywords: Premenstrual syndrome, Familial Mediterranean Fever, adolescent, inflammation, attack frequency, AIDAI, treatment adherence

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Premenstrual sendrom tanımı.....	3
2.1.1. Premenstrual sendrom epidemiyolojisi.....	3
2.1.2 Ergenlerde premenstrual sendrom.....	5
2.1.3. Prementrual sendrom patofizyolojisi.....	6
2.1.4 Premenstrual sendrom risk faktörleri.....	9
2.1.5. Premenstrual sendromun klinik bulguları.....	13
2.1.6. Premenstrual sendrom tanısı.....	14
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.8. Premenstrual sendrom tedavisi.....	16
2.2. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	20
2.2.1. Tanım.....	20
2.2.2. Tarihçe.....	21
2.2.3. Epidemioloji.....	21
2.2.4. Genetik.....	22
2.2.5. Patogenez.....	23
2.2.6.Klinik bulgular.....	24
2.2.7. Ailesel Akdeniz Ateş ve Klinik-Subklinik İnflamasyon.....	29
2.2.8. Ailesel Akdeniz Ateş Tanısı.....	29
2.2.9. Ailesel Akdeniz Ateş Ayırıcı Tanısı.....	32
2.2.10. Ailesel Akdeniz Ateş Tedavisi.....	32
2.2.12. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	34

2.2.13.PMS ile Ailesel Akdeniz Ateş Arasındaki Olası İlişki.....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1 Araştırmanın tipi, yeri ve zamanı.....	40
3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi.....	40
3.3 Veri toplama araçları ve ölçekler.....	40
3.3.1 Premenstrual sendrom ölçeği (PMSÖ).....	42
3.3.2 Otoinflamatuvar Hastalık Aktivasyon Ölçeği (AİDAİ).....	42
3.3.3 Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği.....	43
3.4 Katılımcı sayısının belirlenmesi.....	43
3.5 Verilerin analizi.....	43
4.BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKLAR.....	69
8. EKLER.....	78
EK 1. HASTA VERİ GİRİŞ FORMU.....	78
Ek 2. PREMENSTRUAL SENDROM ÖLÇEĞİ (PMSÖ) (GENÇDOĞAN-2006).....	79
Ek 3. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalık Aktivasyon Ölçeği (AİDAİ).....	81
Ek 4. Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği Anket Soruları.....	82
Ek 5. ONAMLAR.....	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA : Ailevi Akdeniz Ateşi

AİDAİ : Otoinflamatuvar Hastalık Aktivite İndeksi (Autoinflammatory Disease Activity Index)

ACOG : Amerika Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists)

BDT : Bilişsel Davranışçı Terapi

CAPS : Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)

CRP : C-Reaktif Protein

EMA : Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FMF : Familial Mediterranean Fever

Hb : Hemoglobin

HIDS : Hiperimmünoglobulinemi D Sendromu (Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome)

KOK : Kombine Oral Kontraseptif

MKD : Mevalonat Kinaz Eksikliği (Mevalonate Kinase Deficiency)

PAPA : Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenozum ve Akne Sendromu (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne)

PAN : Poliarteritis Nodosa

PFAPA : Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)

PLT : Trombosit (Platelet)

PMDB : Premenstrual Disforik Bozukluk

PMS : Premenstrual Sendrom

PMSÖ : Premenstrual Sendrom Ölçeği

RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

RCOG : Royal Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler birliği (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)

SAA : Serum Amiloid A

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus (Systemic Lupus Erythematosus)

SSRI : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

TRAPS : TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome)

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WBC : Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)



ŞEKİLLER

Şekil 4.1 AAA ve Kontrol Gruplarında Katılımcı Seçim Süreci

Şekil 4.2. AAA ve Kontrol Gruplarında PMS Alt Boyutlarının Ortalama Dağılımı

Şekil 4.3. AAA Grubunda PMS Durumuna Göre Menstrual Özelliklerin Dağılımı

Şekil 4.4. Kontrol Grubunda PMS Durumuna Göre Menstrual Özelliklerin Dağılımı

Şekil 4.5. AAA Gru bunda PMS Durumuna göre İlaç Uyum Davranışlarının Dağılımı



TABLULAR

Tablo 2.1. Tel-Hashomer AAA tanı kriterleri

Tablo 2.2. Livneh ve ark. AAA tanı kriterleri

Tablo 2.3. EUROFEVER/PRINTO Sınıflama Kriterleri

Tablo 2.4. AAA Hastaları İçin Şiddet Skorlama Sistem (ISSF) Kriterleri

Tablo 4.1. AAA ve Kontrol Gruplarının Antropometrik ve Klinik Verileri

Tablo 4.2. Gruplarının Menstrual Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.3. AAA grubunun tanımlayıcı klinik özellikleri

Tablo 4.4. AAA ve Kontrol Gruplarında PMS Ölçek Puanı ve Semptom Alt Boyutlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.5. AAA ve Kontrol Grubunda PMS Varlığına Göre Menstrual Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 4.6. PMS Pozitif ve Negatif AAA Grubunda İnflamatuar ve Hematolojik Belirteçlerin Karşılaştırılması

Tablo 4.7. AİDAİ Puanına Göre PMS özellikleri ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 4.8. Atak Sayısına Göre PMS Özellikleri ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 4.9. Genetik Mutasyona Göre PMS Özellikleri ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 4.10. Atak Şekline Göre PMS Özelliklerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırmalı

Tablo 4.11. PMS Pozitif ve Negatif AAA Grubunda İlaç Uyumu ve İlaç Kullanım Davranışlarının Karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Premenstrual sendrom (PMS), adet döngüsünün luteal fazında, yani menstruasyonun başlamasından yaklaşık bir hafta önce ortaya çıkan ve menstruasyonun başlamasıyla birlikte gerileyen, tekrarlayıcı somatik, psikolojik ve davranışsal belirtilerle karakterize bir durumdur. Bu semptomlar bireyin günlük yaşam aktivitelerini, okul veya iş performansını ve sosyal ilişkilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, PMS patofizyolojisinde yalnızca hormonal değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıtın da rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu kapsamda; IL-1 β , TNF- α ve oksidatif stres göstergelerinde artışın PMS'li bireylerde anlamlı olduğu gösterilmiştir (1, 2).

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), periyodik olarak ortaya çıkan, kendiliğinden sonlanan ateş atakları ve enfeksiyondan kaynaklanmayan serozit ile karakterize, en sık rastlanan otoinflamatuvar hastalıklardan biridir. Atakların ardından genellikle belirti göstermeyen, ancak düşük düzeyde inflamasyonun devam ettiğine inanılan sessiz dönemler gözlemlenir (3). AAA ataklarının enfeksiyon, travma, psikolojik stres, soğuk hava koşulları ve adet döngüsü gibi çeşitli etkenlerle birlikte henüz tam olarak bilinmeyen birçok faktör tarafından başlatılabileceği düşünülmektedir (4). Atak dönemlerinde belirgin proinflamatuvar yanıtla birlikte, oksidatif stres düzeylerinde de artış gözlenmekte olup, bu durum hastalığın sistemik inflamatuvar doğasını yansıtmaktadır. Özellikle kadın hastalarda menstrual döngüye eşlik eden semptom alevlenmelerinin bildirilmiş olması, hormonal dalgalanmaların inflamatuvar süreçler üzerinde düzenleyici etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir (5).

PMS ve AAA, farklı klinik kategorilere ait olsalar da her ikisinde de inflamatuvar süreçlerin merkezi rol oynaması, bu iki durum arasında fizyopatolojik bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda araştırmalar, kronik romatizmal hastalıkların premenstrual semptomlar üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini, bu etkinin sistemik inflamasyon, sürekli ağrı durumu ve yaşam kalitesindeki azalma ile ilişkili olabileceği öne sürmektedir (6). Öte yandan, hastalığın düzenli tedaviyle kontrol altına alınması, inflamatuvar yanıtın baskılanması ve ağrı düzeyinin yönetilmesi, özellikle depresyon, anksiyete ve yorgunluk gibi premenstrual belirtilerin şiddetini hafifletmede etkili olabilmektedir (7).

PMS ile AAA gibi kronik enflamasyonla seyreden bir hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmamızın amacı AAA olan ergenlerde PMS sıklığının, derecesinin saptanması ve bu hasta grubunda özellikle inflamasyon varlığı ve belirteçleriyle PMS ilişkisinin incelenmesidir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Premenstrual sendrom tanımı

Premenstrual bozukluk, adet döngüsünün luteal fazında ortaya çıkan ve menstruasyonun ilk birkaç gününde gerileyen, hastaların günlük yaşamını olumsuz etkileyen psikolojik, fiziksel veya davranışsal belirtilerle tanımlanır. Premenstrual bozukluklar, semptomların şiddeti ve bireyin günlük işlevselliği üzerindeki etkisine göre PMS ve daha ağır seyreden formu olan PMDB olarak iki ana alt grupta sınıflandırılmaktadır. Premenstrual disforik bozukluk (PMDB), belirgin duygu durum değişiklikleriyle karakterize olup, tanı ölçütleri doğrultusunda DSM-5 içerisinde yer alan resmi bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır (8). PMS terimi, 1931 yılında kadınların doğurganlık dönemlerinde yaşadığı fiziksel ve duygusal belirtileri tanımlamak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Premenstrual semptomlar genellikle PMS olarak anılsa da, bu durumun PMS olarak kabul edilebilmesi için belirtilerin yalnızca adet döngüsünün luteal fazında görülmesi gerektiği belirtilmiştir (9).

Amerika Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler birliği (ACOG) tanı kriterlerine göre, duygusal ve somatik belirtilerden en az biri, adet başlamadan beş gün önce, önceki üç adet döngüsünde görülmüşse PMS tanısı düşünülebilir. Semptomlar, en az iki adet döngüsü boyunca prospektif olarak kaydedilmeli, adet kanamasının başlamasından sonraki dört gün içinde sona ermeli ve döngünün 12. gününe kadar yeniden ortaya çıkmamalıdır. Ayrıca, bu semptomlar herhangi bir ilaç tedavisi, hormon kullanımı veya alkol etkisi olmadan gözlemlenmeli ve bireyin sosyal yaşamını veya işlevselliğini olumsuz etkileyerek belirgin bir işlev kaybına yol açmalıdır (9).

2.1.1. Premenstrual sendrom epidemiyolojisi

PMS ve PMDB'nin kesin görülme oranı bilinmemekle birlikte, kadınların %80'inin adet öncesi dönemde bazı fiziksel ve duygusal değişiklikler yaşadığı, %20 ila %40'ının bu dönemde belli bir düzeyde işlevsel zorluk çektiği ve %2,5 ila %5'inin günlük işlevselliğini ciddi şekilde etkileyen sorunlar yaşadığı tahmin edilmektedir (10). Toplum içinde yapılan ve semptomların eş zamanlı rapor edildiği araştırmalara göre, adet gören kadınlarda PMS'nin görülme oranı %20-30 arasında değişirken,

PMDB'nin oranları %1,2 ile %6,4 arasında değişmektedir. Retrospektif çalışmalar ise hem PMS hem de PMDB'nin dünya genelinde kadınlar arasında yaygın olduğunu göstermektedir (11). Ergenlerde premenstrual bozukluklar yeterince fark edilmemekte ve muhtemelen yeterince tedavi edilmemektedir. Birçok epidemiyolojik araştırma, premenstrual bozuklukların ergenlik döneminde başladığını ortaya koymuştur.

Hindistan'da 2021 yılında kadınlar arasında PMS ve PMDB prevalansını inceleyen bir çalışmada toplamda 25 çalışma ve 8542 katılımcının verileri analiz edilmiş ve PMS'nin Hindistan'daki ortalama yaygınlığı %43, PMDB'nin ise %8 olarak bulunmuştur. Adolesan gruplarda PMS yaygınlığı daha yüksek (%49.6) olarak tespit edilmiştir. Coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar gözlemlenmiştir (12). Etiyopya'da yapılan bir meta-analiz çalışmasında toplamda 4993 lise ve üniversite öğrencisi incelenmiş ve PMDB'nin Etiyopya'daki kadın öğrenciler arasında genel yaygınlığı %54.5 olarak bulunmuştur. Üniversite ve lise öğrencileri arasındaki yaygınlık oranı birbirine oldukça benzermiş (%54.6 ve %54.4) ve kullanılan tanı araçlarına göre yaygınlık değişmiştir (örneğin, DSM-IV/V ile %63.2, PSST ile %41.0) (13).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da PMS prevalansına ilişkin benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Akbulut ve ark. (2024) tarafından gerçekleştirilen ve 417 ergenin katıldığı bir çalışmada, PMS prevalansı %61,2 olarak belirlenmiş; PMS tanısı alan bireylerin %49,4'ünde hafif-orta, %50,6'sında ise şiddetli düzeyde semptomlar saptanmıştır (14). Ergenlerde PMS semptomlarının sıklığını inceleyen diğer araştırmalarda da, gençlerin %51-86'sının adet öncesi dönemde çeşitli semptomlar yaşadığı ve bu bireylerin yaklaşık %20'sinin günlük işlevselliği etkileyebilecek düzeyde orta veya şiddetli PMS semptomları bildirdiği belirtilmektedir (15). 2024 yılında 1125 üniversite öğrencisinin katılımıyla gerçekleştirilen bir kesitsel çalışmada PMS prevalansı %49,2, PMDB ise %48 olarak bildirilmiştir (16). Üreme çağındaki kadınlarda PMS yaygınlığını değerlendirmek amacıyla 2023 yılında yürütülen bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, toplam 6.890 kadına ait veri analiz edilmiş, PMS yaygınlığı %52,2 olarak bulunmuştur. Alt gruplar arasında yaygınlık: lise öğrencilerinde %59, üniversite öğrencilerinde %50,3, genel popülasyonda %66 olarak tespit edilmiştir (17). Çalışma, Türkiye'de PMS ile ilgili çok yönlü bir sistematik derleme ve meta-analiz gerçekleştiren ilk çalışma olup, ulusal düzeydeki verileri

global literatürle karşılaştırma imkanı sunmaktaydı. 2021 yılında yapılan bir diğer çalışmada 187 hemşirelik öğrencisi üzerinde yapılmış, PMS prevalansı %70,7 olarak tespit edilmiştir (18).

2.1.2 Ergenlerde premenstrual sendrom

PMS, genellikle adet döngüsünün luteal fazında ortaya çıkan ve menstruasyonun başlamasıyla gerileyen döngüsel nitelikte bir klinik tablodur. Ancak tüm yaş gruplarında PMS tanısını zorlaştıran temel etken, objektif tanı testlerinin bulunmamasıdır. Royal Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler birliği (RCOG) kılavuzları, PMS tanısının iki ardışık döngü boyunca Günlük sorun şiddeti kayıt formu (*Daily Record of Severity of Problems*) gibi araçlarla prospektif olarak değerlendirilmesini önermektedir (19). Bu yaklaşım özellikle ergenlerde uygulanabilirlik açısından sınırlılık taşımaktadır. Yapılan araştırmalar, ergenlerin gerekli durumlarda bile sağlık hizmetine başvurmada isteksiz olduklarını göstermektedir (20).

Ergenlik döneminde menstrual döngüler genellikle anovulatuvar seyrettiği için semptomlar düzensiz olabilir; bu da PMS belirtilerinin yanlış değerlendirilmesine yol açmakta, tanısal ölçeklerin geçerliliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, ovulatuvar döngülerin başlangıcı kişiden kişiye farklılık gösterdiğinden, iki döngü kuralının bu yaş grubunda ne ölçüde geçerli olduğu tartışmalıdır. PMS'nin eksik ya da fazla tanı almasına neden olan bir diğer etken ise, sendromun ergenliğin psikososyal gelişim dönemiyle örtüşmesidir (21). Bu dönem, duygudurum dalgalanmalarının, bireysellik arayışının ve sosyal ilişkilerdeki değişimlerin yoğunlaştığı bir gelişimsel aşamadır. Ergene özgü ruhsal değişimler, luteal fazla çakıştığında PMS belirtileriyle karıştırılabilir (14). Ergenlerde adet döngüsünün fizyolojik sınırlar içerisinde nasıl işlediğinin anlaşılması, hem genç bireylere hem de ailelerine bilinçli rehberlik ve güven duygusu sağlamak açısından önemlidir. Bu nedenle, PMS tanısında kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılması gereklidir. İlk muayenede menarş yaşı, siklus düzeni, kanama özellikleri, dismenore varlığı, semptomların zamanlaması, eşlik eden hastalık ya da tedaviler, psikososyal öykü ve uygun bir tanı ölçeği ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (22).

2.1.3. Prementrual sendrom patofizyolojisi

PMS kesin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da bu bozuklukların gelişiminde çeşitli biyolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar, bu durumların temelinde hormonal değişikliklere aşırı duyarlılık, serotonerjik sistemdeki anormallikler ve nörotransmitter dengesizlikleri gibi faktörlerin yer aldığını göstermektedir. Mevcut belirtilerin ovulasyon sonrası luteal fazda meydana gelen östrojen ve progesteron dalgalanmalarına karşı artmış bir duyarlılık olduğu öne sürülmektedir (10). Ovulasyondan sonra progesteron üretimi hızla artar, luteal faz süresince yüksek seviyelerde kalır ve menstruasyonun başlamasından hemen önce tekrar bazal düzeyine düşer (23). Progesteron seviyeleri ile PMS arasındaki bağlantıya dair bulgular çelişkilidir. Bazı araştırmalar, PMS'li bireylerde progesteron seviyelerinin düşük olduğunu öne sürerken, diğerleri bu durumun hastaların yalnızca %30'unda görüldüğünü ortaya koymuştur. Dalton ve ark. yaptığı bir çalışmada PMS semptomları yaşayan kadınların luteal fazdaki ortalama serum progesteron düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır.(24). Bazı çalışmalar ise progesteron dışarıdan verilmesinin PMS benzeri semptomlara yol açtığı öne sürmüştür. Örneğin, Gillman'nın yaptığı çalışmaya göre kadınlara progesteron verildiğinde PMS'ye benzer belirtilerin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (25). Ayrıca menstrual siklusun anovulatuvar olması durumunda PMS bulguların görülmemesi bu hipotezi desteklemektedir (26).

PMS'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve tek bir mekanizmaya dayanmamaktadır. PMS'li kadınların östrojen ve progesteron seviyeleri sağlıklı bireylerle benzerlik gösterse de, luteal fazda progesteronun metaboliti olan allopregnanolonun dalgalanmalarının PMS gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Östrojen ve progesteron merkezi sinir sistemindeki farklı nörotransmitter sistemleri aracılığıyla doğrudan ve dolaylı olarak etki ederek psikiatrik bulgulara yol açtığı gösterilmiştir (27). Özellikle progesteron metabolitlerinden GABA reseptör modülatörü olan allopregnanolon ve pregnanolonun seviyesindeki ani değişikliklerin patofizyolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (27, 28). 2015 yılında yapılan bir çalışmada doğal menstrual döngüye sahip kadınlarda, GABA seviyelerinin ovulasyon döneminde foliküler ve luteal fazlara kıyasla daha yüksek

olduğu belirlenmiş, ancak bu artışın premenstrual semptomlarla doğrudan bir ilişki göstermediği tespit edilmiştir (29).

Patofizyolojisinden sorumlu bir diğer mekanizma, duygudurumun düzenlenmesi ve stres tepkisinde önemli bir rol oynayan serotoninin iletimindeki bozulmalardır. Östrojen seviyelerindeki ani değişiklikler, serotonin metabolizmasını bozabilir ve PMS semptomlarını tetikleyebilir. Yapılan araştırmalar, PMS grubundaki bireylerde foliküler fazda serotonin metaboliti (5-HIAA) seviyelerinin yükseldiğini, ancak luteal fazda belirgin şekilde azaldığını göstermiştir. Öte yandan, PMDB grubunda 5-HIAA seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (30). Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), PMS ve PMDB tedavisinde birinci basamak olarak tercih edilmekte olup, serotonin sisteminin premenstrual belirtilerin ortaya çıkışında belirleyici bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, serotonin üretiminde temel bileşen olan triptofanın beslenmeden çıkarılmasının premenstrual semptomları tetiklediği bildirilmiştir. Bu bulgu, serotonin eksikliğinin PMS'nin altında yatan nedenlerden biri olabileceğini düşündürmektedir (27, 30). PMS tedavisinde SSRI'lar, oral kontraseptifler ve GnRH analogları gibi ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak bazı hastalarda bu tedaviler istenilen etkiyi göstermeyebilir. Nörogörüntüleme çalışmaları, PMS'nin altında yatan biyolojik mekanizmaları daha iyi anlayarak daha etkili ve kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Araştırmalar, serotonin seviyelerini hedefleyen ilaçların beyin üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için nörogörüntüleme çalışmalarının kullanılmasının önemli olduğunu öne sürmektedir (31).

PMS patofizyolojisinde sorumlu tutulan mekanizmalardan biri de inflamatuvar süreçlerdir. Özellikle luteal fazda östrojen ve progesteron düzeylerindeki düşüğe bağlı olarak IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış gözlenmekte olup, bu durum duygudurum değişiklikleri, fiziksel belirtilerin ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir. Söz konusu inflamatuvar yanıt, merkezi sinir sisteminde nöroinflamasyon gelişimini tetikleyerek PMS semptomlarının şiddetini artırabilir (32). Bu bulgular, inflamasyonun PMS'nin fizyopatolojik sürecinde önemli bir rol oynadığını düşündürmekte ve AAA gibi otoinflamatuvar hastalıklarla potansiyel bir etkileşim olasılığını gündeme getirmektedir. Ancak bu ilişkiyi daha net ortaya koymak için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. PMS sırasında ortaya çıkan fiziksel

belirtiler, yalnızca hormonal dalgalanmalardan değil, aynı zamanda östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişimlerin luteal fazda hedef organlar üzerindeki sistemik etkilerinden kaynaklanan fizyopatolojik mekanizmalarla ilişkilidir. Östrojen, karaciğerde anjiyotensinojen sentezini artırmak suretiyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive eder. RAAS aktivasyonu, böbreklerden sodyum ve su retansiyonuna neden olarak vücutta sıvı birikimine ve buna bağlı olarak ödem, şişkinlik hissi ve kilo artışı gibi tipik fiziksel PMS belirtilerinin gelişimine katkıda bulunur. Bu mekanizma, özellikle luteal fazda kadınların sıklıkla dile getirdiği periferik ödem ve abdominal distansiyon gibi yakınmaların fizyolojik temelini oluşturmaktadır (33). Diğer yandan progesteron, mineralokortikoid reseptörler üzerinde aldosteronun etkisini azaltarak natriürezis sağlar. Bu durum, dolaşımdaki sıvı hacminin azalmasına yardımcı olarak ödemin gerilemesine katkıda bulunabilir. Luteal fazda progesteron düzeylerinin yükselmesiyle birlikte, bu natriüretik etki daha belirgin hale gelebilir ve su tutulmasına karşı koruyucu bir rol üstlenebilir (24). Ancak bazı araştırmalar, progesteronun zona glomeruloza hücrelerinde aldosteron sentezini uyarabileceğini, dolayısıyla bu etkinin bağlamına göre değişebileceğini öne sürmektedir. Bu durum, progesteronun PMS semptomları üzerindeki etkilerinin çift yönlü ve bireyler arası farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır (33). Sonuç olarak, PMS'ye bağlı şişkinlik, ödem ve kilo artışı gibi fiziksel belirtiler, hormonal dalgalanmaların tetiklediği RAAS aktivasyonu ve su-elektrolit dengesi bozukluklarıyla ilişkilidir ve bu mekanizmaların anlaşılması semptom yönetimi ve kişiselleştirilmiş tedavi açısından önem taşımaktadır.

Patogeneizde etkili olan bir diğer unsur ise genetik yatkınlıktır. PMS'nin oluşumunda genetik yatkınlığın etkili olabileceği, ancak çevresel faktörlerin de bu süreçte belirleyici olabileceği öne sürülmektedir. PMS semptomlarının yaklaşık %44'ü genetik faktörlere, %56'sı ise çevresel faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (15, 34). Araştırmalar, ikizler ve aile çalışmaları aracılığıyla PMS, PMDB, majör depresif bozukluk, doğum sonrası depresyon ve anksiyete bozukluklarının genetik temelleri olduğunu göstermektedir. 1971 yılında yapılan bir çalışmada, anneler ve kızları arasında premenstrual gerginlik belirtileri açısından anlamlı bir ilişki olduğu ve PMS semptomlarının belirli alt gruplarda benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Annelerinde kaygı, yorgunluk ve sinirlilik gibi semptomlar görülen kızların %69.8'inde benzer

belirtiler ortaya çıkarken, herhangi bir semptom göstermeyen annelerin kızlarının %62.5'inde de premenstrual semptom gözlenmemiştir (35).

