



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

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA)’NDE KEMİK MİNERAL  
BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ: KRONİK  
İNFLAMASYON, FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 (FGF-23)?**

**Dr. Aylin Uğur Cengiz**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**



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

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA)’NDE KEMİK MİNERAL  
BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ: KRONİK  
İNFLAMASYON, FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 (FGF-23)?**

**Dr. Aylin Uğur Cengiz**

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

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca tıbbi bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bizlere rehberlik eden, tez yazım sürecinin her aşamasında sabırla ve özveriyle katkılarını sunan, tecrübeleriyle bizlere ışık tutan, eğitim sürecimizin her adımında gösterdiği destek ve yardımları için değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İhsan ATEŞ'e,

Kendisiyle çalışmaya başladığım ilk günden itibaren bana kattığı değerli bilgiler ve içten destekleriyle hep yanımda olan, bilimsel tutumu ve pozitif yaklaşımıyla çalışma sürecimi daha verimli kılan Sayın Doç. Dr. Emra ASFUROĞLU KALKAN'a,

Tez yazım sürecinde tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Oğuzhan ZENGİN'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde, bilgisi ve tecrübesiyle yol gösterici olan kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet OMMA'ya,

Asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan hem mesleki hem de kişisel anlamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli dostlarım ve adeta kız kardeşlerim olan Dr. Şeyma ERDOĞAN ve Uzm.Dr. Beste ÖZTÜRK'e,

Asistanlık sürecimde her zaman bana ilham veren, mesleki gelişimimde beni yönlendiren ve destekleyen tüm değerli hocalarıma, bana rehberlik eden uzmanlarıma ve her anını birlikte geçirdiğim çalışma arkadaşlığının yanı sıra dostluğunu da içtenlikle hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca dürüstlükleriyle, emeğiyle, sevgisiyle bana yön veren; her koşulda yanımda olan, fedakârlıklarını kelimelerle anlatamayacağım canım annem Aysel UĞUR ve babam Mete UĞUR'a, her zaman cesaretiyle ve vicdanıyla bana örnek olan biricik abim Onur Uludağ UĞUR'a

Her zaman olduğu gibi bu yolculukta da yanımda olan; anlayışı, kararlılığı, sevgisi ve varlığıyla bana güç ve huzur veren canım eşim Uzm. Dr. Barış CENGİZ'e tüm kalbimle,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Aylin UĞUR CENGİZ**

# İÇİNDEKİLER

|                                                     |      |
|-----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                       | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                   | ii   |
| KISALTMALAR .....                                   | v    |
| TABLO LİSTESİ .....                                 | vi   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                  | viii |
| ÖZET .....                                          | ix   |
| ABSTRACT.....                                       | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                              | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                              | 4    |
| 2.1. TANIM .....                                    | 4    |
| 2.2. TARİHÇE .....                                  | 4    |
| 2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....                             | 6    |
| 2.4. GENETİK.....                                   | 7    |
| 2.5. PATOGENEZ .....                                | 10   |
| 2.6. KLİNİK BULGULAR.....                           | 12   |
| 2.6.1. Ateş .....                                   | 14   |
| 2.6.2. Karın Ağrısı ve Peritonit.....               | 14   |
| 2.6.3. Göğüs Ağrısı ve Plörit .....                 | 15   |
| 2.6.4. Perikardit ve Kardiyak Bulgular .....        | 16   |
| 2.6.5. Eklem Semptomları .....                      | 16   |
| 2.6.6. Kas Semptomları .....                        | 18   |
| 2.6.7. Cilt Semptomları.....                        | 19   |
| 2.6.8. Vaskülit .....                               | 19   |
| 2.6.9. Renal Bulgular, Amiloid A ve Amiloidoz ..... | 20   |
| 2.6.9.1. AA amiloidoz ve AAA tedavisi .....         