2.1.4 Premenstrual sendrom risk faktörleri

Sosyokültürel ve Demografik faktörler

PMS görülme sıklığı ve semptom şiddeti, yalnızca biyolojik değil, bireyin sosyodemografik özelliklerinden de etkilenmektedir. Medeni durum, eğitim düzeyi ve gelir seviyesi gibi değişkenler semptomlara duyarlılığı, stresle başa çıkma becerilerini ve sağlık hizmetlerine erişimi etkileyerek PMS semptomlarının algılanmasını ve yönetimini şekillendirebilir. Özellikle düşük eğitim ve gelir düzeyi, PMS'nin daha sık ve şiddetli görülmesiyle ilişkilidir. İzlanda'da 11.973 kadınla yapılan bir çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin PMS riskini artırdığı bildirilmiştir (36). Medeni durumla ilgili bulgular ise çelişkilidir. İran'da hemşireler arasında yapılan bir çalışmada anlamlı bir ilişki saptanmazken (37), bazı çalışmalarda evli kadınlarda PMS semptomlarının daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bu farklılıklar, medeni durumun etkisinin kültürel ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir (38). Ayrıca, 14–24 yaş arası genç kadınları kapsayan uzunlamasına bir çalışmada, aile yapısındaki değişimler ve sosyal rollerin dönüşümünün PMS semptomlarını artırabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, sosyodemografik geçiş dönemlerinin de PMS açısından önemli risk faktörleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (39).

Menstrual özellikler ile ilişkili risk faktörleri

Dismenore, düzensiz menstruasyon, anormal uterin kanama gibi adet bozuklukları ergenlerde son derece yaygın olup, PMS ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (40).

Dismenore ergenlerde en sık görülen adet bozukluklarından biridir. Primer dismenore genellikle menarştan 6 ila 12 ay sonra başlar ve çok sayıda hastada prevalansı artan yaşla birlikte azalır (41). Literatürde, kadınların yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyen PMS ile dismenore arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Doksan dört ergenin katıldığı bir anket çalışmasında,

gençlerin %86'sı belirli düzeyde dismenore yaşadığını bildirirken, bu bildirimlerin %32'si PMS grubunda yer almıştır (40).

PMS ve menarş yaşı arasındaki ilişki, kadınların hormonal düzeni ve yaşam döngüsünün anlaşılmasında önemli bir araştırma konusudur. Bazı araştırmalar, erken menarş yaşının hormonal denge ve beyin kimyası üzerinde etkileri nedeniyle PMS semptomlarının daha belirgin ya da şiddetli olmasına zemin hazırlayabileceğini öne sürerken (22, 42), bazı araştırmalar ise bu ilişkinin anlamlı olmadığını bildirmiştir (40).

Düzensiz adet döngüsüne sahip kadınlarda, progesteron ve östrojen hormonların salınımındaki dalgalanmalar ve dengesizlikler daha belirgin olduğundan, PMS semptomlarının ortaya çıkma oranı düzenli döngüye sahip kadınlara göre daha yüksek olmaktadır. Bu durum, hormonal stabilitenin sağlanamadığı dönemlerde, PMS belirtilerinin sıklığının ve şiddetinin artabileceğini göstermektedir (43). Kısacası, düzensiz adet döngüsü, hormon dengesindeki bozukluklar aracılığıyla PMS riskini yükseltmektedir.

Sağlıkla ilişkili davranışlara bağlı risk faktörleri

Düzenli fiziksel aktivitenin PMS semptomlarını hafifletmede önemli bir non-farmakolojik tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir (9, 44). Egzersiz, endorfin salınımını artırarak ağrı ve depresyon gibi semptomların azaltılmasına yardımcı olur (45). Çalışmalar, haftada 30 dakika, 3-5 kez yapılan aerobik egzersizlerin, özellikle PMS'ye bağlı fiziksel belirtilerin şiddetini hafifletmede etkili olabileceğini göstermektedir. öne sürülmektedir (46). Çin'de 221 üniversite öğrencisinin dahil edildiği bir çalışmada, 15 dakikalık yüksek yoğunluklu egzersiz uygulamaları PMS skorlarında %42, 15 dakikalık orta yoğunluklu egzersiz uygulamaları ise %39 oranında azalma sağlamıştır (45).

PMS görülmesinde rol oynayan önemli risk faktörlerinden biri de sigara kullanımınıdır. Sigaranın, östrojen, progesteron ve androjen gibi seks hormonlarının yanı sıra gonadotropinlerin düzenlenmesi üzerinde etkili olduğu ve bu mekanizma yoluyla PMS semptomlarının şiddetini artırabileceği öne sürülmektedir. İspanya'da gerçekleştirilen bir olgu-kontrol çalışmasında, sigara içen kadınların PMS yaşama olasılığının, sigara içmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.

(47). Benzer şekilde, Choi ve ark. (2020) tarafından yürütülen ve 13 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, toplam 25.828 kadının verileri incelenmiş olup, sigara kullanımının genel PMS riskini %56 oranında artırdığı gösterilmiştir (48). 2025 yılında üniversite öğrencileri arasında gerçekleştirilen bir başka çalışmada da sigaranın PMS semptomlarının şiddeti açısından önemli bir risk faktörü oluşturduğu ileri sürülmüştür (49). Bazı çalışmalarda sigara kullanımının PMS semptom şiddetini artırdığı bildirilirken, diğer çalışmalarda ise bu iki değişken arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır (50).

Alkol alımının tipik olarak PMS'li kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur, ancak tüm çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir (44). Bir meta-analiz, alkol tüketiminin PMS riskini artırdığına dair güçlü bir istatistiksel ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle ağır içicilik, PMS riskinde belirgin bir artışla ilişkilidir. Bu durum, alkolün östrojen, progesteron ve nörotransmitter sistemler (özellikle serotonin ve GABA) üzerindeki etkilerine bağlanmaktadır. Ancak, PMS ile alkol arasındaki neden-sonuç ilişkisi net değildir; bazı durumlarda PMS semptomlarını hafifletmek amacıyla alkol kullanımı da söz konusu olabilir (51).

Literatürde yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip kadınlarda artan hormon dengesizlikleri ve inflamasyonun, PMS semptomlarını şiddetlendirebileceği öne sürülmektedir. 18-44 yaş arası kadınlar üzerinde yapılan çalışmada, VKİ'si 30'un üzerinde olan kadınların PMS geliştirme riski yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur (15). VKİ'deki artışın, özellikle ekstremitelerde şişlikler, abdominal kramp ve sırt ağrısındaki artış ile doğru orantılı olduğu belirtilmiştir. Bu da obezitenin PMS semptomlarını şiddetlendirebileceğini göstermektedir (52).

Uyku bozuklukları, PMS için önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Uyku kalitesi ile PMS arasındaki ilişkinin nasıl bir yönde olduğunu inceleyen çalışmaların sayısının az olduğu göz önüne alındığında, bazı araştırmalar düşük uyku kalitesinin PMS semptomlarını etkilediğini öne sürerken, diğerleri PMS'nin uyku kalitesinde bozulmaya yol açtığını göstermektedir. Menstruasyonla bağlantılı uyku sorunlarının yaygınlığı %55 olarak belirtilmiş olup, bu durum kadınların genel yaşam kalitesi üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir (53). 2023 yılında İran'da 252 kadın üzerinde gerçekleştirilen bir anket çalışmasında, uyku kalitesi ile

PMS semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Özellikle öfke, kaygı, depresif ruh hali, ağlama eğilimi ve enerji eksikliği gibi duygusal semptomların, uyku kalitesinde belirgin bir düşüşle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, fiziksel semptomlar (baş ağrısı, kas ağrıları, şişkinlik, kilo artışı) ile uyku kalitesi arasında anlamlı bir bağlantı tespit edilmemiştir (54). Ayrıca, bazı polisomnografik araştırmalar, foliküler faz ile karşılaştırıldığında luteal fazda yavaş dalga uykusunun azaldığını ve evre 1 uykusunun arttığını göstermiştir (55).

Stres, PMS semptomlarını şiddetlendiren önemli bir faktördür. Özellikle duygu durum değişiklikleri, uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi semptomlar stresle doğrudan ilişkilidir (26, 44). Araştırmalar, stresin PMS şiddetini artırabileceğini hem de ortaya çıkışına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Stresin fizyolojik etkileri arasında yer alan kortizol seviyelerindeki artışın, hormonal dengenin bozulmasına yol açarak PMS semptomlarını tetikleyebileceği ve semptomların daha yoğun hissedilmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, stresin PMS üzerindeki olumsuz etkileri, hem nöroendokrin mekanizmalar hem de psikolojik süreçler aracılığıyla gerçekleşebilir (56).

Beslenme ile ilişkili risk faktörler

Menstrual siklus boyunca meydana gelen hormonal dalgalanmaların, iştah üzerinde değişimlere yol açarak yeme davranışlarını etkileyebileceği düşünülmektedir (57). Yapılan çalışmalar, yüksek düzeyde sodyum, karbonhidrat ve yağ alımı ile yetersiz diyet lifi tüketiminin PMS riskini artırdığını; ayrıca abdominal obeziteyi gösteren suprailiyak yağ birikiminin de önemli bir predispozan faktör olduğunu ortaya koymuştur (58). Özellikle obezite, antropometrik ölçümlerle değerlendirilen ve aşırı beslenmeyle ilişkili bir durum olarak, PMS için yüksek risk oluşturabileceği düşünülmektedir (15, 52, 58). İsgin-Atıcı K ve ark. ergenlerde yeme tutumlarının PMS ile ilişkili olabileceğini, ancak diyet alımlarının ilişkili olmadığını bildirmiştir (59).

PMS semptomlarının, alkol, çay, kahve gibi kafein içeriği yüksek içecekler ile çikolata, şekerli gıdalar ve süt ürünlerinin tüketimiyle ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (60, 61). Yapılan bir çalışmada, günlük 4.5-15 adet kafein içeren içecek tüketen bireylerde PMS görülme olasılığı, hiç kafein tüketmeyenlere kıyasla 7.5 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kafein tüketiminin

özellikle yorgunluk, sinirlilik, anksiyete ve meme hassasiyeti gibi PMS semptomlarının şiddetini artırdığı belirlenmiştir (61). Bazı çalışmalar, kalsiyum açısından zengin olan süt ve süt ürünlerinin serotonin sentezini destekleyerek karında şişkinlik, aşırı yeme isteği, kramp ve baş ağrısı gibi PMS semptomlarını hafifletebileceğini göstermektedir (62). Ancak, bazı araştırmalar bu ürünlerin gaz yapıcı etkileri nedeniyle sindirim sisteminde basınca neden olarak ağrı gibi semptomları şiddetlendirebileceğini bildirmektedir (63). Kalsiyum ve D vitamini takviyelerinin, ruh hali dalgalanmaları, ödem, yorgunluk ve sinirlilik gibi PMS semptomların şiddetini azaltmada etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Mikro besin ögeleri açısından zengin bir diyetin, özellikle omega-3 yağ asitleri, magnezyum, B grubu vitaminleri ve çinko gibi mikro besinlerin, nörotransmitter sentezi ve hormonal denge üzerinde olumlu etkiler yaratarak ruh hali değişimleri, kaygı, sinirlilik, yorgunluk ve fiziksel rahatsızlıkların şiddetini hafifletebileceği bildirilmiştir. 2019 yılında yapılan bir araştırmada da PMS'li ergen bireylerin, kontrol grubuna kıyasla daha düşük diyet kalitesine sahip olduğu; özellikle meyve, tam tahıl, deniz ürünü ve bitkisel protein tüketimlerinin daha az olduğu, buna karşın rafine karbonhidrat tüketimlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, PMS'nin hormonal etkenlerin ötesinde, beslenme düzeni ile de yakından ilişkili olduğunu ve mikro besin ögesi desteği ile semptom yönetiminin mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır (59).

2.1.5. Premenstrual sendromun klinik bulguları

PMS kadınların menstruasyon öncesi dönemde yaşadığı çeşitli duygusal, fiziksel, bilişsel ve davranışsal semptomlarla karakterize edilmektedir. PMS ve PMDB'ye ilişkin literatürde 200'ün üzerinde semptom tanımlanmış olup, bu belirtiler hafif düzeyden günlük yaşamı aksatacak şiddete kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Duygusal belirtiler arasında sinirlilik, ruh hali değişimleri, anksiyete ve depresif duygudurum yer almaktadır. Fiziksel semptomlar sıklıkla şişkinlik, meme hassasiyeti, yorgunluk ve belirgin yemek yeme isteği şeklinde görülürken, özellikle şişkinlik ve meme hassasiyeti, psikiyatrik bozukluklardan ayırt edici nitelikte olup PMS'nin en karakteristik fiziksel belirtileri olarak kabul edilmektedir (9, 10, 15). Bilişsel düzeyde, en sık bildirilen semptomlar arasında kontrol duygusunda azalma ve dikkat-

konsantrasyon güçlüğü, Davranışsal düzeyde ise sosyal çekilme, kişiler arası ilişkilerde zayıflama ve artan çatışma eğilimi yer almaktadır (15).

Ergen katılımcılarla gerçekleştirilen bir çalışmada, PMS semptomlarını değerlendirmek amacıyla uyarlanmış ölçme araçları kullanılmış ve en sık bildirilen semptomun öfke/sinirlilik olduğu belirlenmiştir. Bunu sırasıyla ağlama nöbetleri ve reddedilmeye karşı duyarlılık izlemiştir; katılımcıların %48,3'ü öfke/sinirliliği, %37,6'sı ise ağlama eğilimini orta ila şiddetli düzeyde yaşadığını ifade etmiştir. Bulgular, PMS'nin ergenlik döneminde duygusal denge ve sosyal işlevsellik üzerinde belirgin etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (64).

2.1.6. Premenstrual sendrom tanısı

PMS ve PMDB için çeşitli kurum ve araştırmacılar tarafından önerilen tanı kriterleri, semptomların türü, sayısı, süresi ve şiddeti açısından önemli ölçüde farklılıklar içermekte; bu durum hem klinik uygulamalarda tanı koyma sürecinde tutarsızlıklara yol açmakta hem de bilimsel araştırmalar arasında veri karşılaştırmasını güçleştirmektedir (43). Ayrıntılı bir anamnez alınması ve kapsamlı fiziksel muayene yapılması, premenstrual belirtilere benzer bulgulara yol açabilecek olası tıbbi ve psikiyatrik durumların dışlanması açısından büyük önem taşımaktadır. PMS tanısında, somatik ve/veya psikolojik semptomların menstrual döngünün luteal fazında başlaması, adetle birlikte gerilemesi, bireyin işlevselliğini bozacak düzeyde duygusal ya da fiziksel sıkıntıya neden olması ve söz konusu semptomların en az iki ardışık döngü boyunca prospektif olarak izlenmesi gerekmektedir (10). PMS ve PMDB için ACOG ve DSM-5 tanı kriterleri geliştirilmiş olup, bu kriterler tanının standardizasyonunu sağlamak, klinik değerlendirmeyi kolaylaştırmak ve tedavi planlarının belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla yapılandırılmıştır. ACOG kriterleri daha çok PMS'nin fiziksel ve duygusal belirtilerine odaklanırken, DSM-5 kriterleri PMDB'yi psikiyatrik düzeyde tanımlayarak özellikle duygudurum belirtilerinin ağırlıklı olduğu tabloları vurgulamaktadır (10, 43).

Premenstrual belirtilerin değerlendirilmesinde en kritik aşamalardan biri, bu semptomların bir PMS kapsamında mı ortaya çıktığını yoksa altda yatan başka bir sağlık sorununun ya da psikiyatrik durumun adet öncesi dönemdeki alevlenmesiyle mi ilişkili olduğunu doğru şekilde ayırt edebilmektir. Bu ayrımı güvenilir biçimde

yapabilmenin en etkili yolu ise, bireyin yaşadığı semptomları en az iki ardışık menstrual döngü boyunca günlük olarak prospektif biçimde kaydetmesidir. Bu yöntem, semptomların döngüsel paternini objektif biçimde görmeyi sağlayarak, doğru tanı konulmasına ve etkili bir tedavi planı hazırlanmasına yardımcı olur (15). PMS ve PMDB tanısında yaygın olarak kullanılan araçlar arasında yer alan, geçerliliği kanıtlanmış günlük izlem formu Sorunların Ciddiyetinin Günlük Kaydı (DRSP), klinik uygulamalarda güvenilirliği yüksek bir ölçüm yöntemi olarak öne çıkmaktadır (65).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Detaylı anamnez alınması ve geçerli ölçekler kullanılarak yapılan semptom değerlendirmesi sonrasında, eğer hasta menstrual döngüde semptomsuz bir dönemden bahsetmiyorsa, daha kapsamlı bir medikal değerlendirme yapılması önerilir. Bu durumda, semptomların başka bir kronik hastalığa bağlı olup olmadığını araştırmak önemlidir. Ayırıcı tanıda özellikle otoimmün hastalıklar, nörolojik bozukluklar, tiroid disfonksiyonları, irritabl bağırsak sendromu (IBS), polikistik over sendromu (PKOS), kronik pelvik ağrı, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, lupus, migren ve endometriozis gibi kronik ve siklik seyirli hastalıkların dışlanması gereklidir. Özellikle madde veya alkol kötüye kullanımı, fiziksel, cinsel ve duygusal istismar, yeme bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik hastalıklar göz ardı edilmemelidir (66).

Depresif ve anksiyete bozukluklarının kadınlarda daha yüksek oranlarda görülmektedir ve bu bozuklukların başlangıç dönemleri genellikle menarş öncesi veya menarş dönemine denk gelmektedir. Bu durum, kadınlarda PMS ile eşzamanlı seyreden psikiyatrik hastalıkların semptomlarının premenstrual dönemde belirginleşmesi nedeniyle, bu iki klinik tablonun birbirinden ayrımını güçleştirmektedir. Dolayısıyla, PMS tanısı konurken altta yatan psikiyatrik hastalıkların da dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (15, 22). Depresif bozukluklar, anksiyete bozuklukları PMDB seyrinde de ortaya çıka bilir. Yapılan değerlendirmelerde, anksiyete bozukluğu tanısı alan ergenlerin PMDB tanı ölçütlerini karşılama olasılıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, orta ila şiddetli düzeyde PMS veya PMDB tanısı almış bireylerin %23'ünde intihar düşüncelerinin mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu oran, premenstrual dönemle ilişkili psikiyatrik

semptomların yalnızca yaşam kalitesini değil, aynı zamanda bireyin güvenliğini tehdit eden düzeyde duygusal sıkıntıya neden olabileceğini göstermektedir (15). Bu nedenle, PMDB ve şiddetli PMS vakalarında ruhsal belirtilerin dikkatlice incelenmesi, intihar riski açısından değerlendirme yapılması ve gerekirse psikolojik destek sağlanması büyük önem taşımaktadır.

2.1.8. Premenstrual sendrom tedavisi

Ergen bireylerde, adet döngüsü ve hormonların ruh hali üzerindeki etkileri konusunda sağlık uzmanı tarafından yapılan bilgilendirme ve güven verici açıklamalar, bireyin semptom farkındalığını artırarak öngörü ve davranışsal yönetim becerilerini geliştirmesine katkı sağlar (66).

PMS tedavisi, semptomların şiddeti, bireyin kontrasepsiyon ihtiyacı ve önceki tedavi deneyimleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Tedavinin temel amacı, belirtileri hafifleterek yaşam kalitesini yükseltmek ve günlük işlevselliği korumaktır. Özellikle hafif düzeydeki vakalarda, bilgilendirme, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik olmayan yöntemler ilk basamak müdahale olarak önerilmektedir (10). Farmakolojik olmayan tedaviler arasında destekleyici veya psikolojik terapi, aerobik egzersiz ve diyet takviyesi bulunur. Günlük semptom kaydı, semptomların menstrual bağlantısı ve davranış değişikliği hakkında aile üyeleriyle tartışma destekleyici tedavi olarak kabul edilir (66). Kentsel bölgelerde yaşayan ergenlerin büyük çoğunluğu (%84,3) premenstrual semptomlar yaşadığını belirtmesine ve %69,4'ünün en az bir tür menstrual bozukluk yaşamasına rağmen, yalnızca küçük bir kısmı (%2) bu konularda sağlık uzmanlarından bilgi almış ve %16,3'ü tıbbi yardım aramıştır. Bu durum, ergenlere adet sağlığı hakkında bilgi verilmesinin, başka bir nedenle sağlık kuruluşuna başvurduklarında ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir (16).

2.1.9. Yaşam tarzı değişiklikleri

Hafif ve orta şiddette PMS varlığında ya da farmakolojik tedaviye başvurmak istemeyen bireylerde, tedavi sürecinde eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, vitamin ve mineral ile psikolojik destek gibi bir çok yönlü yaklaşımlar önerilmektedir (10).

Fiziksel aktivitenin nörokimyasal etkileri ve endorfin salınımını artırması, premenstrual dönemde ağrıların hafiflemesine ve ruh halinin iyileşmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca egzersiz, dikkat odağını değiştirerek PMS semptomlarını azaltmada yardımcı olabilir (66). Yapılan bir araştırmada, haftada üç gün 30 dakikalık aerobik egzersiz uygulanan sekiz haftalık bir programın ardından yalnızca ruh haline ilişkin belirtilerde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (67). Aynı araştırma grubunun yaptığı başka bir çalışmada ise, haftada üç kez 30 dakikalık ve dakikada 120–150 kalp atım hızına ulaşan aerobik egzersizlerin, kontrol grubuna göre baş ağrısı, mide bulantısı, kabızlık, ishal, karında şişkinlik, meme hassasiyeti ve iştahta değişiklik gibi fiziksel belirtileri belirgin şekilde azalttığı rapor edilmiştir (67). Yoga, PMS semptomlarını azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada etkili, güvenli ve yan etkisiz bir yöntemdir. Tahran'da PMS tanılı 62 kadınla yürütülen randomize kontrollü çalışmada, 10 haftalık yoga programı sonrasında duygusal, fiziksel ve davranışsal belirtilerde anlamlı iyileşme saptanmıştır (68).

2.1.10. Farmakolojik Tedavi

PMS ve PMDD tedavisinde en yaygın kullanılan psikotrop ajanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) olup, semptomların duygudurum bileşenlerini hedef alır. Ovulasyonu baskılamaya yönelik hormonal tedavi seçenekleri arasında ise kombine oral kontraseptif preparatlar (KOK) yer almaktadır (10).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Serotonin, PMS ve PMDB'nin gelişiminde etkili olduğu düşünülen temel nörotransmitterlerden biridir. SSRI'lar, şiddetli PMS ve PMDB vakalarında erişkin kadınlar için ilk basamak tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilse de, 18 yaş altı bireyleri kapsayan klinik araştırmalar oldukça sınırlıdır (15). Erişkin bireylerde gerçekleştirilen çok sayıda randomize kontrollü çalışma, fluoksetin, sertraline, paroksetin, sitalopram ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerinden venlafaksin gibi çeşitli SSRI'ların kullanımıyla, plaseboya kıyasla %50 ila %70 oranında semptomlarda belirgin iyileşme sağlandığını ortaya koymuştur (69). PMS ve PMDB tedavisinde kullanılan SSRI'lar arasında, yalnızca fluoksetin ve essitalopram çocuk ve ergenlerde FDA onayı almıştır (15).

Serotonin düzenlemesiyle yalnızca psikiyatrik değil, şişkinlik, meme hassasiyeti, iştah artışı ve yorgunluk gibi fiziksel belirtileri hafiflettiği gösterilmiştir. Ancak, bu ilaçlar uykuya dalmada güçlük, hiperhidrozis, gastrointestinal semptomlar ve cinsel disfonksiyon gibi yan etkilere yol açabilir (15, 70). 13–18 yaş aralığındaki 3617 ergenden oluşan geniş bir kohort çalışmasında, en sık bildirilen yan etkiler arasında baş ağrısı ve mide bulantısı görülmüştür (71).

SSRI kullanımı dört farklı şekilde ola bilir: sürekli, aralıklı, yarı-aralıklı ve belirtiler ortaya çıktığında (10, 11). Sürekli kullanım, hem PMS semptomlarını hem de eşlik eden psikiyatrik bozuklukları yönetmek için uygun olup, sabit plazma düzeyleri sayesinde duygudurum dalgalanmalarını önlemede etkilidir. Aralıklı kullanım ise ovulasyon sonrası luteal fazla sınırlıdır ve olumsuz etkilerinin sınırlı olması nedeniyle bazı hastalar için tercih edilebilir. Yarı-aralıklı ve belirti odaklı yaklaşımlar, tedavinin semptomların başladığı döneme odaklanarak minimal dozla etkinlik sağlamayı amaçlar; özellikle hafif ve kısa süreli semptomları olan bireylerde uygulanabilir. Ancak SSRI'ların terapötik etkisinin gecikmeli başlaması nedeniyle, bu yöntemler yalnızca hızlı etki gösteren ajanlarla kullanılmalıdır. Ayrıca, ergenlerde düzensiz siklus ve anovulasyon yaygın olduğu için, semptom odaklı tedavi bu yaş grubunda sınırlı uygulanabilirliğe sahiptir.

Non-serotonerjik antidepresanların PMS ve PMDB tedavisindeki etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Alprazolam, özellikle luteal fazda kısa süreli ve aralıklı kullanıldığında PMS semptomlarını hafifletmede ikinci basamak bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Ancak uzun süreli kullanımda bağımlılık ve yoksunluk riski nedeniyle dikkatli hasta seçimi ve izlem gereklidir (72).

Hormon Tedavisi

Geçmişte yapılan çalışmalar, hipotalamik hipofiz over eksenini baskılayarak anovulasyon oluşturan KOK formülasyonlarının, PMS'ye bağlı fiziksel belirtilerde kısmi iyileşme sağladığını, ancak duygudurumla ilişkili semptomlar üzerinde tutarlı ve net sonuçlar ortaya koymadığını göstermiştir (10). Yapılan bir çalışmada, KOK kullanan kadınların yaklaşık %16'sı duygudurum bozukluğu bildirmiş; katılımcıların yalnızca %12,3'ü ruh hali üzerinde iyileşme fark ettiğini belirtirken, %71,4'ü KOK

kullanımının duygudurumları üzerinde herhangi bir etkisi bulunmadığını belirtmiştir (73). Drospirenon ve etinil estradiol kombinasyonu, PMS semptomlarının tedavisinde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşme sağlamaktadır. Drospirenonun antiandrojenik ve antimineralkortikoid etkileri sayesinde ödem, meme hassasiyeti ve irritabilite gibi belirtilerde azalma gözlenmektedir (10, 74). KOK, özellikle ergenlerde ovulasyonu baskılayarak hormonal dalgalanmaları azaltması yoluyla adet döngüsünü düzenlediği, dismenore, akne ve hirsutizm gibi semptomları hafiflettiği ve bu sayede klinik olarak anlamlı yararlar sağladığı gösterilmiştir (75).

Premenstrual semptomların yönetiminde, NSAID'ler prostaglandin sentezini azaltarak ağrı, bulantı ve yorgunluğu hafifletmede etkilidir. Sıvı retansiyonu ve meme hassasiyeti gibi belirtilerde ise diüretik ve antiandrojenik etkileri olan spironolakton tercih edilir. Özellikle luteal fazın ikinci yarısında uygulanan 100 mg/gün spironolakton, hem fiziksel hem de duygudurumla ilişkili semptomları azaltma potansiyeli taşır (10, 76).

PMS Tedavisinde Psikoterapötik Yaklaşımlar

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), PMS tedavisinde sıkça başvurulan ve etkinliği bilimsel verilerle desteklenen bir psikoterapi yöntemidir. BDT, bireyin olumsuz otomatik düşüncelerini tanımasına, bu düşünceleri yeniden yapılandırmasına ve duygusal tepkilerini daha işlevsel biçimde düzenlemesine yardımcı olur. Bu yöntem özellikle PMS'ye eşlik eden anksiyete, depresif duygudurum, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü ve stresle baş etme zorlukları gibi psikolojik ve davranışsal belirtilerin hafifletilmesinde etkilidir. Yapılan çalışmalar, BDT uygulamalarının semptomların şiddetini azaltmanın yanı sıra yaşam kalitesini artırdığını da göstermektedir. Grup terapileri, bireysel seanslar veya çevrimiçi platformlar aracılığıyla uygulanabilen BDT, ilaç tedavisinin yanı sıra tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kullanılabilir gibi, bazı durumlarda tek başına da etkili olabilmektedir (77).

Alternatif Tedaviler

Kalsiyum, B6 vitamini, Vitex agnus-castus, ginkgo biloba ve akupunktur gibi çeşitli takviyeler PMS semptomlarının hafifletilmesinde potansiyel fayda sağlamaktadır. 2011'de yapılan sistematik bir derleme, Vitex agnus-castus, ginkgo

biloba ve safranın özellikle etkili olabileceğini göstermiştir. Bu ürünlerin etkinliğine dair farklı düzeylerde kanıtlar mevcuttur (10, 78).

PMS tanılı genç üniversite öğrencileriyle yapılan bir çalışmada, üç ay boyunca günde iki kez 500 mg kalsiyum karbonat alan bireylerde yorgunluk, iştah değişimleri ve depresif belirtilerde anlamlı azalma görülmüştür. Bu sonuçlar, kalsiyumun PMS semptomlarının yönetiminde etkili ve güvenli bir destekleyici tedavi olabileceğini göstermektedir (79). Bir çalışmada, günlük 80 mg B6 vitamini kullanımının fiziksel belirtiler üzerinde etkili olmadığı ancak ruh haliyle ilişkili PMS semptomlarını plaseboya göre daha fazla azalttığı bildirilmiştir. Yüksek dozda piridoksin periferik nöropati riski taşısa da, orta düzeyde dozlarda güvenli ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (80). Bahrami ve arkadaşlarının çalışmasında, 9 hafta boyunca haftalık 50.000 IU D vitamini takviyesinin ergenlerde PMS ve dismenore semptomlarını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (78).

Bazı çalışmalar akupunkturun PMS semptomlarını hafifletmede etkili olabileceğini öne sürse de, bu alandaki bilimsel kanıtlar sınırlıdır. 277 katılımcıyı içeren beş çalışmanın yer aldığı bir Cochrane derlemesi, akupunktur ve akupresürün sahte kontrollere kıyasla fiziksel ve psikolojik semptomlarda iyileşme sağlayabileceğini göstermiştir. (10, 81).

2.2. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.2.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle Akdeniz havzasındaki Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap topluluklarında sık görülen, otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş atakları, poliserozit, artrit, artralji ve erizipel benzeri cilt lezyonları ile seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır (82).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin genetik temeli, 1997 yılında MEFV geninin tanımlanmasıyla ortaya konmuştur. 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunan MEFV geni, 781 amino asitten oluşan ve pirin (pyrin/marenostri) olarak bilinen proteinin kodlanmasından sorumludur. Bu genin transkripti, inflamatuvar yanıt sürecinde önemli rol oynayan granülositlerde eksprese edilmektedir. 1997 yılında Fransız FMF Konsorsiyumu ve Uluslararası FMF Konsorsiyumu tarafından yürütülen

ilk çalışmalarda, MEFV geninin ekzon 10'unda M680I, M694V, M694I ve V726A olmak üzere dört yaygın mutasyon tanımlanmıştır. AAA tarihindeki diğer önemli gelişme ise, 1972 yılında kolşisin tedavisinin uygulanmaya başlanmasıdır. Bu buluş, hastalık ataklarının sıklığını ve şiddetini belirgin şekilde azaltmakla kalmamış, aynı zamanda en ciddi komplikasyonlardan biri olan renal amiloidozun önlenmesinde de rol oynamıştır (83).

2.2.2. Tarihçe

AAA tarihçesi, 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından aralıklı ateş, lökositöz ve karın ağrısı atakları geçiren 16 yaşındaki bir olgunun bildirilmesiyle başlamış, ancak bu tablo o dönemde tanımlanamamıştır (84). Hastalığın ilk klinik tanımı, 1945 yılında Siegal tarafından "benign paroksizmal peritonit" adıyla literatüre kazandırılmıştır (85).1951 yılında Cattan ve Mamou, AAA ile renal amiloidoz arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş (86), 1958 yılında Heller ve arkadaşları, hastalığın otozomal resesif kalıtım gösterdiğini ve yineleyen ateş ataklarıyla karakterize olduğunu ve özellikle Akdeniz ülkelerinde sık görüldüğünü belirtmiş, bu nedenle hastalığın kalıtsal yapısını yansıtmak amacıyla "*Familial Mediterranean Fever* (FMF), yani Ailesel Akdeniz Ateşi" adını önererek günümüzde kullanılan ismin temelini atmışlardır (87).

2.2.3. Epidemioloji

AAA, en sık Akdeniz kökenli topluluklarda görülmekle birlikte, göç ve seyahatler nedeniyle artık dünya genelinde tanımlanmaktadır. En yüksek prevalans Türklerde (1/400–1/1000) saptanırken, Ermenistan'da ise sıklık yaklaşık 1/500' olup, MEFV mutasyonlarının taşıyıcılık oranı ise oldukça yüksektir (1/7 canlı doğum). Yahudi toplulukları arasında hastalığın yaygınlığı etnik kökene göre farklılık göstermekte olup, genel olarak değerlendirildiğinde, AAA 'dan etkilenen Yahudilerde prevalansın 1/1000'in biraz üzerinde olduğu ve dünya genelinde 10.000'den fazla Yahudi bireyin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmektedir. Ürdün, Lübnan ve Suriye gibi Orta Doğu ülkelerinde de birçok vaka bildirilmiş, ancak bu bölgelerde net prevalans oranları belirlenememiştir (82). Lübnan'da Myrna Medlej-Hashim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, büyük ailenin 461 üyesi arasında AAA prevalansı 1/7 olarak saptanmıştır (88).

2.2.4. Genetik

AAA hastalığında klinik tablo, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde görev alan pyrin adlı proteini kodlayan MEFV geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta olup toplam 10 ekzon içermektedir. AAA olgularının büyük çoğunluğunda saptanan genetik mutasyonlar, özellikle ekzon 10 ve daha az oranda ekzon 2 bölgelerinde yoğunlaşmakta ve bu mutasyonlar Akdeniz kökenli hastaların yaklaşık %85'inde sorumlu tutulmaktadır (82). Bugüne kadar, çoğunluğunun klinik önemi netlik kazanmamış olmakla birlikte, toplamda 310 farklı MEFV varyantı tanımlanmıştır. AAA ile ilişkili yaygın MEFV gen mutasyonlarının görülme sıklığı, etnik köken ve coğrafi yerleşim gibi faktörlere bağlı olarak populasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Bu varyasyon, hastalığın genetik epidemiyolojisini ve klinik seyir özelliklerini yorumlamada önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir (89). Genellikle M694V homozigotluğu, AAA'nin şiddetli formu ile ilişkilendirilirken, E148Q ve V726A mutasyonları daha hafif seyirli hastalık tablolarıyla bağlantılıdır. Ancak bazı çalışmalarda, V726A-E148Q bileşik aleline homozigot olan bireylerde de, M694V homozigotluğu kadar ciddi klinik bulguların geliştiği bildirilmiş olup, bu durum AAA'nın alelik heterojenitesine ve hastalık şiddetindeki genetik çeşitliliğe dikkat çekmektedir (89).

Papadopoulos ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında, AAA ile ilişkili MEFV gen mutasyonlarının popülasyonlar arası dağılımı ve genetik çeşitliliği incelenmiştir. Toplam 14 farklı etnik gruba ait 16.756 kromozom verisi üzerinden yapılan analizlerde, en sık rastlanan mutasyonun M694V olduğu belirlenmiş, bunu V726A, M680I, E148Q ve M694I mutasyonları takip etmiştir (90). Mutasyon taşıyıcılığı oranı genel olarak %18,6 olup, bu oran Akdeniz havzasındaki toplumlarda anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir.

Bazı genetik çalışmalar, AAA hastalık fenotiplerinin belirli mutasyonlarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Özellikle M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde, AAA'nın en ciddi komplikasyonlarından biri olan AA tipi amiloidoz gelişme riski anlamlı derecede artmakta, bu bireylerde hastalığın başlangıç yaşı daha erken olmakta ve artrit ile artralji gibi kas-iskelet sistemi bulgularının görülme sıklığı

belirgin şekilde yükselmektedir. Bu veriler, M694V mutasyonunun yalnızca genetik bir yatkınlık göstergesi değil, aynı zamanda hastalığın fenotipik şiddetini ve klinik seyrini belirleyen önemli bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (91).

2.2.5. Patogenez

AAA çoğunlukla otozomal resesif kalıtmı bir hastalık olmasına rağmen, MEFV genindeki fonksiyon kazancı (*gain-of-function*) mutasyonlarından kaynaklanır. MEFV geni, inflammasom aktivasyonunda rol oynayan pirin adlı proteini kodlar. Pirin, özellikle granüositler, monositler, dendritik hücreler, sinovyal ve serozal fibroblastlar gibi doğuştan bağışıklık sistemi hücrelerinde eksprese edilir. Bu da AAA'da görülen semptomları açıklar (92).

MEFV genindeki mutasyonların hastalıkta fonksiyon kazancı mı yoksa fonksiyon kaybı mı oluşturduğu konusu uzun süre tartışmalı olmuştur. Papin ve ark. pirin yıkımının ardından kaspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 β salınımında artış olduğunu göstererek fonksiyon kaybı modelini desteklemişlerdir (93). Benzer şekilde, Hesker ve ark. MEFV geni bulunmayan farelerde, inflamatuvar uyarana yanıt olarak makrofajlardan artmış IL-1 β salınımı gözlemleyerek bu hipotezi güçlendirmiştir (94). Bazı araştırmalar MEFV mutasyonlarının fonksiyon kazancı yarattığını desteklemektedir. Booty ve ark. AAA hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla pirin ekspresyonunun anlamlı derecede arttığını göstermiştir (95). Yu ve ark. ise aktive olan pirin'in, ASC ve PTSPIP1 proteinleri ile etkileşerek trimoleküler bir kompleks oluşturduğunu, bu kompleksin doğrudan kaspaz-1'i aktive ederek IL-1 β üretimini artırdığını ortaya koymuştur (96). Bu bulgular, AAA'ya neden olan MEFV mutasyonlarının fonksiyon kazancı mutasyonları olduğunu desteklemekte ve hastalığın temelinde pirin inflammasom aktivasyonunun yattığını düşündürmektedir.

Pirin, mikrotübül ağı ile bağlantılı şekilde sitoplazmada konumlanan ve doğuştan gelen immün savunma mekanizmalarında görev üstlenen bir algılayıcı proteindir (PRR). Diğer PRR'lerden farklı olarak pirin, doğrudan patojene bağlı moleküler örüntüleri (PAMPs - *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) veya hasar ilişkili moleküler örüntüleri (DAMPs - *Damage-Associated Molecular Patterns*) tanımaz, bunun yerine, hücrel homeostazı bozan sinyalleri, özellikle RhoA GTPaz aktivitesindeki değişiklikleri algılar (92).

Normalde RhoA, PKN1/PKN2 kinazlarını aktive ederek pirin'in fosforilasyonunu ve 14-3-3 proteinlerine bağlanmasını sağlar, bu da inflammasom aktivasyonunu baskılar. Ancak AAA'ya yol açan MEFV mutasyonları, bu düzenleyici etkileşimleri bozarak pirin inflammasomunun kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olur ve inflamatuvar ataklara ve pyroptozise yol açar (92).

2.2.6. Klinik bulgular

AAA, serozit, artrit, kutanöz bulgular ve başta renal tutulum olmak üzere uzun dönem komplikasyonlarla ilişkili olabilen, tekrarlayan ateş ataklarıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu ataklar genellikle 12-72 saat arasında sürer ve kendiliğinden sonlanır. Ataklar arasındaki süre ise haftalardan yıllara kadar değişkenlik gösterebilmektedir (82). Bununla birlikte, birçok hastada prodromal belirtiler görülebilir. Hastaların bir kısmında ataklardan önce huzursuzluk, miyalji, ishal, bulantı veya kusma gibi prodromal belirtiler görülebilir. Prodromal belirtiler genellikle karın ağrısı ile seyreden abdominal ataklarda daha sık olmakla birlikte, eklem ve plevral tutulumlu ataklarda da gözlenebilir (97).

AAA hastalığı genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlamakta olup, hastaların çoğunda ilk semptomlar yaşamın ilk yirmi yılı içinde ortaya çıkmaktadır. Kırk yaş sonrasında başlangıç nadirdir. Yaş ilerledikçe, atakların sıklığı ve şiddeti genellikle azalır. AAA ataklarını tetikleyen birçok çevresel ve fizyolojik faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında soğuğa maruz kalma, yüksek yağ içeren diyet, yoğun fiziksel aktivite, cerrahi müdahaleler, enfeksiyonlar, duygusal stres, sisplatin kullanımı ve menstrual döngü sayılabilir (97).

Ülkemizde farklı merkezlerin katılımıyla AAA Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada ise en yaygın klinik bulgular sırasıyla peritonit (%93,7), ateş (%92,5), artrit (%47,4), plörit (%31,2), miyalji (%39,6) ve erizipel benzeri deri lezyonları (%20,9) olarak rapor edilmiştir (98).

Ateş

Çocukluk döneminde ateş, tek belirti olabilir (89). Ateşin şiddeti hafif dereceden 38-40°C'ye kadar değişebilir. Genellikle ataklara eşlik eder ve neredeyse her epizotta görülür. Ancak tedavi altında olan hastalarda, atak sırasında ateş

gözlenmeyebilir (97). AAA ataklarına eşlik eden ateş, ateş düşürücü veya steroid tedavilerine kısmi yanıt verebilmekte; ancak antibiyotik tedavisinin bu ataklar üzerinde herhangi bir terapötik etkisi bulunmamaktadır (89). Ateşsiz ataklar tanımlayan hasta grubu sayısı ise oldukça azdır (99).

Karın Ağrısı ve Poliserozit

AAA olgularında abdominal ataklar, en sık görülen klinik bulgular arasında yer almakta olup, hastaların yaklaşık %95'inde izlenmektedir ve olguların yarısında ilk belirti olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu ataklar lokalize sınırlı olabilirken, bazı hastalarda yaygın peritonit tablosuna evrilebilir. Klinik bulgular hafif abdominal distansiyondan ileri düzey peritonit bulgularına kadar farklılık gösterebilmektedir. Fizik muayenede abdominal distansiyon, rebound hassasiyeti ve bağırsak seslerinde azalma tipiktir ve direkt grafilerde hava-sıvı seviyeleri izlenebilir (97). Ataklar genellikle 2-3 gün içerisinde spontan olarak gerilemektedir. Atak esnasında konstipasyon sık gözlenirken, bazı hastalarda (%10-20) atak sonrasında ishal gelişebilmektedir (89).

AAA'ya bağlı abdominal ataklar, akut batın tablolarını taklit edebileceğinden ayırıcı tanıda dikkatli olunmalı, bazı hastalar yanlışlıkla apendektomi veya laparotomiye yönlendirilebilmektedir. AAA atakları genellikle kendiliğinden gerilerken, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolşisinin yan etkileri gibi diğer olası faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir (97). Türkiye AAA Çalışma Grubu'na göre apendektomi oranı %19'dur; ayrıca, akut batın ile başvuran hastaların yaklaşık %2'sinde AAA tanısı konulmuştur (99).

AAA hastalarının yaklaşık %45'inde görülen göğüs ağrısının en yaygın nedeni plörit, daha nadiren ise perikardittir. Plörit, ateş, inspirasyonla artan yan ağrısı, solunum seslerinde azalma ve plevral friksiyon sesi ile seyreden akut bir tablo olup, genellikle 48 saat içinde kendiliğinden düzelir (91). Nadiren AAA'nın tek klinik bulgusu olabilir (91) Perikardit, AAA'da nadir görülen bir tablodur ve genellikle retrosternal ağrı ile karakterizedir. Elektrokardiyogramda ST segment elevasyonu, radyografilerde geçici kardiyak silüet genişlemesi ve ekokardiyografide perikardiyal efüzyon bulguları saptanabilir (97).

Artir/Atralji

AAA olgularının yaklaşık %75'inde eklem tutulumu gözlenmekte olup, bu tutulum sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerinde lokalize monoartrit şeklinde ortaya çıkmaktadır; daha nadiren omuz, temporomandibular ve sternoklaviküler eklemler de etkilenebilir. Ataklar tedaviye ihtiyaç duyulmadan 2-3 gün içinde kendiliğinden ortadan kalkar ve çoğunlukla steril sinoviyal efüzyon eşlik eder (89). Eklem tutulumu olan bireylerde amiloidoz gelişme riskinin eklem tutulumu bulunmayan hastalara oranla yaklaşık üç kat arttığı rapor edilmiştir (97). Hastaların küçük bir kısmında (%5) ise uzun süreli artrit atakları meydana gelebilir ve bu durum, kalıcı eklem hasarı ya da deformiteye yol açabilir (91).

Vaskülit

AAA hastalarında amiloidoza ek olarak, fibriler glomerülonefrit, mezanjiyal proliferatif glomerülonefrit, IgA vaskülit ve poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitlere bağlı böbrek tutulumları da gözlenebilmektedir. MEFV gen mutasyonlarının inflamatuvar yanıtı artırarak bu vaskülitlerin gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (100). Kukuy ve ark. yaptığı çalışmada, günlük proteinüri miktarı 0.5 g üzerinde olan 25 AAA hastasına uygulanan böbrek biyopsilerinde, 10 hastada amiloidoz dışı böbrek hastalığı saptanmış; bu nedenle, 0.5 g/24 saat üzeri proteinüri saptanan AAA hastalarında böbrek biyopsisi yapılması önerilmiştir (101). AAA'ya en sık eşlik eden vaskülit tipi IgA vaskülit iken, PAN daha nadir olmakla birlikte IL-1 aracılı inflamasyon mekanizması üzerinden AAA ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (100). Özdoğan ve ark. AAA ile birlikte IgA vaskülit görülme sıklığını %7, PAN sıklığını ise %1 olarak bildirmiştir. Türkiye AAA Çalışma Grubu verilerine göre ise bu oranlar sırasıyla %2.7 (IgA vaskülit) ve %0.9 (PAN) olarak raporlanmıştır (102).

Cilt tutulumları

AAA'da en sık görülen cilt bulgusu olan erizipel benzeri eritem, genellikle ateşle birlikte ortaya çıkan, ayak sırtında malleoller üzerinde ve tibia ön yüzünde lokalize olan, sınırlı ve geçici cilt lezyonlarıyla karakterizedir. Bu bulgu, özellikle 18

yaş altı başlangıçlı olgularda daha sık görülmekte olup, hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir klinik belirteçtir (91).

Amiloidoz

Amiloidoz, AAA'nın ciddi komplikasyonlarından biridir ve atakların sıklığı, tipi ya da şiddetiyle doğrudan ilişkili değildir. AAA hastalarında amiloidoz gelişiminde MEFV genindeki M694V mutasyonunun en belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, V726A mutasyonunu heterozigot veya homozigot olarak taşıyan bireylerde de AAA'ya bağlı amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (89).

Amiloidoz gelişimi, sırasıyla serum amiloid A (SAA) gibi öncü proteinlerin artışı, bu proteinlerin amiloid fibrillerine dönüşerek dokularda birikmesi ve sonucunda organ hasarının ortaya çıkması şeklinde üç aşamalı bir süreci takip eder. SAA üretimi, özellikle kronik inflamatuvar hastalıklar (AA tipi amiloidoz) ve immünoglobulin hafif zincir bozuklukları (AL tipi amiloidoz) gibi durumlarda belirgin şekilde artar. Klinik tabloda en erken ve en sık karşılaşılan bulgu proteinüridir; süreç ilerledikçe nefrotik sendrom gelişebilir ve bu durum son evre böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir (103). Bazı bireylerde amiloidoz, AAA'nın tipik semptomları olmaksızın, hastalığın ilk ve tek belirtisi olarak ortaya çıkabilir ve bu durum AAA tip 2 olarak tanımlanır (91). Amiloid genellikle böbrek, karaciğer, dalak ve kalpte birikerek semptom gösterebilir.

Literatüre göre, amiloidoz Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde ve Türk toplumunda diğer gruplara kıyasla daha yaygın olduğunu görülmektedir. Türkiye AAA Çalışma Grubu verilerine göre amiloidoz sıklığı %12,9 iken, son dönemde gerçekleştirilen farklı bir çalışmada ise bu oran yaklaşık %2,9'a düşmüştür. Bu düşüş, muhtemelen erken tanı, hasta farkındalığının artması ve etkili tedavi yaklaşımları ile açıklanabilmektedir (98).

Amiloidozun tanısında histopatolojik değerlendirme altın standart olup, tanı şüphesi bulunan olgularda genellikle ilk basamak olarak abdominal yağ dokusu veya minör tükürük bezlerinden biyopsi tercih edilir. Negatif sonuçlarda ya da tutulumun güçlü şekilde düşünüldüğü durumlarda, böbrek, rektal veya gastrointestinal sistem gibi daha invaziv alanlardan biyopsi gerekebilir (104). Histolojik olarak doğrulanan 236 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, bunların 19'u AA tipi amiloidoz olarak

sınıflandırılmış olup, rektal biyopsinin tanıdaki duyarlılığı %84 olarak gösterilmiştir (105).

Kolşisin, AAA tedavisinde hem atakların sıklığını azaltma hem de AA tipi amiloidoz gelişimini önleme açısından temel ilaçtır. Günlük düzenli kullanımı, SAA düzeylerini düşürerek amiloid fibril oluşumunun önüne geçmekte ve renal amiloidoz riskini belirgin şekilde azaltmaktadır (89). Zemer ve ark. 22 hasta üzerinde gerçekleştirdiği prospektif kontrollü çalışma, kolşisinin AAA'ya bağlı amiloidoz gelişimini anlamlı düzeyde engellediğini ortaya koyan ilk bilimsel çalışmalardan biri olarak kabul edilmektedir (106).

Nörolojik tutulum

AAA esas olarak inflamatuvar bir hastalık olup başlıca seröz membranları etkileyen ataklarla seyretse de, nörolojik sistem de nadiren tutulabilmektedir. Nörolojik değerlendirmelerde en fazla bildirilen semptom baş ağrısı olup, nadiren aseptik menenjit (Mollaret sendromu) tablosu da gözlenebilmektedir (89).

Skrotal tutulum

Skrotal tutulum, genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde görülürken, 20 yaş sonrasında daha nadir rastlanır. Klinik olarak tek taraflı ödem, kızarıklık ve hassasiyet ile karakterizedir ve tunica vaginalis'in inflamasyonu sonucunda gelişir. 12-24 saat içinde anatomik sekel bırakmadan kendiliğinden geriler. AAA'nın erkek hastalardaki ilk kliniği, bazen sadece skrotal şişlik şeklinde sınırlı kalabilir (107).

Karaciğer-Dalak Tutulumu

Kolşisin tedavisi altında olan AAA hastalarında, akut hepatit ve tekrarlayan hiperbilirubinemi vakaları rapor edilmiştir (107). AAA hastalarının %30-50'sinde splenomegali görülebilir, ancak bu hastaların çoğunda rektal biyopsilerde amiloidoz saptanmamıştır. 2019 yılında bildirilen bir olgu sunumunda, hipersplenizm nedeniyle splenektomi uygulanan 30 yaşındaki bir AAA hastasında, dalak dokusunda AA tipi amiloid birikimi tespit edilmiş ve bu bulgu, hipersplenizme bağlı dalak amiloidozunun ilk vakası olarak literatüre geçmiştir. Dalak amiloidozu genellikle asemptomatiktir, fakat bazı olgularda dalak rüptürü bildirilmiştir (108).

2.2.7. Ailesel Akdeniz Ateş ve Klinik-Subklinik İnflamasyon

AAA atakları sırasında lökositoz, CRP, ESH ve diğer akut faz reaktanlarında artış saptanır. Hastaların büyük bir kısmında kronik immun aktivasyonu yansıtan splenomegali, kemik mineral yoğunluğunda azalma, normokromik normositik anemi ve çocuklarda büyüme geriliği gibi bulgular görülür (109). CRP ve SAA gibi AA amiloid fibrillerinin öncüsü olan belirteçler, inflamasyonu değerlendirmede güvenilir ve duyarlı göstergelerdir (89).

Kolşisin tedavisine rağmen, atak dışı dönemlerde hastaların %30 ile %90'ında CRP ve SAA düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu klinik sessiz dönemlerde ayrıca lipoprotein(a), homosistein ve adrenomedullin gibi inflamasyon göstergelerinde de yükselme izlenmiştir. Aktif nötrofillerden salınan S100-A12 düzeyinin, hastalık aktif olsun ya da olmasın, kolşisin tedavisine rağmen yüksek kaldığı belirtilmiştir (109).

Atak dışı dönemlerde AAA hastalarında IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ve IL-18 düzeylerinde artış saptanmış, kolşisin tedavisi bu düzeyleri kısmen azaltmasına rağmen transkripsiyon hızlarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir (110). Ayrıca, TNF, IFN- γ , VEGF-1 ve sICAM-1 gibi inflamatuvar belirteçlerin de atak dışı dönemlerde yüksek olması, AAA'da subklinik inflamasyonun klinik olarak sessiz dönemlerde de sürdüğünü göstermektedir (111-113).

2.2.8. Ailesel Akdeniz Ateş Tanısı

AAA tanısını kesin olarak gösteren bir fizik muayene bulgusu ya da laboratuvar testi bulunmamaktadır. Tanı hastanın klinik semptomları, aile öyküsü, biyokimyasal ve genetik test sonuçları, tedaviye verilen yanıt ile birlikte benzer tabloya yol açan diğer otoinflamatuvar hastalıkların dışlanması ile konulur. Genetik testler tanıyı destekleyici niteliktedir, ancak tek başına tanı koydurucu değildir. Hastalık atağı sırasında yapılan değerlendirmelerde, lökositoz, CRP, ESH ve fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinde yükselme, atağın ardından bu değerlerin normale dönmesi ile birlikte tanı sürecine katkı sağlar (82). Hastalığın tanısını belirlemek amacıyla klinik uygulamalarda genel kabul görmüş tanı kriterleri esas alınmaktadır (114-116).

Tablo 2.1. Tel-Hashomer AAA tanı kriterleri (114).

Majör kriterler
• Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
• sAA tipi amiloidozun başka bir nedene bağlanamaması
• Kolşisin tedavisine sürekli ve iyi yanıt alınması
Minör kriterler
• Tekrarlanan ateşli ataklar
• Erizipel benzeri döküntü
• Birinci derece akrabada AAA öyküsü
Olası Tanı: 1 majör + 1 minör kriter
Kesin Tanı: 2 majör veya 1 minör + 2 minör kriter
sAA: serum amiloid A; AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

Tablo 2.2. Livneh ve ark. AAA tanı kriterleri (115).

Majör Kriterler: Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)
1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Sadece ateş ataklarının gözlenmesi
5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör Kriterler: 1-3. İnkomplet bir ya da daha fazla aşağıdaki atakları içeren
1. Göğüs
2. Karın
3. Eklem
4. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
5. Kolşisinle tedaviye iyi yanıt
Destekleyici Kriterler:
1. Ailesinde AAA bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden sonlanması
6. Ataklar arası semptom görülmemesi
7. İnflamasyon göstergesi olan anormal laboratuvar test sonuçları (lökositoz, ESR, fibrinojen, sAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz cerrahi girişimler (ör. laparotomi, apendektomi) öyküsü
10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 majör kriter veya; en az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.
sAA: serum amiloid A; ESH: eritrosit sedimantasyon hızı; AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

Tablo 2.3. EUROFEVER/PRINTO Sınıflama Kriterleri (116).

Genotip Durumu	Gerekli Klinik Bulgular
Onaylanmış MEFV genotipi	Aşağıdakilerden en az biri: - Atak süresi 1-3 gün - Artrit - Göğüs ağrısı - Karın ağrısı
Onaylanmamış MEFV genotipi	Aşağıdakilerden en az ikisi: - Atak süresi 1-3 gün - Artrit - Göğüs ağrısı - Karın ağrısı
**Hastada patojenik veya muhtemel patojenik MEFV mutasyonu mevcutsa ve klinik bulgulardan en az biri varsa tanı konabilir. **Genetik bulgu belirsizse veya VUS varsa, daha fazla klinik bulgu aranır.	

2.2.9. Ailesel Akdeniz Ateş Ayırıcı Tanısı

AAA, tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize olmakla birlikte, benzer klinik tablolar gösteren birçok otoinflamatuvar ve bağ dokusu hastalığıyla ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati (PFAPA), hiperimmünoglobulinemi D sendromu (HIDS), TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum ve akne (PAPA) sendromu ve Blau sendromu gibi genetik otoinflamatuvar hastalıkların yanı sıra Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve romatoid artrit de AAA ile karışabilmektedir. Abdominal ataklar akut batın tablolarını taklit edebilirken; eklem tutulumları juvenil artrit veya septik artrit, plevral ağrı ise pulmoner emboli gibi durumlarla karışabilir (92). Bu nedenle, tanı sürecinde klinik semptomlar, etnik köken, ailesel yatkınlık, genetik analizler ve kolşisin yanıtı birlikte değerlendirilmelidir.

2.2.10. Ailesel Akdeniz Ateş Tedavisi

AAA tedavisinde temel hedefler, hastalarda görülen klinik alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, ataklar arasında devam eden subklinik inflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlamak ve hastalığın en ciddi komplikasyonlarından biri olan AA tipi amiloidoz gelişimini engellemektir (82).

M694V homozigot mutasyonu olan ya da M694V ile birlikte başka bir hastalık yapıcı aleli taşıyan bileşik heterozigot bireylerde, tanı konur konmaz kolşisin tedavisine başlanması önerilmektedir. Kolşisin, alevlenmelerin kontrol altına alınmasının yanı sıra, AA tipi amiloidoz gelişimini etkin biçimde önlemektedir. Bu sebeple, klinik tanı konur konmaz tedaviye başlanması, hastalığın prognozunu doğrudan etkileyebilecek niteliktedir (91). Kolşisin tedavisine direnç nadir görülmekle birlikte, özellikle M694V homozigot bireylerde yaklaşık %5-10 oranında raporlanmış olup, ilacın dar terapötik indeksi nedeniyle tolere edilebilen maksimum doz, hastalık aktivitesini baskılamada yetersiz kalabilmektedir (82).

AAA'nın oluşum mekanizmalarında IL-1 β 'nin merkezi bir rol üstlendiği düşünülmekte olup, bu nedenle IL-1 β 'yi baskılayan tedavi yaklaşımları son dönemde ön plana çıkmıştır (117). Altı aydan uzun süre en yüksek tolere edilen dozda kolşisin tedavisi uygulanmasına rağmen ayda en az bir atak yaşayan hastalarda anti-IL-1 β biyolojik ajanları kanakinumab, anakinra, rilonasept tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmelidir (118).

Literatürdeki çeşitli vaka serileri ve retrospektif çalışmalarda, günlük subkutan uygulanan anakinra'nın AAA atak sıklığı ve süresini anlamlı düzeyde azalttığı, çoğu hastada atakların tamamen kontrol altına alındığı ya da belirgin ölçüde hafiflediği bildirilmiştir (119). Kolşisine dirençli AAA hastalarını değerlendiren 22 yayını kapsayan bir sistematik derlemede, 64 hastanın %76,5'inde ataksız tam yanıt, %18,8'inde ise kısmi yanıt bildirilmiş olup, yalnızca üç hastada tedaviye yanıt alınmamıştır. anakinra, amiloidozlu olgularda proteinüride azalma, nefrotik sendromda remisyon, böbrek nakli sonrası amiloidoz nüksünün önlenmesi ve yaşam kalitesinde artış sağlamıştır (120).

Kanakinumab, IL-1 β 'yi yüksek özgüllükle nötralize eden tam insan monoklonal antikör yapısında bir biyolojik ajandır ve kolşisine dirençli AAA olgularında başarılı bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir. Avrupa İlaç Ajansın (EMA) değerlendirilmesi ile 2016 yılında bu endikasyonla onay alan kanakinumabın, çok merkezli çalışmalarda atak sıklığını azalttığı, CRP ve SAA düzeylerini düşürdüğü ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (121). Sekiz çalışmada 40 AAA hastasına

ait verilerde, kanakinumab tedavisinin toplam takip süresi 427 ay olarak bildirilmiş; hastaların %67,5'inde tam, %32,5'inde ise kısmi yanıt elde edilmiştir (120).

Rilonasept, IL-1 α ve IL-1 β 'ye karşı etkili bir füzyon proteini olarak, kolşisin intoleransı veya direnci olan AAA hastalarında alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir. Hashkes ve ark.'nın yaptığı çalışmada, rilonasept tedavisi atak sıklığını anlamlı düzeyde azaltmış ve inflamatuvar belirteçlerde belirgin düşüş sağlamıştır (122).

2.2.11. Alternatif Tedaviler

AAA hastalarında ataklar sırasında serum IL-6 düzeylerinin arttığı bildirilmiş olup, bu sitokin hem hastalığın biyolojik göstergesi hem de farmakolojik hedefi olarak dikkate alınmaktadır. IL-6 reseptör blokörü tosilizumab, bu kapsamda olası bir tedavi alternatifi olarak öne çıkmaktadır. Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında, AA amiloidozu gelişmiş 11 AAA hastasından 10'unda tedavi süresince atak gözlenmemiş, 8 hastada ise proteinüride anlamlı azalma bildirilmiştir. Ancak amiloid birikiminde gerileme histopatolojik olarak doğrulanmamıştır (123).

Literatürde allojenik hematopoietik kök hücre naklinin AAA semptomları üzerinde potansiyel etkileri olduğu bildirilmiştir. Milledge ve ark. tarafından bildirilen bir vakada, doğuştan diseritropoetik anemisi olan ve aynı zamanda AAA tanısı konan bir hastaya 6 aylıkken kardeşinden yapılan allojenik kemik iliği nakli sonrası, takip eden 2 yıl boyunca hastada kolşisin ihtiyacının ortadan kalktığı ve klinik bulguların gerilediği rapor edilmiştir. Bu gözlem, kök hücre temelli tedavi yaklaşımlarının otoinflamatuvar hastalıklarda gelecekteki rolü açısından dikkat çekici bulunmuştur (124).

2.2.12. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

AAA hastalığının klinik şiddetini değerlendirmek, hastalığın ilerleyişini izlemek ve tedavi sürecine yön vermek amacıyla farklı skora sistemleri tasarlanmıştır. Bu sistemler, atakların sıklığı ve süresi, tutulan organ sistemleri, laboratuvar bulguları, tedaviye yanıt ve komplikasyon varlığı gibi birçok parametreyi dikkate alarak hastalık şiddetini derecelendirmeyi amaçlamaktadır. Günümüzde klinik pratikte en yaygın kullanılan şiddet değerlendirme araçları arasında Pras, Mor ve

Uluslararası AAA Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF) yer almaktadır. Bu skorlama sistemleri, hastalığın hafif, orta ya da ağır formlarını ayırt etmede yardımcı olurken, aynı zamanda özellikle kolşisin tedavisine dirençli olguların tanımlanmasında da önemli bir rol oynamaktadır.

Pras ve diğer araştırmacılar tarafından geliştirilen AAA şiddet skorlama sisteminde; hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, atak süresi, tutulan organ sayısı, ateş varlığı, kolşisin tedavisine yanıt durumu ve amiloidoz gelişimi gibi klinik parametreler incelenir. Bu sistem, hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıt düzeyini objektif şekilde değerlendirerek, hastalık şiddetinin sınıflandırılmasında rehberlik etmektedir (125).

Mor ve ark. tarafından geliştirilen AAA hastalığı şiddet skorlama sisteminde dikkate alınan başlıca parametreler; hastanın kullandığı kolşisin dozu, tek bir atakta etkilenen bölge sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresince etkilenen toplam bölge sayısı, erizipel benzeri cilt lezyonlarının varlığı ve plevral tutulumun olup olmadığı gibi klinik özelliklerdir. Bu parametreler, hastalığın klinik gidişatını değerlendirmede ve şiddet düzeyini belirlemede temel bir rol üstlenmektedir (126).

Demirkaya ve çalışma arkadaşları tarafından yayımlanan bir araştırmada, Uluslararası AAA Grubu'nun uzmanlarıyla iş birliği içinde, AAA hastalığında hastalık şiddetini değerlendirmeye yönelik geniş çapta kabul görebilecek bir rehber niteliğinde ISSF skorlama sistemi geliştirilmiştir (127).

Tablo 2.4. AAA Hastaları İçin Şiddet Skorlama Sistem (ISSF) Kriterleri

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

AİDAİ skoru, AAA, TRAPS, HIDS ve kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) gibi kalıtsal otoinflamatuar hastalıklarda hastalık aktivitesinin objektif, kantitatif ve standart bir biçimde değerlendirilmesini amaçlayan validasyonu yapılmış bir ölçüm aracıdır. Skor hesaplaması, hastalar tarafından 30 gün boyunca günlük olarak kaydedilen semptom günlüğü üzerinden yapılmaktadır. Bu günlükte; ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, deri döküntüsü, göz bulguları, halsizlik, mide bulantısı, kusma, ishal, kas ağrısı, eklem ağrısı, şişlik ve menstrüel şikayetler olmak üzere

toplam 12 semptom değerlendirilmektedir. Her gün için semptom varlığı "1", yokluğu ise "0" olarak puanlandırılarak toplam skor hesaplanır.

Piram ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bu skorun ROC analizine göre 9 veya üzeri puan alınması hastalığın aktif olduğunu göstermede yüksek doğruluk sağlamış olup, duyarlılık %89 ve özgüllük %92 olarak saptanmıştır (128).

2.2.13.PMS ile Ailesel Akdeniz Ateş Arasındaki Olası İlişki

Her ne kadar PMS ve AAA farklı klinik tablolar olarak değerlendirilse de, her iki durumda da inflamasyonun temel belirleyici mekanizmalardan biri olarak öne çıkması dikkat çekicidir. PMS patofizyolojisinde özellikle luteal fazda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış gözlenmekte, bu durum duygudurum bozuklukları ve fiziksel semptomların ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (1). Benzer şekilde, AAA temel olarak IL-1 β aracılı sistemik inflamasyonla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu bağlamda, PMS ve AAA'da benzer proinflamatuvar sitokin yollarının aktif olması, iki klinik tablonun fizyopatolojik açıdan örtüşebileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, AAA tanılı kadınlarda Premenstrual Değerlendirme Formu (PAF) puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve bu durumun, AAA'ya eşlik eden artmış anksiyete düzeyinin premenstrual belirti şiddetini dolaylı olarak etkilediği gösterilmiştir. Kadın hastaların %15'inden fazlasında atakların premenstrual dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir (6). Bu bulgular, AAA'nin yalnızca inflamatuvar bir hastalık olmadığını, aynı zamanda psikolojik faktörler ve hormonal döngüyle etkileşim içinde olduğu ve premenstrual dönemde belirgin etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca AAA'lı kadın hastalarda menstrual döngüyle ilişkili semptom alevlenmelerinin bildirilmiş olması, hormonal değişimlerin inflamatuvar yanıtı modüle edebileceğine işaret etmektedir (129). PMS ve AAA'nın bu ortak patofizyolojik zemin üzerinde birbiriyle etkileşebileceği düşünülmekte olup, özellikle AAA gibi kronik inflamatuvar hastalıkların premenstrual semptomlar üzerindeki etkilerinin ayrıntılı biçimde incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Hem AAA hem de PMS hastalıklarında oksidatif stresin patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu doğrultuda, antioksidan-oksidan dengesi yansıtan biyobelirteçlerden biri olan tiol/disülfür homeostazı PMS'li bireylerde

değerlendirilmiş ve total ile native tiol düzeylerinin yüksek olduğu, buna karşılık disülfür düzeyleri ve tiol/disülfür oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, luteal fazda ortaya çıkan inflamatuvar yanıt karşısında gelişen kompensatuvar bir antioksidan savunma mekanizması olarak yorumlanabilir (130). Benzer şekilde, AAA hastalarında da sistemik inflamasyona bağlı olarak oksidatif stresin arttığı ve tiol/disülfür dengesinin bozulduğu çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir. Tekrarlayan inflamatuvar ataklar sonucunda serbest radikal üretiminde artış olup, bu da hücresel düzeyde oksidatif hasarı artırmakta ve fizyolojik stres dönemleriyle birleştiğinde premenstrual semptomların şiddetlenmesine katkı sağlayabilmektedir (131). Bu bağlamda, PMS ve AAA'da ortak olarak rol oynayan oksidatif stresin, AAA tanılı ergen bireylerde PMS belirtilerinin daha sık ve belirgin yaşanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

PMS fizyopatolojisinde rol oynayan östrojen ve progesteron gibi cinsiyet hormonları sadece duygudurum ve fizyolojik işlevleri değil, aynı zamanda immün sistemi modüle edici etkileri üzerinden de semptomların ortaya çıkışını etkilemektedir. Östrojenin genellikle anti-inflamatuvar, progesteronun ise immünsüpresif etkiler gösterdiği, ancak hormon düzeylerindeki ani düşüşlerin inflamatuvar yanıtı tetikleyebileceği bildirilmektedir (132). Bu mekanizmalar PMS semptomlarının hem duygusal hem de fiziksel düzeyde şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Benzer şekilde, AAA gibi otoinflamatuvar hastalıklarda da hormonal dalgalanmaların inflamatuvar atakları tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Kadın AAA hastalarında adet öncesi veya adet sırasında atakların sıklığında artış gözlenmiş, bu durum hormonal değişimlerin IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin regülasyonunu etkileyebileceği hipotezini gündeme getirmiştir (115). Bu çerçevede, hormonal döngü ile inflamasyon arasındaki etkileşim PMS ve AAA arasında fizyopatolojik bir kesişim noktası olabileceğini göstermektedir.

PMS ve AAA, klinik bulgu açısından bazı ortak yönler taşımaktadır. Her iki durumda da karın ağrısı, kas-iskelet sistemi yakınmaları, yorgunluk ve duygudurum değişkenlikleri gibi belirtiler sıkça bildirilmektedir. Özellikle AAA'lı kadın bireylerde, adet dönemiyle eş zamanlı olarak alevlenen karın ve eklem ağrıları, PMS ile klinik olarak benzer bir tablo oluşturabilmektedir (129). 2025 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, AAA grubunda ağrının menstruasyon öncesinde ya da hem öncesinde hem

de sırasında hissedilme oranı, yalnızca menstruasyon döneminde ağrı yaşayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (5). Bu bulgu, hormonal değişimlerin AAA'lı bireylerde inflamatuvar yanıtı etkileyebileceğini ve menstrual döngünün AAA ataklarını tetikleyebileceğini göstermektedir. PMS ile örtüşen semptomların varlığı, bu iki klinik tablonun ayırıcı tanısını zorlaştırmakta ve özellikle AAA tanılı ergen bireylerde, PMS değerlendirilmesinde ayrıntılı öykü alımını ve döngüsel semptom takibini gerekli kılmaktadır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın tipi, yeri ve zamanı

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yürütülmüş, kesitsel ve analitik bir araştırmadır. Etik onay, 13.08.2024 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir. Araştırma, Haziran 2024 -Şubat 2025 tarihleri arasında yürütülmüş olup, çalışmaya 12-18 yaş arasında bulunan ve katılım için kendilerinden ve ebeveynlerinden yazılı onam alınan kız ergenler dahil edilmiştir.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı ile Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran, 12-18 yaş aralığındaki ergenler oluşturmaktadır. Örneklem seçimi gönüllülük esasına dayalı olarak gerçekleştirilmiş, önceden tanımlanmış dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırma, 40 AAA tanılı ergen ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 katılımcı ile yürütülmüştür.

Dahil edilme kriterleri kapsamında hem AAA hem de kontrol grubu için 12-18 yaş aralığında olmak, menarş sonrası en az 6 ay geçmiş olması ve düzenli adet döngüsüne sahip olmak temel koşullar arasında yer almıştır. AAA grubuna dahil edilecek bireylerde ayrıca EUROFEVER/ PRINTO kriterlerine göre AAA tanısı almış olma ve homozigot ya da birleşik heterozigot ekson 10 mutasyonu taşıma kriterleri aranmıştır. Her iki grup için ortak dışlanma kriterleri arasında katılımcının veya ailesinin çalışmaya katılmayı istememesi, ek bir kronik hastalık bulunması veya ölçekleri doldurmasına engel olacak zihinsel yetersiz veya mevcut bir psikiyatrik tanının varlığı yer almaktadır.

3.3 Veri toplama araçları ve ölçekler

Katılımcıların anamnezleri, poliklinik koşullarında gizlilik ilkesine uygun olarak alındı. Anamnez sırasında katılımcının yaşı, menarş yaşı, menstrual döngü süresi, kanama süresi, kanama miktarı ve dismenore varlığı sorgulandı. Kanama süresi yedi gün veya daha uzun olanlar uzun adet kanaması, yedi günden kısa olanlar kısa

adet kanaması olarak tanımlandı. Kanama miktarı, pedin kanla dolması veya taşma yaratması nedeniyle değiştirildiği varsayımıyla değerlendirildi. Bu doğrultuda, günlük beş veya daha fazla ped kullananlar ağır adet kanaması, dört veya daha az ped kullananlar ise normal adet kanaması olarak kabul edildi. Dismenore varlığı, evet ya da hayır şeklinde belirtildi (Ek-1). Her katılımcının vücut ağırlığı ve boyu ölçülerek, vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram/metrekare (kg/m²) cinsinden hesaplandı. Ailesel Akdeniz Ateşi grubu katılımcıların kan basıncı değeri ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri yaş, cinsiyet ve boy persentil tablolarına göre değerlendirilerek, kan basıncı değeri 95. persentilin üzerinde olanlar hipertansiyon, 5. persentilin altında olanlar ise hipotansiyon olarak kabul edildi. Sistemik fizik muayene gerçekleştirildi ve pubertal evrelemeler Tanner-Marshall yöntemine göre değerlendirildi. Vücut ağırlığı elektronik tartı (Scale-Seca 220) ile kilogram cinsinden, boy ise Harpenden stadiometre ile santimetre cinsinden ölçüldü.

AAA tanısı, EUROFEVER/ PRINTO kriterlerine göre konulmuştur. Hastalığa ilişkin bilgiler hastaların tıbbi dosyalarından elde edilmiştir. Hastalık aktivasyonunu değerlendirmek amacıyla, rutin olarak istenen kan tetkik sonuçları elektronik hasta bilgi sistemi (NUCLEUS) üzerinden temin edilmiştir. Ne zaman tanı aldığı, gen mutasyon tipi, son altı ay içerisindeki atak sayısı ve atak tipi (karın ağrısı, ateş, göğüs ağrısı, eklem tutulumu vb.), ilaç kullanıp kullanmadığı ve kullanıyorsa hangi ilaç kullandığı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı (WBC) ve trombosit (PLT) düzeylerini içeren laboratuvar bulguları gibi klinik parametreleri kapsayan tanımlayıcı veriler, dosya taraması yoluyla kaydedilmiştir (Ek-1).

Tüm katılımcılara Premenstrual Semptom Ölçeği (PMSÖ) uygulanmıştır. Ayrıca yalnızca AAA grubunda hastalık aktivasyon düzeyini değerlendirmek amacıyla Otoinflamatuvar Hastalık Aktivasyon İndeksi (AİDAİ) ve ilaç tedavisine uyumu değerlendirmek için Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği kullanılmıştır.

3.3.1 Premenstrual sendrom ölçeği (PMSÖ)

PMSÖ, Gençdoğan tarafından DSM-III ve DSM-IV tanı kriterleri temel alınarak geliştirilmiş ve geçerlik-güvenirlik çalışması yapılmış olan, premenstrual

semptomları ölçmeye yönelik beşli Likert tipi 44 maddelik bir ölçektir. Ölçekte yer alan sorulara bireyin premenstrual dönemde hissettiği duyguları göz önüne alarak cevap vermesi beklenmektedir. PMSÖ, depresyon, anksiyete, sinirlilik, yorgunluk, dikkat eksikliği, ağrı, iştah, uyku ve şişkinlik olmak üzere 9 alt boyuttan oluşmaktadır. Toplam puan aralığı 44 ila 220 arasındadır ve 110 üzeri puan alan katılımcılar PMS var olarak değerlendirilir. Ek olarak, 111-148 puan PMS'nin hafif, 149-184 puan orta, 185-220 puan ise şiddetli düzeyde olduğunu belirtmektedir. Orijinal ölçeğin Cronbach Alfa (α) = .75 olup, bu çalışma için α = .95 olarak hesaplanmıştır. (Ek-2).

PMSÖ skoru temel alınarak; 110 puanın altı PMS negatif (PMS-), 110 ve üzeri puanlar ise PMS pozitif (PMS+) olarak sınıflandırılmıştır. Katılımcılar bu sınıflamaya göre dört alt gruba ayrılmıştır:

1. AAA (+) / PMS (+)
2. AAA (+) / PMS (-)
3. Kontrol (+) / PMS (+)
4. Kontrol (+) / PMS (-)

Bu şekilde, katılımcılar hem AAA tanısı durumuna hem de PMS varlığına göre gruplandırılarak analiz edilmiştir.

3.3.2 Otoinflamatuvar Hastalık Aktivasyon Ölçeği (AİDAİ)

AİDAİ, AAA hastalığının son bir aylık dönemdeki aktivasyon düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan ve uluslararası literatürde geçerlik-güvenirliği onaylanmış bir ölçektir. Hastalıkla ilişkili semptomları değerlendiren 12 maddeden oluşmaktadır: ateş ($\geq 38^\circ\text{C}$), genel atak belirtileri, karın ağrısı, bulantı/kusma, ishal, baş ağrısı, göğüs ağrısı, ağrılı lenf nodları, artralji veya miyalji, eklem şişliği, göz bulguları ve cilt döküntüsü. Her bir semptom hasta tarafından 0 (yok) veya 1 (var) şeklinde puanlanır. AİDAİ skoru, son 30 gün içindeki bu puanların toplamı ile hesaplanır. AİDAİ puanı 0-12 arasında değişmektedir. Elde edilen toplam puan hastalığın aktivasyon düzeyini yansıtmakta olup, 0-3 puan hafif, 4-6 puan orta ve 7-12 puan şiddetli hastalık aktivasyonu olarak sınıflandırılmaktadır. Yüksek puanlar hastalığın aktif seyir gösterdiğini belirtmektedir. Cronbach's Alpha güvenirlik

katsayısı > 0.80 olarak bildirilen AİDAİ, AAA hastalığının takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (128) (Ek-3).

3.3.3 Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği

Morisky ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlik-güvenirlik çalışması yapılan bu ölçek, bireylerin ilaç tedavisine uyumlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Altı maddeden oluşan bu anket "Evet" ve "Hayır" şeklinde cevaplanmakta; puanlaması ise maddelere göre değişmektedir. 1., 2. ve 6. sorular için toplam puan 0 veya 1 ise düşük motivasyon, 2 ve üzeri puan ise yüksek motivasyon; 3., 4. ve 5. sorular için toplam puan 0-1 ise düşük bilgi, 2 ve üzeri ise yüksek bilgi düzeyini göstermektedir (Ek-4).

3.4 Katılımcı sayısının belirlenmesi

Bertone-Johnson ve ark. (2014) çalışmasının bulguları dikkate alınarak örneklem büyüklüğü hesaplanmış, güç %80 ve yanılma payı %5 olarak belirlenmiştir. Buna göre, her bir grupta en az 33 katılımcının dahil edilmesi gerektiği tespit edilmiştir (1). Bu hesaplama doğrultusunda çalışmaya 40 AAA tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Katılımcılar gönüllülük esasına dayalı olarak belirlenmiş ve yaş grupları arasında homojenite sağlanmıştır.

3.5 Verilerin analizi

Araştırma verileri SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) şeklinde tanımlayıcı istatistiklerle ifade edilmiştir.

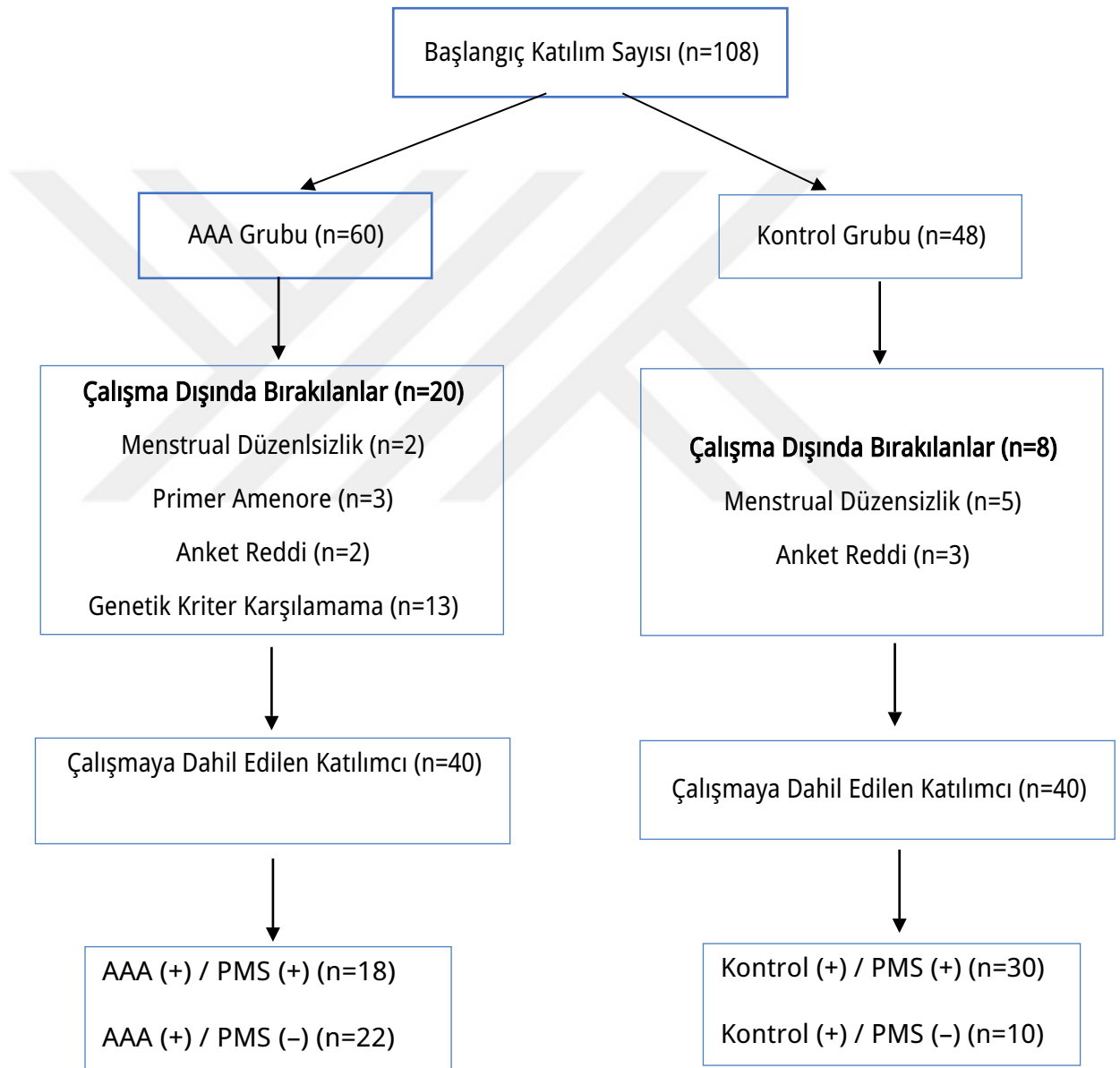
Gruplar arası karşılaştırmalarda, iki bağımsız grup için normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde Bağımsız Örneklem T-testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya gerektiğinde Fisher'ın kesin testi uygulanmış; sürekli değişkenler için ise korelasyon analizleri Pearson korelasyon

katsayısı (r) ile yapılmış ve zayıf ($r = 0,00-0,29$), orta ($r = 0,30-0,69$) ve güçlü ($r = 0,70-1,00$) korelasyon olarak değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı almış 60 ergen ve 48 sağlıklı kontrol adayı değerlendirilmiş, uygunluk kriterlerini karşılamayan katılımcılar dışlandıktan sonra her iki gruptan 40'ar katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre katılımcıların seçilme süreci Şekil 4.1'de akış şeması şeklinde gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Ailesel Akdeniz Ateşi ve Kontrol Gruplarında Katılımcı Seçim Süreci

4.1 Klinik veriler

Katılımcıların antropometrik ve klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.1'de sunulmuştur. Boy dışında ($p = 0.010$), gruplar arasında diğer antropometrik ve klinik değişkenler bakımından anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.1. AAA ve Kontrol Gruplarının Antropometrik ve Klinik Verileri

Değişken	AAA Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	p
Yaş (yıl)	16.2 ± 1.3	16.1 ± 1.5	0.623
Boy (cm)	160.5 ± 5.7	163.5 ± 4.9	0.010
Vücut ağırlığı (kg)	52.7 ± 5.6	55.7 ± 12.4	0.144
VKİ (kg/m ²)	20,1 ±1.53	20.8 ±1.43	0.130 ^b
Pubik Kılınma			
Evre 4	7 (%17.5)	15 (%37,5)	0.045
Evre 5	33 (%82.5)	25 (%62.5)	
Meme Gelişimi			
Evre 4	7 (%17.5)	7 (%17.5)	1.000
Evre 5	33 (%82.5)	33 (%82.5)	

Veriler ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak verilmiştir. a: Mann Whitney U testi, b: Bağımsız Örneklem T-testi, c: Pearson Ki-kare testi. Ailesel Akdeniz Ateşi: AAA, Vücut kitle indeksi: VKİ

4.2 Menstrual özellikler açısından değerlendirme

Menstrual özelliklerin her iki grup arasında karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Adet miktarı ve süresi açısından değerlendirildiğinde, AAA grubunda çok ve uzun süreli adet görme yanıtlarının daha yüksek oranlarda bildirildiği ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p = 0.039$ ve $p = 0.026$). Menarş yaşı ve dismenore açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p = 0.075$ ve $p = 0.370$).

Tablo 4.2. Gruplarının Menstrual Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Değişken	AAA Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	<i>p</i>
Menarş yaşı, Ort ± SS	12.5 ± 1.0	12.3 ± 1.1	0,075
Dismenore n (%)			
Hayır	19 (47,5)	23 (57,5)	0,370
Evet	21 (52,5%)	17 (42,5)	
Adet süresi n (%)			
≤ 7 gün	24 (60,0)	33 (82,5)	0,026
≥ 7 gün	16 (40,0)	7 (17,5)	
Adet miktarı n (%)			
≤ 5 ped	26 (65,0)	34 (85,0)	0,039
≥ 5 ped	14 (35,0)	6 (15,0)	

Veriler ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak verilmiştir. a: Mann Whitney U testi, c: Pearson Ki-kare testi. Ailesel Akdeniz Ateşi: AAA

4.3. AAA grubundaki katılımcıların genetik, klinik ve tedaviye ilişkin özellikleri

AAA grubunda yer alan katılımcıların genetik, klinik ve tedaviye ilişkin özellikleri Tablo 4.3'te sunulmuştur. Tüm bireylerin (%100) düzenli olarak kolşisin tedavisi kullandığı, yalnızca bir katılımcının ise kolşisin tedavisine ek olarak biyolojik ajan ile tedavi edildiği belirlenmiştir.

Tablo 4.3. AAA grubunun tanımlayıcı klinik özellikleri

Değişken	Alt Grup	n (%)
Homo/Heterozigot	Homozigot	21 (52,5)
	Birleşik Heterozigot	19 (47,5)
Atak sıklığı (son 6 ayda)	Hiç atak geçirmemiş	22 (55,0)
	1 atak	8 (20,0)
	2 atak	9 (22,5)
	≥ 3 atak	1 (2,5)
Atak Şekli	Tek semptom	11 (27,5)
	Ateş	2 (5)
	Karın ağrısı	6 (15)
	Eklem ağrısı	3 (7,5)
		29 (72,5)
	Karın ağrısı	24 (82,8)
	Ateş	21 (72,4)
	Eklem ağrısı	14 (48,3)
Dahil Olduğu Grup	AAA + PMS +	18 (45,0)
	AAA + PMS -	22 (55,0)
İlaç Kullanımı	Evet	40 (100,0)
	Hayır	0 (0,0)
Kan Basıncı	Normal	39 (97,5)
	Yüksek	1 (2,5)

Ailesel Akdeniz Ateşi: AAA, Premenstrual sendrom: PMS

4.4 PMS Sıklığı ve Şiddetinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

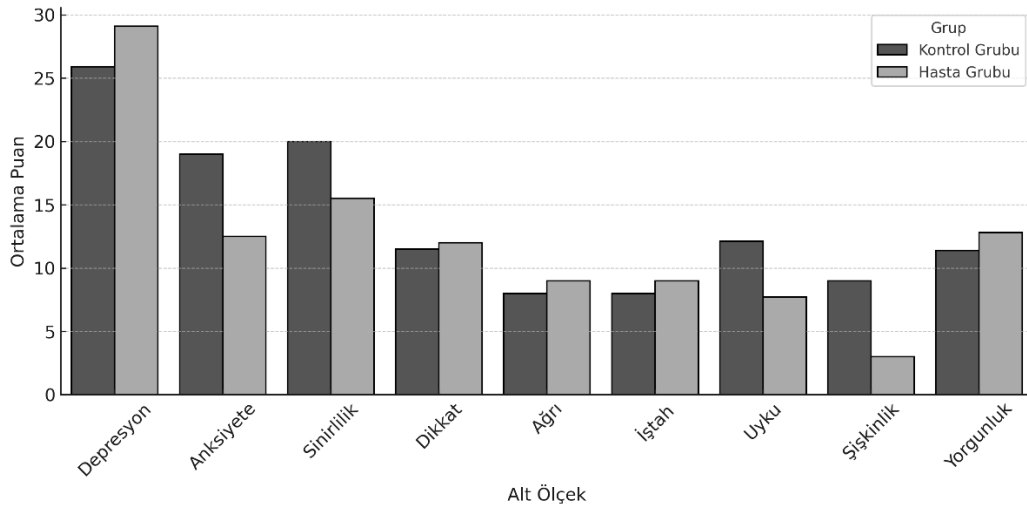
AAA ve kontrol gruplarında PMS varlığı, ölçek puanı, şiddeti ve ilgili semptom alt boyutları Tablo 4.4'te sunulmuştur. PMS ölçek puanı kontrol grubunda AAA grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.032$). Anksiyete, uyku bozukluğu ve şişkinlik alt boyutlarında da kontrol grubunun puanları AAA grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p = 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). PMS varlığı kontrol grubunda daha sık görülmüştür ($p = 0.012$). Hafif ve ağır PMS oranlarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

PMS ölçeği alt boyutlarının AAA ve kontrol grubu bireyleri arasında nasıl farklılık gösterdiği grafiksel olarak sunulmuştur (Şekil 4.2).

Tablo 4.4. AAA ve Kontrol Gruplarında PMS Ölçek Puanı ve Semptom Alt Boyutlarının Karşılaştırılması

Değişken	AAA Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	<i>p</i>
PMS Ölçek Puanı	112,9 ± 28,4	126,3 ± 26,6	0,032
PMS varlığı, n(%)	18 (45)	30 (75.0)	0.012^c
PMS şiddeti, n (%)			
PMS yok n (%)	22 (55.0)	10 (25)	0.003^c
Hafif PMS (110–150), n (%)	15 (37,5)	23 (57,5)	0.117 ^c
Ağır PMS (>150), n (%)	3 (7,5)	7 (17,5)	0.310 ^c
Alt ölçekler			
Depresyon	29,1 ± 11,2	25,9 ± 6,6	0,121
Anksiyete	12,5 (8–28)	19,0 (8–33)	0,001
Sinirlilik	15,5 (7–23)	20,0 (5–25)	0,199
Dikkat	12,0 (3–15)	11,5 (4–20)	0,325
Ağrı	9,0 (3–15)	8,0 (3–15)	0,375
İştah	9,0 (3–15)	8,0 (3–15)	0,698
Uyku	7,7 ± 2,7	12,1 ± 4,0	<0,001
Şişkinlik	3,0 (3–15)	9,0 (3–19)	<0,001
Yorgunluk	12,8 ± 3,8	11,4 ± 4,1	0,118

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. a: Mann Whitney U testi, b: Bağımsız Örneklem T-testi, c: Pearson Ki-kare testi. Ailesel Akdeniz Ateşi: AAA, Premenstrual sendrom: PMS



Şekil 4.2. AAA ve Kontrol Gruplarında PMS Alt Boyutlarının Ortalama Dağılımı

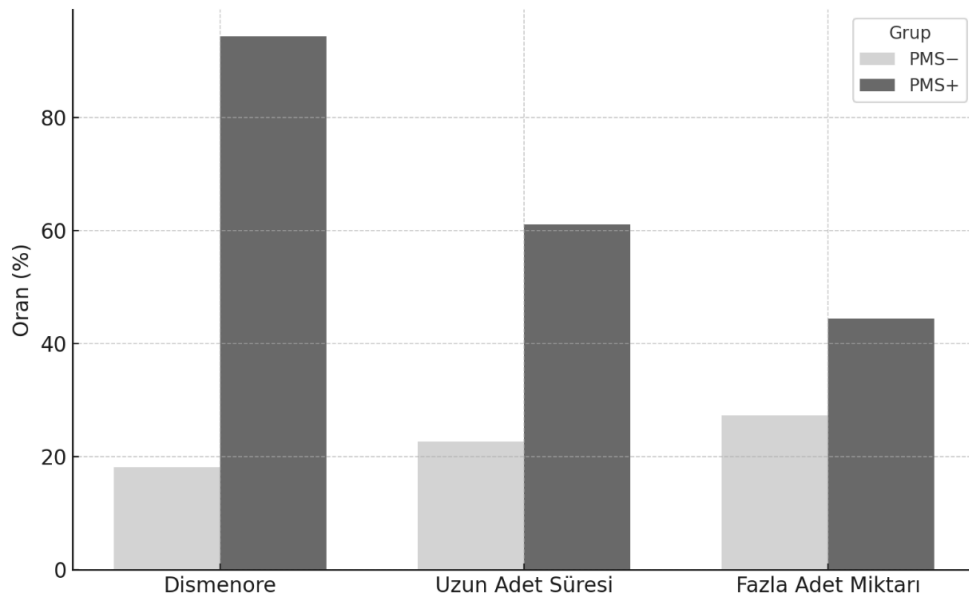
4.5 PMS Varlığına Göre Grupların Menstrual Özelliklerin Karşılaştırılması

PMS varlığına göre grupların menstrual özellikleri Tablo 4.5'te sunulmuştur. AAA grubunda dismenore görülme sıklığı PMS pozitif grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, uzun adet süresi de AAA PMS pozitif grupta daha yaygın olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde, PMS olanlarda dismenore ve uzun adet süresi PMS olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır.

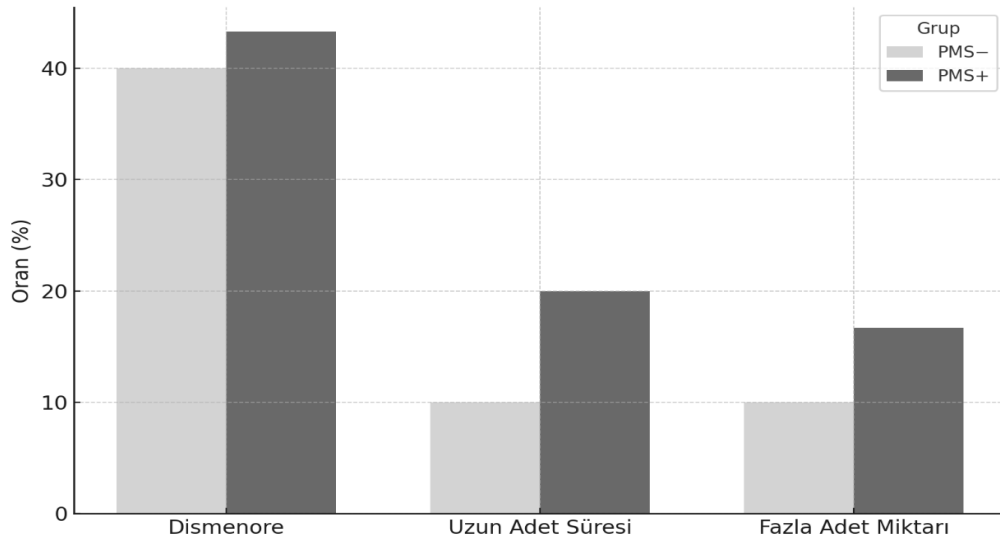
Tablo 4.5. AAA ve Kontrol Grubunda PMS Varlığına Göre Menstrual Özelliklerin Karşılaştırılması

Değişken	Alt Grup	A (AAA /PMS+ (n=18)	B (AAA /PMS- (n=22)	C (Kontrol / PMS+ (n=30)	D (Kontrol/ PMS- (n=10)	p (A-B)	p (C-D)	p (A-C)	p (B-D)
Dismenore	Hayır	1 (%5.6)	18 (%81.8)	17 (%56.7)	6 (%60.0)	<0.001	1.000 _c	<0.001^c	0.213 _c
	Evet	17 (%94.4)	4 (%18.2)	13 (%43.3)	4 (%40.0)				
Adet Süresi	≤7 gün	7 (%38.9)	17 (%77.3)	24 (%80.0)	9 (%90.0)	0.032	0.810 _c	0.007^c	0.363 _c
	≥7 gün	11 (%61.1)	5 (%22.7)	6 (%20.0)	1 (%10.0)				
Adet Miktarı	≤5 ped	10 (%55.6)	16 (%72.7)	25 (%83.3)	9 (%90.0)	0.424	1.000 _c	0.049 ^c	0.248 _c
	≥ 5 ped	8 (%44.4)	6 (%27.3)	5 (%16.7)	1 (%10.0)				

c: Pearson Ki-kare testi. Ailesel Akdeniz Ateşi: AAA, Premenstrual sendrom: PMS

**Şekil 4.3.** AAA Grubunda PMS Durumuna Göre Menstrual Özelliklerin Dağılımı

PMS pozitif ve negatif kontrol grubunda dismenore, adet süresi ve kanama miktarına ilişkin menstrual özelliklerin nasıl dağıldığı grafiksel olarak sunulmuştur (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kontrol Grubunda PMS Durumuna Göre Menstrual Özelliklerin Dağılımı

4.6 PMS Varlığına Göre AAA Grubunda Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Karşılaştırılması

AAA grubunda PMS varlığına göre inflamatuvar ve hematolojik belirteçler Tablo 4.6'da sunulmuştur. PMS pozitif bireylerde AİDAİ skoru ($p = 0.017$), atak sıklığı ($p < 0.001$), ESR ($p = 0.029$), CRP ($p = 0,039$) ve WBC düzeyleri ($p = 0.004$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.6. PMS Pozitif ve Negatif AAA Grubunda İnflamatuar ve Hematolojik Belirteçlerin Karşılaştırılması

Parametre	Alt Grup	AAA PMS (+) grup (n=18)	AAA PMS (-) grup (n=22)	<i>p</i>
Genetik, N(%)	Homozigot	12 (%66.7)	9 (%40.9)	0.125 ^d
	Heterozigot	6 (%33.3)	13 (%59.1)	
AİDAİ, Medyan (IQR)		2 (0-5)	0 (0-4)	0.017
Atak Sıklığı, N(%)	Medyan (IQR)	1.42 (0-3)	0.1 (0-1)	<0.001
	0 atak	3 (%16.7)	19 (%86.4)	
	1 atak	6 (%33.3)	2 (%9.1)	
	2 atak	8 (%44.4)	1 (%4.5)	
	≥ 3 atak	1 (%5.6)	0 (%0.0)	
Atak Şekli, N(%)	Ateş	2 (%11.1)	0 (%0.0)	0.219
	Karın ağrısı	2 (11.1%)	4 (%18.2)	0.664
	Eklem ağrısı	2 (%11.1)	1 (%4.5)	0.596
	Birden fazla semptom	13 (%72.2)	16 (%72.7)	1.000
ESH (mm/saat) , medyan (IQR)		19.0 (2-60)	12.0 (2-26)	0.029
CRP (mg/L) , medyan (IQR)		6.0 (0.4-143)	3.1 (0.3-17.4)	0.039
WBC (10 ³ /μL) , ortalama±SS		8.2 (5.3-17.0)	6.4 (3.2-15.7)	0.004
PLT (10 ³ /μL) , ortalama±SS		293.5 ± 78.0	329.8 ± 71.9	0.134
Hb (g/dL) , ortalama±SS		12.5 ± 1.5	12.6 ± 1.5	0.895

Veriler medyan ve n (%) formatında verilmiştir. a: Mann Whitney U testi, b: Bağımsız Örneklem T-testi. c: Pearson Ki-kare testi, d: Fisher's Exact testi. Ailesel Akdeniz Ateşi: AAA, Premenstrual sendrom: PMS, Autoinflammatory Disease Activity Index: AİDAİ, Eritrosit sedimentasyon hızı: ESH, C-reaktif protein: CRP, Beyaz küre sayısı: WBC, Trombosit sayısı: PLT, Hemogloblin: Hb

Tablo 4.7'de AAA grubunda AİDAİ puanı ile PMS ölçek puanı, PMS varlığı ve PMS şiddeti değerlendirilmiş; AİDAİ puanı 0 olan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, AİDAİ puanı >0 olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. AİDAİ ile PMS ölçek puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (p=0.019, r=0.368).

Tablo 4.7 AİDAİ Puanına Göre PMS özellikleri ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	AİDAİ (a) (0 puan) n=20	AİDAİ (b) (>0 puan) n=20	Kontrol (c)n=40	<i>p</i>
PMS ölçeği toplam puan, medyan (IQR)	96 (84,7-105,7)	129,5 (110,2-142)	133,5 (110,2-142)	0.004^h a<b=c
PMS varlığı, n(%)	5 (25)	15 (75)	30 (75.0)	0.001^c
PMS şiddeti, n (%)				0.001^c
Hafif (110-150)	3 (15)	12 (60)	23 (57.5)	
Ağır (>150)	1 (5)	2 (10)	7 (17,5)	

c: Pearson Ki-kare testi, h: Kruskal-Wallis testi. Premenstrual sendrom: PMS, Autoinflammatory Disease Activity Index: AİDAİ

Atak sayısına göre gruplandırılan AAA grubunda PMS semptomlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması Tabo 4.8'de verilmiştir. Hiç atak geçirmeyen AAA grubu ile kontrol grubu ve hiç atak geçirmeyen grup ile ≥ 1 den fazla atak geçiren grup arasında PMS ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, ≥ 1 atak geçiren grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Öte yandan, atak varlığına göre hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hiç atak geçirmeyen hasta grubunda PMS varlığı ve PMS şiddeti anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Atak sıklığı ve PMS ölçek puanları arasında da orta-yüksek güçlükte pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$ $r=0.648$).

Tablo 4.8. Atak Varlığına Göre PMS Özellikleri ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması

	Hiç atak geçirmemiş (a) n=21	≥ 1 atak geçiren (b) n=19	Kontrol (c) n=40	<i>p</i>
PMS ölçeği toplam puan, medyan	94.4	132,7	126.4	<0,001(a/b)^e <0,001(a/c)^e 1.000 (b/c) ^e
PMS varlığı, n(%)	2 (4,2)	16 (33,3)	30 (62,5.0)	<0,001^c
PMS şiddeti, n (%)				<0,001^c
Hafif (110-150)	2 (5,3)	13 (34,2)	23 (60,5)	
Ağır (>150)	0 (0.0)	3 (30)	7 (70)	

Veriler medyan ve n (%) formatında verilmiştir. *p* değerleri sırasıyla Atak Yok, 1–2 Atak ve ≥ 3 Atak gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalarına göre verilmiştir. a: Mann–Whitney U, c: Pearson Ki-kare testi, e: ANOVA testi Premenstrual sendrom: PMS

AAA grubu ile kontrol grubundaki katılımcıların genetik mutasyon durumlarına göre PMS ile ilişkili özelliklerinin karşılaştırmalı dağılımı Tablo 4.9’da sunulmuştur. Homozigot mutasyon grubuyla hem heterozigot hem de kontrol grubu arasında PMS ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, heterozigot grup ile kontrol grubu arasında PMS ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir ($p = 0.015$) Heterozigot mutasyon grubunda PMS varlığı ($p = 0.004$) ve hafif PMS şiddeti ($p = 0.030$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.9. Genetik Mutasyona Göre PMS Özellikleri ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması

	Homoziqot (a) n=21	Heteroziqot (b) n=19	Kontrol (c) n=40	<i>p</i>
PMS ölçeği toplam puan, medyan	116.5	108.8	126.4	0.347 ^a (a/b) 0.271 ^a (a/c) 0.015^e (b/c)
PMS varlığı, n(%)	12 (57.1)	6 (31.6)	30 (75.0)	0.244 ^d / 0.004^d
PMS şiddeti, n (%) Hafif (110-150)	10 (47.6)	5 (26.3)	23 (57.5)	0.590 ^d / 0.030^d
Ağır (>150)	2 (9.5)	1 (5.3)	7 (17.5)	0.479 ^d / 0.416 ^d

Veriler medyan ve n (%) formatında verilmiştir. *p* değerleri her parametre için Homozigot / Heterozigot gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmasına göre verilmiştir. a: Mann-Whitney U, d: Fisher's Exact, e: ANOVA testi Premenstrual sendrom: PMS

AAA grubunda atakların semptom sayısına göre PMS ile ilişkili özellikler değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (Tablo 4.10). PMS ölçek puanı, tek semptomla seyreden atak grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p = 0.018$). PMS varlığı açısından ise çoklu semptomlu bireylerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük oran saptanmıştır ($p = 0.013$).

Tablo 4.10. Atak Şekline Göre PMS Özelliklerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırmalı

	Tek semptom n=11	Çoklu semptom n=29	Kontrol n=40	p
PMS ölçeği toplam puan, medyan	105.7	115.6	126.4	0.018^a/ 0.148^a
PMS varlığı, n(%)	5 (45.5)	13 (44.8)	30 (75.0)	0.078 ^d / 0.013^d
PMS şiddeti, n (%) Hafif (110-150)	5 (45.5)	10 (34.5)	23 (57.5)	0.514 ^d / 0.087 ^d
Ağır (>150)	0 (0.0)	3 (10.3)	7 (17.5)	0.323 ^d / 0.502 ^d

Veriler medyan ve n (%) formatında verilmiştir. p değerleri sırasıyla Tek Semptom / Çoklu Semptom gruplarının kontrol ile karşılaştırmasına göre verilmiştir. a: Mann-Whitney U, d: Fisher's Exact. Premenstrual sendrom: PMS

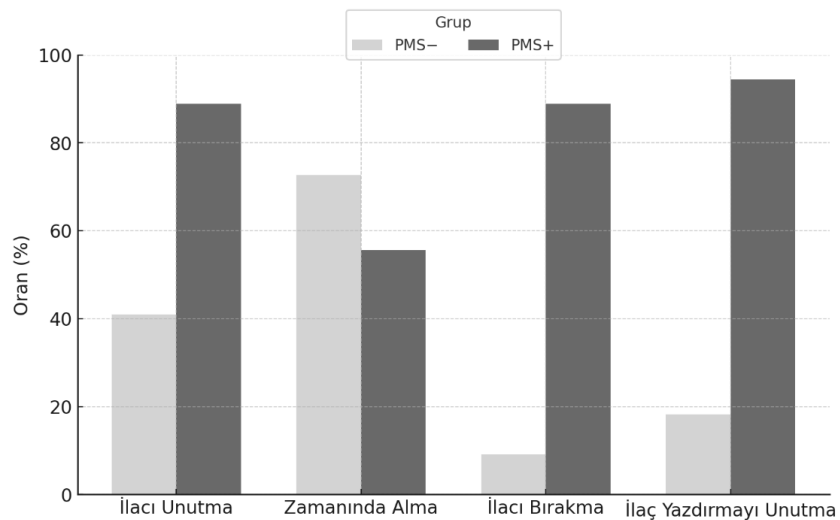
AAA grubunda PMS varlığına göre ilaç uyumu ve ilaç kullanım davranışları Tablo 4.11'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. PMS pozitif grupta ilacı unutmama ($p = 0.005$), kendi isteğiyle bırakma ($p < 0.001$) ve ilacı yazdırmayı unutmama ($p < 0.001$) davranışları PMS negatif gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha sık bildirilmiştir.

Tablo 4.11. PMS Pozitif ve Negatif AAA Grubunda İlaç Uyumu ve İlaç Kullanım Davranışlarının Karşılaştırılması

Değişken	Alt Grup	PMS+ (n=18)	PMS- (n=22)	p
İlaç almayı unutmama	Evet	16 (%88.9)	9 (%40.9)	0.005
	Hayır	2 (%11.1)	13 (%59.1)	
Zamanında alma	Evet	10 (%55.6)	16 (%72.7)	0.424
	Hayır	8 (%44.4)	6 (%27.3)	
İlacı almayı bırakmama	Evet	16 (%88.9)	2 (%9.1)	<0,001
	Hayır	2 (%11.1)	20 (%90.9)	
Uzun dönem zarar bilgisi	Evet	7 (%38.9)	8 (%36.4)	1.000
	Hayır	11 (%61.1)	14 (%63.6)	
İlaç yazdırmayı unutmama	Evet	17 (%94.4)	4 (%18.2)	<0,001
	Hayır	1 (%5.6)	18 (%81.8)	
Kötü hissedince bırakmama	Evet	3 (%16.7)	2 (%9.1)	0.642
	Hayır	15 (%83.3)	20 (%90.9)	

Veriler n (%) olarak verilmiştir. c: Pearson Ki-kare testi, d: Fisher's Exact testi. Premenstrual sendrom: PMS

AAA grubunda PMS pozitiflik durumuna göre ilaç kullanım davranışlarının oranları görsel olarak sunulmuştur (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. AAA Grubunda PMS Durumuna göre İlaç Uyum Davranışlarının Dağılımı

5.TARTIŞMA

Premenstrual sendrom (PMS), ergenlik döneminde sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir klinik tablodur (40). Öte yandan, sistemik inflamasyonla seyreden otoinflamatuvar hastalıkların, menstrual semptomlarla ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Bu bağlamda, bu çalışmanın amacı, Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı almış ergende PMS sıklığı ve şiddetini değerlendirmek; hastalık aktivitesi, inflamatuvar belirteçler ve tedavi uyumu ile olan ilişkisini analiz etmektir. Literatürde, AAA ve PMS birlikteliğini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve mevcut çalışmalar genellikle erişkin yaş grubu ya da genel inflamatuvar süreçlere odaklıdır. Bu yönüyle çalışmamız, yalnızca ergen yaş grubunu hedeflemesi, multidisipliner bir yaklaşımla hem hastalık aktivitesini hem de menstrual özellikler ile inflamatuvar yanıtı bir arada ele alması açısından, ulusal ve uluslararası literatüre anlamlı katkılar sunmaktadır.

Yapılan çalışmalar hormonal dalgalanmaların inflamatuvar yanıtı artırarak PMS semptomlarını şiddetlendirebileceği öne sürülmektedir. Özellikle östrojen düşüşüyle IL-6 düzeylerinin artışı, menstruasyon sırasında inflamasyonu tetikleyebilir. Ben-Chetrit ve ark. (2001), AAA'lı kadınların %7'sinde (133), Karadağ ve ark. (2024) ise 98 hastanın %33,7'sinde adetle ilişkili atak artışı olduğunu rapor etmiştir (4). Bu bulgular, menstrual döngünün AAA'daki inflamatuvar süreci etkileyebileceğini göstermektedir.

Çalışma başlangıcında, biz de AAA grubunda sistemik inflamatuvar yapısı göz önünde bulundurularak, bu grupta inflamasyona sekonder olarak PMS sıklığının daha yüksek olabileceği öngörülmüştür. Bertone-Johnson ve ark. (2014), 277 genç kadında yaptıkları çalışmada IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 ve IFN- γ düzeylerinin PMS varlığı ve semptom şiddetiyle pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca artmış proinflamatuvar sitokin salınımının yorgunluk, depresyon, bilişsel bozukluk ve sosyal çekilme gibi "hastalık davranışı" semptomlarıyla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (1). Ancak elde edilen veriler, PMS varlığının kontrol grubunda daha yaygın olduğunu göstermiştir. PMS ölçek puanları değerlendirildiğinde, AAA grubunda ortalama puan

112,9 ± 28,64, kontrol grubunda ise 126,3 ± 26,6 olarak saptanmıştır. PMS puanlarının kontrol grubuna kıyasla AAA grubunda daha düşük saptanmış olması, ilk bakışta beklenenin aksine bir sonuç gibi görünmektedir. Ancak bu bulgunun, AAA grubundaki bireylerde inflamasyonun kolşisin tedavisiyle etkili şekilde baskılanmış olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda AAA grubundaki katılımcıların tamamı kolşisin tedavisi almakta olup, atak sıklığı genel olarak düşük seyretmekte ve çoğu bireyde AİDAİ skorları düşük düzeydedir. Bununla birlikte, PMS pozitif bireylerde ilacı unutma, tedaviyi kendi isteğiyle bırakma ve ilaç yazdırmayı unutma gibi tedaviye uyumsuzluk davranışlarının daha sık bildirildiği tespit edilmiştir. Bu durum, inflamasyonun yalnızca varlığının değil, aynı zamanda şiddetinin, süregiden aktivitesinin ve tedavi uyumunun da PMS semptomlarının oluşumunda ve sürdürülmesinde belirleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Aynı zamanda AAA grubundaki bireylerin kronik bir hastalığa sahip olmaları nedeniyle, menstrual semptomları daha az ön planda ifade ediyor olabilecekleri ya da dikkatlerini hastalık dışı semptomlara daha az yönlendirdikleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür psikolojik ya da algısal farklar da PMS skorlarının görece düşük olmasına katkıda bulunabilir. 2007 yılında gerçekleştirilen bir araştırma, kronik hastalıklara sahip bireylerin hastalık algılarının semptom ifadesi ve başa çıkma stratejileri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaları derlemiştir. Bulgular, hastaların hastalıklarına yönelik inançlarının tedaviye uyum, yaşam kalitesi ve sağlık hizmeti kullanımı gibi birçok sonucu etkilediğini ortaya koymuştur. Özellikle, hastalık algısı güçlü olan bireylerin, hastalık dışı semptomlara (örneğin, baş ağrısı, menstrual semptomlar) daha az odaklandıkları ve bu semptomları daha az ifade ettikleri belirtilmiştir (134).

Çalışmamızda, AAA grubunda, atak sıklığı ve AİDAİ puanı yükseldikçe PMS ölçek puanlarının da arttığı; ayrıca atak sıklığı ile PMS ölçek puanları arasında orta-yüksek düzeyde pozitif bir ilişki, AİDAİ ve PMS ölçek puanları arasında ise anlamlı bir pozitif korelasyon ($p=0.019$, $r=0.368$) olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, AAA'nın kronik inflamatuvar doğasının PMS semptomlarının ortaya çıkışında etkili olabileceğini düşündürmekte olup, literatürde inflamasyonun PMS semptomları

üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarla da uyumludur. Örneğin, Yama ve ark. (2020), şiddetli PMS semptomları olan kadınlarda luteal fazda IL-10 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu artışın inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir (135). Benzer şekilde, Azizieh ve ark. (2019), PMS'li kadınlarda IL-10 ve IL-12 düzeylerinin PMS semptom şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmiş (136), Foster ve ark. (2018), ise PMS'li kadınlarda IL-10 düzeylerinin anksiyete semptomlarıyla pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (137). AAA'da görülen sistemik inflamasyonun, östrojen ve progesteron gibi seks hormonlarıyla etkileşime girerek nöropsikiyatrik semptomları artırabileceği veya proinflamatuvar sitokinlerin nöroendokrin sistem üzerindeki etkilerini işaret edebilir; dolayısıyla PMS semptomlarının hem sıklık hem şiddet olarak artış göstermesine neden olabileceği düşünülmektedir (1).

Çalışmamızda AAA grubu PMS pozitif bireylerde ESH, CRP ve WBC düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anirudh ve ark. (2022) çalışmasında, PMS tanısı almış bireylerde ESH, WBC ve CRP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş; ancak bu belirteçlerin semptom şiddetiyle doğrudan ilişkili olmadığı belirtilmiştir (138). Öte yandan, CRP düzeyi >3 mg/L olan kadınlarda, premenstrual dönemde daha fazla fiziksel ve duygusal semptom görüldüğü bildirilmiştir (139). Gaskins ve arkadaşları (2012) ise, CRP düzeylerinin menstrual döngü boyunca dalgalandığını ve adet döneminde en yüksek seviyelere ulaştığını ortaya koymuştur (140). Bu bulgular, PMS ile inflamasyon arasındaki ilişkinin bireysel değişkenlikler ve döngüsel süreçlerle şekillendiğini ve dinamik bir yapıya sahip olabileceğini düşündürmektedir. AAA'nın kronik inflamatuvar doğası göz önüne alındığında, bu hastalıkta sistemik inflamasyonun premenstrual semptomların şiddetini artırabileceği düşünülmektedir. Buna karşın, etkin tedavi ile inflamasyonun baskılanması, PMS belirtilerinin kontrolünde dolaylı bir rol oynayabilir.

Literatürde, romatolojik ve otoinflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesinin kontrol altında olmaması durumunda PMS semptomlarının daha şiddetli yaşandığına dair çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, romatoid artrit tanılı kadınlarda yapılan bir çalışmada, yüksek hastalık aktivitesi olan bireylerde PMS/PMDB prevalansının

kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (%24'e karşı %6) gösterilmiştir (141). Sistemik lupus eritematozus hastalarında ise yüksek hastalık aktivitesinin menstrual düzensizlikler ve hormonal değişikliklerle ilişkilendirildiği ve premenstrual semptomların şiddetlendiği bildirilmiştir (142).

Çalışmamızda, tek semptomla atak yaşayan grupta PMS puanı, PMS varlığı ve PMS şiddet skorları, çoklu semptomla atak yaşayan gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, sistemik inflamasyonun yaygınlığı ve çoklu semptomların eş zamanlı ortaya çıkmasının, PMS semptomlarının şiddetini artırabileceğine işaret etmektedir. Literatürde, atak şekli ile PMS arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, AAA ataklarının özellikle menstruasyon döneminde abdominal ağrı, ateş, halsizlik ve dismenore gibi semptomlarla tetiklenebileceği ve bu durumun hormonal değişimlerle, özellikle luteal fazdaki östrojen seviyesinin düşmesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (98). İstanbul'da yapılan bir anket çalışmasında, AAA tanılı kadınların %79'unda adet dönemlerinde karın ağrısı, göğüs ağrısı ve ateş gibi atak semptomlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (143). Çalışmamız, sistemik inflamasyonun yaygınlığı ve çoklu semptomların eş zamanlı ortaya çıkmasının PMS şiddetini artırabileceğini ortaya koyarak literatüre katkı sağlamaktadır.

PMS alt ölçek puanları incelendiğinde, depresyon alt ölçek puanları AAA grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, AAA tanılı bireylerde depresif semptomlara yatkınlığın artabileceğini düşündürmektedir. Lidor ve ark. (2021), 7.670 AAA hastasıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, depresyon prevalansının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ve özellikle kadın bireylerde bu oranın daha fazla olduğunu bildirmiştir (144). Benzer şekilde Deger ve ark. (2011) da AAA grubunda depresyon oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve kadın cinsiyetin belirgin bir risk faktörü oluşturduğunu ortaya koymuştur (145). Bu bulgular, AAA'nın kronik inflamatuvar yapısının, hormonal değişiklikler ve premenstrual belirtilerle etkileşerek kadın bireylerde psikiyatrik duyarlılığı artırabileceğini düşündürmektedir.

PMSÖ anksiyete alt ölçek puanları değerlendirildiğinde, AAA grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

Bu bulgu, mevcut literatürde yer alan bazı araştırmalarla uyumlu, bazılarıyla ise çelişmektedir. Kılınç ve ark. (2023), 225'i kadın olmak üzere 260 AAA hastasıyla yürüttükleri çalışmada, AAA tanılı kadın bireylerde belirgin düzeyde anksiyete görülebileceğini vurgulamıştır (146). Buna karşın, Makay ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, AAA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anksiyete düzeyleri açasından anlamlı bir fark bulunmamıştır (147). Kılınç ve ark.nın çalışmasında ayrıca ilaç uyumu ile anksiyete düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş; düzenli kolşisin kullanan hastalarda STAI-Y1 (durumluk anksiyete) skorlarının düzensiz kullananlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır (146). Bu bulgu, inflamasyonun kolşisin tedavisi ile kontrol altına alınmasının, proinflamatuvar sitokinlerin nöroendokrin sistem üzerindeki etkilerini azaltarak anksiyete düzeyinde iyileşme sağlayabileceği düşünölmektedir (148) Çalışmamızda AAA grubunda anksiyete düzeylerinin düşük bulunması, bireylerin tamamının düzenli tedavi altında olması ve inflamasyonun etkin şekilde kontrol edilmesiyle ilişkili olabilir. Bu durum, PMS ile ilişkili anksiyete semptomlarının da AAA grubunda daha hafif seyretmesine katkı sağlamış olabilir.

PMS alt ölçeklerinden uyku bozukluğu puanları AAA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Oysa literatürde, AAA hastalarında uyku kalitesinin genellikle daha düşük olduğu, bunun da hastalık aktivitesi ve atak sıklığı ile ilişkili olabileceği bileceği, özellikle menstrual dönemde artan inflamatuvar yanıtın, uyku düzenini olumsuz etkileyebileceği ifade edilmiştir. İncesu ve ark. (2024) yürüttüğu çalışmada, AAA hastalarının uyku kalitesinin belirgin şekilde düşük olduğu ve uyku problemlerinin hastalık aktivitesi ve atak sıklığı ile negatif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (149). AAA tanılı ergen kızlarda menstruasyon dönemine özgü uyku kalitesinin doğrudan değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu noktada, kolşisin tedavisinin AAA'daki uyku kalitesi üzerindeki dolaylı etkisi dikkat çekmektedir. Nitekim bir çalışmada, AAA hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, kolşisin tedavisi altında inflamasyonun kontrol altına alındığı hastalarda PMS döneminde belirgin şekilde daha az uyku bozukluğu yaşandığı gösterilmiştir (150). Bu bulgu, çalışmamızdaki verilerle de uyumludur. Öte yandan, Makay ve ark. (2017) çalışmasında, kolşisin tedavisine dirençli hastalarda daha düşük uyku kalitesi ve atak sıklığı arttıkça bu durumun daha belirgin hale geldiği

bildirilmiştir (151). Bu veriler, AAA'da inflamasyon kontrolünün uyku kalitesi üzerindeki önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda PMS dönemine ait "şişkinlik/ödem" alt ölçeği kontrol grubunda AAA grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, ilk bakışta şaşırtıcı olmakla birlikte, AAA hastalarında kolşisin tedavisi ile inflamasyonun baskılanmasının PMS'ye bağlı somatik belirtileri azaltmış olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, PMS döneminde artan proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin ödem ve şişkinlik gibi fiziksel semptomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Sağlıklı bireylerde ise hormonal dalgalanmalara bağlı olarak bu semptomların daha belirgin hissedildiği öne sürülmektedir (152). Bu bulgular, inflamatuvar kontrolün PMS semptomları üzerindeki etkisini ortaya koymakta; AAA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda uygun tedavi ile inflamatuvar yükün azaltılmasının, PMS'ye eşlik eden bazı fiziksel belirtileri baskılayabileceğini düşündürmektedir.

AAA grubunda dismenore sıklığı ve 7 günden uzun adet süresi, PMS pozitif hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup, literatürde de bu bulguları destekleyen çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Demirkan ve ark. (2025), AAA'lı ergen kızlarda dismenore ve daha ağır adet kanaması bildirimlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, ancak adet süresi açısından anlamlı fark bulunmadığını belirtmiştir (5). Batu ve ark. (2024), menarş öncesi ve sırasında dismenore sıklığının daha yüksek olduğunu (129); Vitale ve ark. (2008) ise AAA'nın tek klinik belirtisinin şiddetli dismenore olabileceğini vurgulamıştır (153). Bu bulgular, AAA'nın menstruasyonla ilişkili semptomları artırabileceğini düşündürmektedir. AAA'nın inflamatuvar doğası ve menstrual semptomlar üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda, PMS'nin bu hasta grubunda daha özgün klinik özellikler ile seyredebileceği söylenebilir.

Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde, PMS olanlarda dismenore ve uzun adet süresi PMS olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır. Rafique ve Al-Sheikh (2018), dismenore varlığının PMS'nin hem fiziksel hem de duygusal semptomlarını artırdığını bildirmiştir (154). Benzer şekilde, Türkiye'de ergen kızlar üzerinde yapılan bir çalışmada, dismenorenin PMS semptomlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (155). Trivedi ve ark. (2024) ise ağır adet kanaması ile orta-şiddetli PMS

arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, uzun adet süresi ile PMS arasında doğrudan istatistiksel ilişki göstermemekle birlikte, bu grupta PMS prevalansının daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (156). Sonuç olarak, hem PMS'nin hem de AAA gibi otoinflamatuar hastalıkların dismenore ve adet düzenine ilişkin semptomları belirginleştirebileceği düşünülmektedir.

PMS pozitif olan hastalarda ilacı unutma, kendi isteğiyle bırakma ve ilacı yazdırmayı unutma gibi tedavi uyumsuzluğu davranışlarının, PMS negatif olan hastalara kıyasla daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Tedavi uyumsuzluğu, inflamasyonun yeterince baskılanamaması sonucu hastalık aktivitesinin artmasına yol açarak hem fiziksel hem de psikolojik PMS semptomlarının şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Literatürde, tedavi uyumsuzluğunun depresyon, anksiyete ve yorgunluk gibi semptomların artışıyla bağlantılı olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, bir çalışmada tedavi uyumsuzluğu gösteren hastalarda depresyon skorlarının tedaviye uyumlu gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiş (147), başka bir çalışmada ise düzenli ilaç kullanan hastalarda anksiyete düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu ve bu durumun inflamasyonun etkin kontrolü ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (157). Duruöz ve ark. (2007) çalışmasına göre, AAA hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla yorgunluk bildirilmiş ve bu durum hastalık süresi, atak sayısı ve tedavi uyumuyla ilişkilendirilmiştir (158). Sonuç olarak, tedavi uyumsuzluğu PMS'nin hem fiziksel hem de psikolojik semptomlarını artırabilir, özellikle AAA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hormon-inflamasyon etkileşimi de bu sürece katkıda bulunabilir.

MEFV geninde homozigot ve birleşik heterozigot (compound heterozygous) mutasyon taşıyan bireyler arasında klinik açıdan bazı farklılıklar bildirilmektedir. Homozigot mutasyonlar, özellikle M694V gibi yüksek penetranslı varyantlar, genellikle daha erken başlangıçlı, sık ve şiddetli ataklarla seyreden, komplikasyon riski yüksek bir klinik tablo ile ilişkilidir. Örneğin, Güneş-Yılmaz ve ark. (2021) AAA tanılı 263 çocuk hastanın incelendiği retrospektif çalışmasında M694V homozigot bireylerde hastalık şiddet skoru, ESH ve CRP düzeylerinin birleşik heterozigot bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (159). Benzer şekilde, başka bir araştırmada M694V homozigot bireylerde daha yüksek AİDAİ

skorları ve daha sık ataklar olduğu ve inflamasyon yükünün daha yüksek seyrettiğini göstermiştir (160). Çalışmamızda, birleşik heterozigot bireylerin homozigot mutasyon taşıyanlara kıyasla PMS puanı, PMS varlığı ve hafif PMS sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunması, bu bireylerde inflamasyonun daha iyi kontrol altında olabileceği ya da MEFV genindeki heterozigot mutasyonlar nedeniyle semptomların daha hafif seyredebildiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle alt gruplara yönelik analizlerde, örneklem büyüklüğünün yetersizliği anlamlı sonuçlara ulaşmayı zorlaştırmıştır. Çalışmamızın tek merkezli ve kesitsel tasarımda gerçekleştirilmesi, sonuçların daha geniş popülasyonlara genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, PMS semptomlarının değerlendirilmesinde kullanılan anketlerin öz-bildirim esasına dayanması, yanlılık riski oluşturabilir. AAA ataklarının spesifik olarak premenstrual döneme denk gelip gelmediğinin net olarak belirlenememesi ve anketlerin genel semptom değerlendirmesi amacıyla uygulanması, PMS semptomları ile AAA ataklarının ilişkisini değerlendirmede zamanlama uyumsuzluklarına ve PMS şiddetinin gerçekte olduğundan farklı algılanmasına neden olabilir. Bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurulduğunda, PMS ve AAA ilişkisinin daha sağlıklı değerlendirilmesi için geniş örneklemlili, prospektif ve atak dönemine odaklanacak çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmaya katılan 40 AAA tanılı grubun yaş ortalaması $16,2 \pm 1,3$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $16,1 \pm 1,5$ yıl; AAA grubunun boy ortalaması $160,5 \pm 5,7$ cm, kontrol grubunun ise $163,5 \pm 4,9$ cm; AAA grubunun VKİ ortalaması $20,1 \pm 1,53$ kg/m², kontrol grubunun ise $20,8 \pm 1,43$ kg/m² idi.

- Tüm katılımcılar arasında menarş yaşı açısından anlamlı bir fark bulunmazken (PMS (+) grup: $11,7 \pm 1,06$ yıl, PMS (-) grup: $11,5 \pm 1,14$ yıl), AAA/PMS (+) grubunda dismenore sıklığı %94,4, fazla adet kanaması %61,1, uzamış adet süresi %44,4 iken, AAA/PMS (-) grubunda sırasıyla %18,2, %22,7 ve %27,3 oranları gözlenmiş ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

- PMS ölçek puanları AAA grubunda $112,9 \pm 28,4$, kontrol grubunda ise $126,3 \pm 26,6$ idi; ayrıca AAA grubunda PMS alt ölçeklerinden anksiyete, uyku bozukluğu ve şişkinlik puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü; diğer alt ölçeklerde ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

- AAA grubunda PMS (+) bireylerde CRP, ESH ve WBC düzeyleri, PMS (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

- PMS (+) grubun AİDAİ medyan değeri 2 (IQR: 0–5), PMS (-) grubun ise 0 (IQR: 0–4) idi; PMS (+) grubun atak sıklığı medyan değeri 1,42 (IQR: 0–3), PMS (-) grubun ise 0,1 (IQR: 0–1) idi ve bu fark istatistiksel olarak saptandı.

- Hem atak sayısının artması ile PMS puanları arasında ($p < 0,001$ $r = 0,648$), hem de AİDAİ skoru ile PMS puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($p = 0,019$, $r = 0,368$).

-AİDAİ puanı 0 olanlar, hiç atak geçirmeyenler ve yalnızca heterozigot mutasyon taşıyan bireylerin PMS ölçek puanları, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ancak AİDAİ puanı > 0 olan grup, ≥ 1 den fazla atak geçiren grup ve homozigot grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

- PMS (+) grupta ilacı unutma, kendi isteğiyle bırakma ve ilacı yazdırmayı unutma gibi tedavi uyum davranışları, PMS (-) gruba kıyasla anlamlı derecede daha sık bildirildi.

Sonuç olarak, çalışmamız AAA tanılı ergen bireylerde PMS semptomlarının inflamasyon düzeyi, hastalık aktivitesi ve genetik faktörlerle ilişkili olabileceğine dair önemli bulgular ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, AAA tanılı ergen bireylerde premenstrual semptomların rutin olarak sorgulanması öneriyoruz. Özellikle inflamasyon düzeyi yüksek olan, sık atak geçiren ya da AİDAİ skoru yüksek bireylerde PMS semptomlarının daha sık ve şiddetli görüldüğü dikkate alındığında, klinik izlemler sırasında menstrual yakınmaların sistematik biçimde değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Ayrıca, çalışmamızda PMS semptomları görülen bireylerde tedaviye uyumsuzluk davranışlarının (örneğin, ilacı unutma, kendi isteğiyle bırakma, reçete yenilemeyi ihmal etme) daha yaygın olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu hasta grubunda hasta-hekim iletişimi güçlendirilmeli ve gerekli durumlarda psikososyal destek sağlanmalıdır.

Son olarak, bu bulgular doğrultusunda multidisipliner bir yaklaşımın teşvik edilmesi önem arz etmektedir. AAA tanılı ergen bireylerin takibinde pediatrik romatoloji ve ergen sağlığı birimlerinin iş birliği içinde çalışması, hem hastalık aktivitesinin etkin kontrolünü hem de bireyin yaşam kalitesinin artırılmasını destekleyecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Bertone-Johnson E, Ronnenberg A, Houghton S, Nobles C, Zagarins S, Takashima-Uebelhoer B, et al. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity

- and premenstrual syndrome in young women. *Human reproduction* (Oxford, England). 2014;29.
2. Granda D, Szmidt MK, Kaluza J. Is Premenstrual Syndrome Associated with Inflammation, Oxidative Stress and Antioxidant Status? A Systematic Review of Case-Control and Cross-Sectional Studies. *Antioxidants* (Basel). 2021;10(4).
 3. Vampertzi O, Papadopoulou-Legbelou K, Triantafyllou A, Douma S, Papadopoulou-Alataki E. Familial Mediterranean fever and atherosclerosis in childhood and adolescence. *Rheumatol Int*. 2020;40(1):1-8.
 4. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):893-7.
 5. Demirkan FG, Yetim Şahin A, Çakmak F, Akgün Ö, Guliyeva V, Tuğrul Aksakal MZ, et al. Investigation of dysmenorrhea in adolescent girls with familial Mediterranean fever: a comparative study with healthy controls. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(3):204.
 6. Uğurlu M, Uğurlu GK, Erten Ş, Ulusoy Kaymak S, Çayköylü A. Reliability and Factorial Validity of the Turkish Version of the Pain Disability Index in Rheumatic Patients With Chronic Pain. *Arch Rheumatol*. 2016;31(3):265-71.
 7. Tekgöz E, Çolak S, Çınar F, Yılmaz S, Çınar M. Non-adherence to colchicine treatment is a common misevaluation in familial Mediterranean fever. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2357-63.
 8. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin: premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73:183-91.
 9. Braverman PK. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007;20(1):3-12.
 10. Itriyeve K. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022;52(5):101187.
 11. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):68-74.
 12. Dutta A, Sharma A. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in India: A systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2021;11(2):161-70.
 13. Duko B, Mekuriaw B, Molla A, Ayano G. The prevalence of premenstrual dysphoric disorder among adolescents in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2021;190(1):419-27.
 14. Akbulut Ö, Jafari L, Aygün Arı D, Pehlivan Türk Kızılkın M, Derman O, Akgül S. Prevalence of premenstrual syndrome in adolescent girls. *Turk J Pediatr*. 2024;66(3):340-5.
 15. Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual dysphoric disorder and severe premenstrual syndrome in adolescents. *Paediatr Drugs*. 2013;15(3):191-202.
 16. Turan A, Güler Kaya İ, Çakır HB, Topaloğlu S. Prevalence and correlates of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder among women aged 18-25 in Turkey. *Int J Psychiatry Med*. 2024;59(1):101-11.
 17. Erbil N, Yücesoy H. Premenstrual syndrome prevalence in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2023;28(5):1347-57.
 18. Çağlar M, Oskay Ü. Prevalence of Premenstrual Syndrome and Using Traditional and Complementary Medicine Therapies Among Nursing Students. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;6(2):109-15.
 19. Gynaecologists. RCoOa. Premenstrual syndrome. Management. RCOG Press. 2007;Green-top guideline 48.
 20. Divin N, Harper P, Curran E, Corry D, Leavey G. Help-Seeking Measures and Their Use in Adolescents: A Systematic Review. *Adolescent Research Review*. 2018;3.

21. Akgül S, Kanbur N. Premenstrual disorder and the adolescent: clinical case report, literature review, and diagnostic and therapeutic challenges. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;27(4):363-8.
22. Mann P, Ts P. Premenstrual Syndrome, Anxiety, and Depression Among Menstruating Rural Adolescent Girls: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023;15(12):e50385.
23. Lovick TA, Guapo VG, Anselmo-Franci JA, Loureiro CM, Faleiros MCM, Del Ben CM, et al. A specific profile of luteal phase progesterone is associated with the development of premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;75:83-90.
24. Dalton K. Progesterone, fluid, and electrolytes in premenstrual syndrome. *Br Med J*. 1980;281(6246):1008-9.
25. Gillman J. The Nature of the Subjective Reactions Evoked in Women by Progesterone with Special Reference to the Problem of Premenstrual Tension¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1942;2(3):157-60.
26. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 3:55-99.
27. Takeda T. Premenstrual disorders: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(2):510-8.
28. Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(8):1121-32.
29. De Bondt T, De Belder F, Vanhevel F, Jacquemyn Y, Parizel PM. Prefrontal GABA concentration changes in women-Influence of menstrual cycle phase, hormonal contraceptive use, and correlation with premenstrual symptoms. *Brain Res*. 2015;1597:129-38.
30. Clayton AH, Keller AE, Leslie C, Evans W. Exploratory study of premenstrual symptoms and serotonin variability. *Arch Womens Ment Health*. 2006;9(1):51-7.
31. Dubol M, Epperson CN, Lanzenberger R, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Neuroimaging premenstrual dysphoric disorder: A systematic and critical review. *Front Neuroendocrinol*. 2020;57:100838.
32. Cheng M, Jiang Z, Yang J, Sun X, Song N, Du C, et al. The role of the neuroinflammation and stressors in premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1561848.
33. Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, Dayan L, Milloul V, Lavi S, et al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension*. 2008;51(4):1225-30.
34. Treloar SA, Heath AC, Martin NG. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. *Psychol Med*. 2002;32(1):25-38.
35. Dalton K, Dalton ME, Guthrie K. Incidence of the premenstrual syndrome in twins. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6605):1027-8.
36. Yang Q, Þórðardóttir EB, Hauksdóttir A, Aspelund T, Jakobsdóttir J, Halldorsdottir T, et al. Association between adverse childhood experiences and premenstrual disorders: a cross-sectional analysis of 11,973 women. *BMC Med*. 2022;20(1):60.
37. Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Khalili D, Amin G, Negarandeh R. Factors associated with the severity of premenstrual syndrome among Iranian college students. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(11):1726-31.
38. Sara Jamali FK. Premenstrual syndrome among single and married women in the city of Eyvan-e-Gharb. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 2015.
39. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med*. 2002;32(1):119-32.

40. Vichnin M, Freeman EW, Lin H, Hillman J, Bui S. Premenstrual syndrome (PMS) in adolescents: severity and impairment. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006;19(6):397-402.
41. Rubio Pérez G, Quevedo Córdoba A, Varela Silva L, Álvarez Silveiras E. Actualización del diagnóstico y tratamiento de dismenorrea. *Medicina de Familia SEMERGEN.* 2025;51(1):102331.
42. Montero P, Bernis C, Loukid M, Hilali K, Baali A. Characteristics of menstrual cycles in Moroccan girls: prevalence of dysfunctions and associated behaviours. *Ann Hum Biol.* 1999;26(3):243-9.
43. Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E, O'Brien S, Calil H, Ceskova E, et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(3):123-30.
44. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med.* 1999;8(2):122-8.
45. Shi Y, Shi M, Liu C, Sui L, Zhao Y, Fan X. Associations with physical activity, sedentary behavior, and premenstrual syndrome among Chinese female college students. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):173.
46. Liguori F, Saraiello E, Calella P. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder's Impact on Quality of Life, and the Role of Physical Activity. *Medicina.* 2023;59(11):2044.
47. Fernández MDM, Montes-Martínez A, Piñeiro-Lamas M, Regueira-Méndez C, Takkouche B. Tobacco consumption and premenstrual syndrome: A case-control study. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218794.
48. Choi SH, Hamidovic A. Association Between Smoking and Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry [Internet].* 2020 2020; 11:[575526 p.].
49. Toumi D, Farhat IB, Bergaoui H, Ghaddab I, Mohamed MH, Aribi I, et al. Understanding premenstrual syndrome: experiences and influences among monastir university students. *International Journal of Adolescent Medicine and Health.* 2025.
50. Lee EH, Park JS, Yoon HH, Hui S, Lee Y-Y, Jin SH. The Convergence Influence of Smoking, Drinking and Stress on Female College Premenstrual Syndrome(PMS). *Journal of the Korea Convergence Society* 2017;28:135.
51. Fernández MDM, Saulyte J, Inskip HM, Takkouche B. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(3):e019490.
52. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, Johnson SR, Manson JE. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(11):1955-62.
53. Moline M, Broch L, Zak R. Sleep Problems Across the Life Cycle in Women. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6(4):319-30.
54. Mighani S, Taghizadeh Shivyari F, Razzaghi A, Amerzadeh M, Ranjbaran M, Samavat M, et al. Association between sleep quality and premenstrual syndrome in young women in a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2025;15(1):6260.
55. Honma K, Honma S, Kohsaka M, Fukuda N. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol.* 1992;262(5 Pt 2):R885-91.
56. Nandakumar H, Kuppusamy M, Sekhar L, Ramaswamy P. Prevalence of premenstrual syndrome among students – Stress a potential risk factor. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2023;23:101368.
57. Oboza P, Ogarek N, Wójtowicz M, Rhaïem TB, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P. Relationships between Premenstrual Syndrome (PMS) and Diet Composition, Dietary Patterns and Eating Behaviors. *Nutrients.* 2024;16(12).

58. Taheri R, ZareMehrdardi F, Heidarzadeh-Esfahani N, Hughes JA, Reid RER, Borghei M, et al. Dietary intake of micronutrients are predictor of premenstrual syndrome, a machine learning method. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2023;55:136-43.
59. Isgin-Atici K, Buyuktuncer Z, Akgül S, Kanbur N. Adolescents with premenstrual syndrome: not only what you eat but also how you eat matters! *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(11):1231-9.
60. Robinson J, Ferreira A, Iacovou M, Kellow NJ. Effect of nutritional interventions on the psychological symptoms of premenstrual syndrome in women of reproductive age: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2025;83(2):280-306.
61. Rossignol AM, Bonnlander H. Caffeine-containing beverages, total fluid consumption, and premenstrual syndrome. *Am J Public Health*. 1990;80(9):1106-10.
62. Saeedian Kia A, Amani R, Cheraghian B. The Association between the Risk of Premenstrual Syndrome and Vitamin D, Calcium, and Magnesium Status among University Students: A Case Control Study. *Health Promot Perspect*. 2015;5(3):225-30.
63. Farasati N, Siassi F, Koohdani F, Qorbani M, Abashzadeh K, Sotoudeh G. Western dietary pattern is related to premenstrual syndrome: a case-control study. *Br J Nutr*. 2015;114(12):2016-21.
64. Steiner M, Peer M, Palova E, Freeman EW, Macdougall M, Soares CN. The Premenstrual Symptoms Screening Tool revised for adolescents (PSST-A): prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(1):77-81.
65. Borenstein JE, Dean BB, Yonkers KA, Endicott J. Using the daily record of severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1068-75.
66. Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(5):455-63.
67. Mohebvi Dehnavi Z, Jafarnejad F, Sadeghi Goghary S. The effect of 8 weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: a clinical trial study. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):80.
68. Ghaffarilaleh G, Ghaffarilaleh V, Sanamno Z, Kamalifard M, Alibaf L. Effects of Yoga on Quality of Sleep of Women With Premenstrual Syndrome. *Alternative therapies in health and medicine*. 2018;24.
69. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):737-44.
70. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332(23):1529-34.
71. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther*. 2012;34(1):113-23.
72. Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Bäckström T, Yonkers KA, Freeman EW. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder? *CNS Drugs*. 2006;20(7):523-47.
73. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1523-30.

74. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity: Pharmacological characterization in animal models. *Contraception*. 1995;51(2):99-110.
75. DiVasta AD, Laufer MR. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(4):287-92.
76. Wang M, Hammarbäck S, Lindhe BA, Bäckström T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(10):803-8.
77. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom*. 2009;78(1):6-15.
78. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011;32(1):42-51.
79. Ghanbari Z, Haghollahi F, Shariat M, Foroshani AR, Ashrafi M. Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(2):124-9.
80. Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S, Babayanzad Ahari S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;96(1):43-4.
81. Armour M, Ee CC, Hao J, Wilson TM, Yao SS, Smith CA. Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):Cd005290.
82. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1707-13.
83. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
84. Janeway TC, Mosenthal HO. AN UNUSUAL PAROXYSMAL SYNDROME, PROBABLY ALLIED TO RECURRENT VOMITING,; WITH A STUDY OF THE NITROGEN METABOLISM. *JAMA Internal Medicine*. 1908:214-25.
85. Siegal S. Benign Paroxysmal Peritonitis—Second Series. *Gastroenterology*. 1949;12(2):234-47.
86. Cattan R, Mamou H. [14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1951;67(25-26):1104-7.
87. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102(1):50-71.
88. Medlej-Hashim M, Chouery E, Salem N, Delague V, Lefranc G, Loiselet J, et al. Familial Mediterranean fever in a large Lebanese family: multiple MEFV mutations and evidence for a Founder effect of the p.[M694I] mutation. *Eur J Med Genet*. 2011;54(1):50-4.
89. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):31-7.
90. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet*. 2008;72(Pt 6):752-61.
91. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med*. 2011;13(6):487-98.
92. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020;50(Si-2):1591-610.
93. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. The SPRY domain of Pypin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ*. 2007;14(8):1457-66.

94. Hesker PR, Nguyen M, Kovarova M, Ting JP, Koller BH. Genetic loss of murine pyrin, the Familial Mediterranean Fever protein, increases interleukin-1 β levels. *PLoS One*. 2012;7(11):e51105.
95. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851-61.
96. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*. 2009;458(7237):509-13.
97. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104.
98. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalçinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84:1-11.
99. Çobankara V, Balkarlı A. *Pamukkale Medical Journal*. 2011(2):86-98.
100. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):227-33.
101. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, Kopolovic J, Volkov A, Shinar Y, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2083-7.
102. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997;24(2):323-7.
103. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1215-27.
104. Karam S, Haidous M, Royal V, Leung N. Renal AA amyloidosis: presentation, diagnosis, and current therapeutic options: a review. *Kidney Int*. 2023;103(3):473-84.
105. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(4):271-99.
106. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291(18):932-4.
107. Haghghat M, Moghtaderi M, Farjadian S. Genetic Analysis of Southwestern Iranian Patients with Familial Mediterranean Fever. *Rep Biochem Mol Biol*. 2017;5(2):117-20.
108. Kurtgoz P, Guney I, Karaköse S, Erkus E. *International Journal of Clinical Rheumatology Case Report*. 2021.
109. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):105-12.
110. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16(6):721-4.
111. Koklu S, Ozturk, M., Balci, M., Yuksel, O., Ertenli, I., & Kiraz, S. Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *JOINT BONE SPINE*. 2005;72:38-40.
112. Basar O, Oztürk MA, Köklü S, Ayaz S, Yüksel O, Kiraz S, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2007;74 1:52-5.
113. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(9):1983-6.

114. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
115. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007;65(9):318-24.
116. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32.
117. Kharouf F, Tsemach-Toren T, Ben-Chetrit E. IL-1 inhibition in familial Mediterranean fever: clinical outcomes and expectations. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(8):1567-74.
118. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always "fever": from clinical presentation to "treat to target". *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):7.
119. Giat E, Ben-Zvi I, Lidar M, Livneh A. The Preferential Use of Anakinra in Various Settings of FMF: A Review Applied to an Updated Treatment-Related Perspective of the Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
120. van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics.* 2016;10:75-80.
121. (EMA). EMA. Summary of Product Characteristics for Ilaris (Canakinumab). . 2016.
122. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(8):533-41.
123. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):564-5.
124. Milledge J, Shaw PJ, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood.* 2002;100(3):774-7.
125. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):216-9.
126. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):57-64.
127. Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3219-25.
128. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2168-73.
129. Batu ED, Bayindir Y, Sener S, Balik Z, Aliyev E, Kasap Cuceoglu M, et al. A treatment algorithm for familial Mediterranean fever patients with menstruation-associated attacks. *Rheumatology.* 2025;64(3):1341-6.
130. Jaferi L, Pehlivantürk Kızılkın M, Aygün Arı D, Erel Ö, Akgül S. Determination of thiol-disulphide homeostasis in premenstrual syndrome during adolescence. *Turk J Pediatr.* 2024;66(4):457-64.
131. Ediz L, Ozkol H, Tekeoglu I, Tuluçe Y, Gulcu E, Koyuncu I. Increased oxidative stress in patients with familial Mediterranean fever during attack period. *Afr Health Sci.* 2011;11 Suppl 1(Suppl 1):S6-13.
132. Lombardo G, Mondelli V, Dazzan P, Pariante CM. Sex hormones and immune system: A possible interplay in affective disorders? A systematic review. *Journal of Affective Disorders.* 2021;290:1-14.

133. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001;108(4):403-7.
134. Petrie KJ, Jago LA, Devcich DA. The role of illness perceptions in patients with medical conditions. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(2):163-7.
135. Yama K, Asari Y, Ono A, Machida M, Miura J. Plasma Interleukin-10 Levels Are Altered in Women with Severe Premenstrual Syndrome: A Preliminary Study. *Women's Health Reports*. 2020;1(1):73-9.
136. Azizieh FY, Alyahya KO, Dingle K. Association of self-reported symptoms with serum levels of vitamin D and multivariate cytokine profile in healthy women. *Journal of inflammation research*. 2017:19-28.
137. Foster R, Vaisberg M, de Araújo MP, Martins MA, Capel T, Bachi ALL, et al. Relationship between anxiety and interleukin 10 in female soccer players with and without premenstrual syndrome (PMS). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2017;39(11):602-7.
138. Anirudh A, Lakshmi P, Moparthi S. Study on Inflammatory Markers in Premenstrual Syndrome (Emphasis on ESR, TLC and C-Reactive Protein Levels) in South Indian Women. *J Womens Health Care Manage*. 2022;3:2.
139. Gold EB, Wells C, Rasor MON. The association of inflammation with premenstrual symptoms. *Journal of women's health*. 2016;25(9):865-74.
140. Gaskins AJ, Wilchesky M, Mumford SL, Whitcomb BW, Browne RW, Wactawski-Wende J, et al. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *American journal of epidemiology*. 2012;175(5):423-31.
141. Bardan-Inchaustegui AC, Colunga-Pedraza IJ, Elizondo-Benitez MF, Gonzalez-Melendez A, Garza Elizondo AK, Garcia-Garcia FM, et al. Evaluating Premenstrual Dysphoric Disorder in Women With Rheumatoid Arthritis and Healthy Female Subjects. *Musculoskeletal Care*. 2025;23(2):e70106.
142. de Moura Cal SFL, Alonso LC, de Almeida AG, Santiago MB, Miranda-Scippa Â. Association between Premenstrual Dysphoric Disorder and Systemic Lupus Erythematosus: Exacerbation of Major Depression Symptoms? *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2013;3(4):209-15.
143. Guzelant G, Ozguler Y, Esatoglu SN, Karatemiz G, Ozdogan H, Yurdakul S, et al. Exacerbation of Behçet's syndrome and familial Mediterranean fever with menstruation. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108(6):95-9.
144. Lidor I, Tiosano S, Sharif K, Amital H, Cohen AD, Amital D. The risk of depression and anxiety in patients with familial mediterranean fever—a cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders*. 2021;292:695-9.
145. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatology International*. 2011;31(5):623-8.
146. Kilinc OC, Kilinc A, Azman FN, Ardac S, Egeli B, Demirel OF, et al. Anxiety and depression among patients with familial Mediterranean fever. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2024;83(1):236-41.
147. Makay B, Emiroğlu N, Ünsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2010;29:375-9.
148. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):411-23.
149. İncesu Ç, Kayaalp GK, Demirkan FG, Köker O, Çakmak F, Akgün Ö, et al. The assessment of fatigue and sleep quality among children and adolescents with familial Mediterranean fever: A case-control and correlation study. *European Journal of Pediatrics*. 2024;183(5):2223-9.

150. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Ekim M, Gökmen D. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2006;25:149-52.
151. Makay B, Kiliçaslan SK, Anik A, Bora E, Bozkaya Ö, Çankaya T, et al. Assessment of sleep problems in children with familial Mediterranean fever. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(12):2106-12.
152. Lustyk MKB, Widman L, Paschane A, Ecker E. Stress, quality of life and physical activity in women with varying degrees of premenstrual symptomatology. *Women & health*. 2004;39(3):35-44.
153. Vitale A, La Torre F, Caruso C, Fede C, Calcagno G. Attacks of severe dysmenorrhea as the sole manifestation of Familial Mediterranean Fever (FMF). *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2008;6:1-.
154. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Med J*. 2018;39(1):67-73.
155. Derman O, Kanbur NÖ, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;116(2):201-6.
156. Trivedi D, Patel K, Jain KG. Impact of Stress on Premenstrual Syndrome Among Young Women: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024;16(11).
157. Egeli B, Kilinc O, Kilinc A, Azman F, Ardac S, Ugurlu S. AB1508 ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH FMF. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82:1985.
158. Duruoğuz MT, Unal C, Bingul DK, Ulutatar F. Fatigue in familial Mediterranean fever and its relations with other clinical parameters. *Rheumatology International*. 2018;38(1):75-81.
159. Güneş-Yılmaz S, Kasap-Demir B, Soyaltın E, Erfidan G, Özdemir-Şimşek Ö, Arslansoyu-Çamlar S, et al. Prediction of More Severe MEFV Gene Mutations in Childhood. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(6):610-7.
160. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Human mutation*. 2000;15(4):385-6.

8. EKLER

EK 1. HASTA VERİ GİRİŞ FORMU

Tarih:

Hasta no:

Yaş:

Vücut ağırlığı: Boy: VKİ:

İlaç kullanımı:

Fizik Muayenede Pozitif Bulgular:

Hastanın ilk muayenede ölçülen tansiyonu (mmHg):

Puberte evresi:

Menarş yaşı:

Dismenore :

Adet düzeni: Adet süresi:

Adet miktarı (değiştirilen ped sayısı/gün):

Tanner evrelemesi:

Pubik Kılınma:

Meme Gelişimi:

Premenstrual sendrom ölçeği puanı : Ailesel Akdeniz Ateşi Bilgisi:

Mutasyonu:

Atak şekli:

Atak sıklığı (son 6 ayda kaç kez atak):

Son kontroldeki lab bulguları:

ESR: mm/saat

CRP mg/L (0-5)

Hb:

WBC:

Plt:

Hastalık aktivasyonu AIDAI puanı:

Dahil olduğu grup:

FMF (+) PMS (+) Kontrol (+) PMS (+)

FMF (+) PMS (-) Kontrol (+) PMS (-)

Ek 2. PREMENSTRUAL SENDROM ÖLÇEĞİ (PMSÖ) (GENÇDOĞAN-2006)

Aşağıda bazı tanımlayıcı cümleler vardır. Her bir cümleyi dikkatlice okuyunuz. Sonra bu durumun sizde ADET OLMANIZA BİR HAFTA KALA olma durumunu cümlenin sağındaki ölçeği dikkate alarak işaretleyiniz. Daha öncesi veya daha sonrası bu durumların var olup olmasını değerlendirmeyiniz. Hiçbir soruyu boş bırakmayınız.

ADETTEN BİR HAFTA ÖNCE

			Hiç	Çok az	Bazen	Sık sık	Sürekli
1	Kendimi üzgün hissediyorum	1					
2	İçimden ağlamak geliyor	2					
3	Canım sıkılıyor	3					
4	Kendimi bezgin hissediyorum	4					
5	Hiçbir şey zevk vermiyor	5					
6	Her şey üzerime geliyor	6					
7	Karamsar oluyorum	7					
8	Derin nefes almak istiyorum	8					
9	Her an kötü bir şey olacakmış gibi korkuyorum	9					
10	Seslere karşı hassasiyetim artıyor	10					
11	Arkamdan biri saldıracağı gibi korkuyorum	11					
12	Kendimi yorgun hissediyorum	12					
13	Sanki her şey kötü olacak	13					
14	Çok çabuk yoruluyorum	14					
15	Anlam veremediğim korkularım oluyor	15					
16	Kalbim her zamankinden hızlı çarpıyor	16					
17	Hiçbir şeyle uğraşmak istemiyorum	17					
18	Her zamanki işler beni yoruyor	18					
19	Kendimi sinirli hissediyorum	19					
20	En ufak olaylara bile çok aşırı tepki gösteriyorum	20					
21	Öfkemi kontrol etmekte güçlük çekiyorum	21					
22	Çevremdeki kişilerle ilişkilerim bozuluyor	22					
23	Sinirlerim geriliyor	23					
24	Kendimi çok endişeli hissediyorum	24					
25	Eskisinden daha çabuk yoruluyorum	25					
26	Kendimi değersiz görüyorum	26					

27	Dikkatimi toplamakta güçlük çekiyorum	27					
28	Dikkatim çok çabuk dağılıyor	28					
29	Dalıp gidiyorum	29					
30	Doğru düşünemiyorum düzgün	30					
31	Baş ağrısı oluyor	31					
32	Kaslarım ağrıyor	32					
33	Eklem yerlerim ağrıyor	33					
34	İştahım artıyor	34					
35	Özellikle unlu ve tatlı yiyecekler yemek istiyorum	35					
36	Daha fazla yemek yiyorum	36					
37	Uyku uyuma isteğim artıyor	37					
38	Uykumda bölünme oluyor	38					
39	Sabahları yorgun uyanıyorum	39					
40	Uykuya dalmakta güçlük çekiyorum	40					
41	Göğüslerim şişiyor	41					
42	Göğüslerim en ufak dokunmaya karşı çok duyarlı	42					
43	Kendimi şişmiş hissediyorum	43					
44	Kimseyle görüşmek istemiyorum	44					

Ek 3. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalık Aktivasyon Ölçeği (AİDAİ)

İsim ve Soy isim	Yaş:	Ay:	Yıl:
------------------	------	-----	------

Ek 4. Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği Anket Soruları

1. İlacınızı/ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz olur mu?

- Evet Hayır

1. İlacınızı/ilaçlarınızı zamanında almaya dikkat eder misiniz?

- Evet Hayır

2. Kendinizi iyi hissettiğinizde ilaçlarınızı almayı bıraktığınız oldu mu?

- Evet Hayır

3. Bazen kendinizi kötü hissettiğinizde bunun ilaca bağlı olduğunu düşünüp ilacı almayı kestiğiniz oldu mu?

- Evet Hayır

4. İlaç almanızın uzun dönem yararlarını biliyor musunuz?

- Evet Hayır

5. Bazen zamanı geldiği halde ilaçlarınızı yazdırmayı unuttuğunuz oluyor mu?

- Evet Hayır

Ek 5. ONAMLAR

HASTA GRUBU EBEVEYN ONAM FORMU ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Veli/Vasi,

“ERGENLERDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞ İLE PREMENSTRUAL SENDROM İLİŞKİSİ” başlıklı bir araştırma yapmaktayız. Bu araştırma ile Ailevi Akdeniz hastalığı ve ergenlik döneminde karşılaşılabilecekleri sorunlardan biri olan premenstrual sendromu araştırıyoruz ve hastalık sürecinin bu soruna etkisi olup olmadığı sorularına cevap bulmaya çalışıyoruz. Çocuğunuzun araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki çocuğunuzun bu araştırmaya katılıp katılmamasında serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırmaya katılmaya karar vermeden önce çocuğunuz ile konuşup onunla birlikte karar vermelisiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çocuğunuzun araştırmaya katılmasını isterseniz formu imzalayınız.

Ergenlik farklı aşamalardan oluşan çocukluk ve erişkinlikarasında bir dönemdir, bu dönemde fiziksek, psikolojik, cinsel ve sosyal olarak gelişim ve değişim meydana gelir. Bu değişime uyum sağlamaya çalışan ergenler farklı sorunlar yaşayabilir. Kız ergenlerde yaşanabilecek sorunlardan biri premenstrual sendromdur. Premenstrual sendrom adet öncesi oluşabilecek davranışsal, fiziksel ve psikolojik belirtilerin kişinin işlevselliğini etkilediği bir durumdur. Bu sendromun kronik enflamasyondan etkilenebileceği düşünülmektedir. Ailev Akdeniz hastalığında kronik bir enflamasyon olduğundan çalışmamızın amacı bu enflamasyonun premenstrual sendrom olasılığını artırıp artırmadığını araştırmayı hedefliyoruz. Bu çalışmanın sonucunda bu durum veya çalışma sırasında başka bir durum ile ilgili sorun saptanırsa çocuğunuza destek sağlanacaktır.

Bu çalışmadan elde edeceğimiz veriler belki de bu dönemde bulunan hastalara destek olmak için anlamlı bilgiler elde etmemizi sağlayacaktır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesinde gerçekleştirilecek bu çalışmaya çocuğunuzun katılması araştırmanın başarısı için önemlidir. Eğer çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz Dr. Nigar Aliyeva veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse çocuğunuzun bu çalışmaya katılması gündeme gelecektir.

İzniniz doğrultusunda çocuğunuzun doktor eşliğinde muayene edilmesi sonrasında bilgilerine başvurarak premenstrual sendrom açısındadeğerlendirmesi yapılacaktır.

Bu çalışmaya çocuğunuzun katılması için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığı için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Bu çalışmaya çocuğunuzun katılmasını reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının Velisi/Vasisinin Beyanı)

Sayın Dr. Nigar Aliyeva tarafından Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesi'nde yapılacak bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğum böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildi.

Eğer çocuğum bu araştırmaya katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğum araştırmadan çekilebilir. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğini önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim).*

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nigar Aliyeva'yı 0312-3051160 no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı (Adolesan) Ünitesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya çocuğum katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekimi ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun "katılımcı" olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

HASTA GRUBU ERGEN ONAM FORMU ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ERGEN RIZA FORMU

Sevgili Katılımcı,

Benim adım Dr. Nigar Aliyeva. “**ERGENLERDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE PREMENSTURAL SENDROM İLİŞKİSİ**” başlıklı bir araştırma yapmaktayız. Bu araştırma ile ergenlik döneminde ortaya çıkabilecek premenstrual sendrom ve Ailevi Akdeniz Hastalılık ilişkisini araştırıyoruz. Araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Ergenlik farklı aşamalardan oluşan çocukluk ve erişkinlik arasında bir dönemdir, bu dönemde fiziksel, psikolojik, cinsel ve sosyal olarak gelişim ve değişim meydana gelir. Bu değişime uyum sağlamaya çalışan ergenler farklı sorunlar yaşayabilir. Premenstrual sendrom olarak bilinen durum adet öncesi oluşabilecek psikolojik fiziksel ve davranışsal belirtilerden oluşur. Kronik hastalığa sahip olmanın bu hastalığı da tetkikleyebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmadan elde edeceğimiz veriler belki de bu dönemde bulunan hastalara destek olmak için anlamlı bilgiler elde etmemizi sağlayacaktır.

Araştırmayı ben ve Ergen Sağlığı Ünitesindeki bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senin doktor Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesinde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılman araştırmanın başarısı için önemlidir. Bu nedenle soruların tümüne ve içtenlikle cevap vermek büyük önem taşımaktadır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul edersen Dr. Nigar Aliyeva veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksin. Muayene sonucunda doktorun uygun görürse bu çalışmaya katılman gündeme gelecektir. Muayene sonrasında bilgilerine başvurarak premenstrual sendrom tanı kriterleri sorulacaktır.

Araştırmaya katılman gönüllülük esasına dayalıdır. Bu formlar aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsin veya anketi doldururken istemezsen son verebilirsin. Anket formuna adını ve soyadını yazmayacaksın. Bu anketleri doldurmak yaklaşık 10 dakika sürecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz. Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsiniz, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Velisinin adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Velisinin imzası:

Tarih:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı:

Dr. Nigar Aliyeva

İmza:

Tarih:

Adres: Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesi

KONTROL GRUBU EBEVEYN ONAM FORMU ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Veli/Vasi,

“ERGENLERDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞ İLE PREMENSTRUAL SENDROM İLİŞKİSİ” başlıklı bir araştırma yapmaktayız. Bu araştırma ile Ailevi Akdeniz hastalığı ve ergenlik döneminde karşılaşılabilecekleri sorunlardan biri olan premenstrual sendromu araştırıyoruz ve hastalık sürecinin bu soruna etkisi olup olmadığı sorularına cevap bulmaya çalışıyoruz. Çocuğunuzda bu hastalığın olmadığını biliyoruz, ancak çalışma verilerinin doğru değerlendirilmesi için sağlıklı ergene de ihtiyacımız var. Çocuğunuzun araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki çocuğunuzun bu araştırmaya katılıp katılmamasında serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırmaya katılmaya karar vermeden önce çocuğunuz ile konuşup onunla birlikte karar vermelisiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çocuğunuzun araştırmaya katılmasını isterseniz formu imzalayınız.

Ergenlik farklı aşamalardan oluşan çocukluk ve erişkinlik arasında bir dönemdir, bu dönemde fiziksel, psikolojik, cinsel ve sosyal olarak gelişim ve değişim meydana gelir. Bu değişime uyum sağlamaya çalışan ergenler farklı sorunlar yaşayabilir. Kız ergenlerde yaşanabilecek sorunlardan biri premenstrual sendromdur. Premenstrual sendrom adet öncesi oluşabilecek davranışsal, fiziksel ve psikolojik belirtilerin kişinin işlevselliğini etkilediği bir durumdur. Bu sendromun kronik enflamasyondan etkilenebileceği düşünülmektedir. Ailev Akdeniz hastalığında kronik bir enflamasyon olduğundan çalışmamızın amacı bu enflamasyonun premenstrual sendrom olasılığını artırıp artırmadığını araştırmayı hedefliyoruz.

Bu çalışmanın sonucunda bu durum veya çalışma sırasında başka bir durum ile ilgili sorun saptanırsa çocuğunuza destek sağlanacaktır.

Bu çalışmadan elde edeceğimiz veriler belki de bu dönemde bulunan hastalara destek olmak için anlamlı bilgiler elde etmemizi sağlayacaktır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesinde gerçekleştirilecek bu çalışmaya çocuğunuzun katılması araştırmanın başarısı için önemlidir. Eğer çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz Dr. Nigar Aliyeva veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse çocuğunuzun bu çalışmaya katılması gündeme gelecektir.

İziniz doğrultusunda çocuğunuzun doktor eşliğinde muayene edilmesi sonrasında bilgilerine başvurarak premenstrual sendrom açısından değerlendirilmesi yapılacaktır.

Bu çalışmaya çocuğunuzun katılması için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığı için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Bu çalışmaya çocuğunuzun katılmasını reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının Velisi/Vasisinin Beyanı)

Sayın Dr. Nigar Aliyeva tarafından Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesi'nde yapılacak bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğum böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildi.

Eğer çocuğum bu araştırmaya katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğum araştırmadan çekilebilir. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğini önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim).*

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nigar Aliyeva'yı 0312-3051160 no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı (Adolesan) Ünitesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya çocuğum katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekimi ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun "katılımcı" olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İzma:

KONTROL GRUBU ERGEN ONAM FORMU ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ERGEN RIZA FORMU

Sevgili Katılımcı,

Benim adım Dr. Nigar Aliyeva. **“ERGENLERDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE PREMENSTRUAL SENDROM İLİŞKİSİ”** başlıklı bir araştırma yapmaktayız. Sende bu hastalığın olmadığını biliyoruz, ancak çalışma verilerinin doğru değerlendirilmesi için senin gibi sağlıklı ergene de ihtiyacımız var. Bu araştırma ile ergenlik döneminde ortaya çıkabilecek premenstrual sendrom ve Ailevi Akdeniz Hastalılık ilişkisini araştırıyoruz. Araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Ergenlik farklı aşamalardan oluşan çocukluk ve erişkinlik arasında bir dönemdir, bu dönemde fiziksel, psikolojik, cinsel ve sosyal olarak gelişim ve değişim meydana gelir. Bu değişime uyum sağlamaya çalışan ergenler farklı sorunlar yaşayabilir. Premenstrual sendrom olarak bilinen durum adet öncesi oluşabilecek psikolojik fiziksel ve davranışsal belirtilerden oluşur. Kronik hastalığa sahip olmanın bu hastalığı da tetkikleyebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmadan elde edeceğimiz veriler belki de bu dönemde bulunan hastalara destek olmak için anlamlı bilgiler elde etmemizi sağlayacaktır.

Araştırmayı ben ve Ergen Sağlığı Ünitesindeki bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senin doktor Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesinde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılman araştırmanın başarısı için önemlidir. Bu nedenle soruların tümüne ve içtenlikle cevap vermen büyük önem taşımaktadır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul edersen Dr. Nigar Aliyeva veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksin. Muayene sonucunda doktorun uygun görürse bu çalışmaya katılman gündeme gelecektir. Muayene sonrasında bilgilerine başvurarak premenstrual sendrom tanı kriterleri sorulacaktır.

Araştırmaya katılman gönüllülük esasına dayalıdır. Bu formlar aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsin veya anketi doldururken istemezsen son verebilirsin. Anket formuna adını ve soyadını yazmayacaksın. Bu anketleri doldurmak yaklaşık 10 dakika sürecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz. Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Dr. Nigar Aliyeva

Araştıracının adı, soyadı, ünvanı:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

İmza:

Tarih:

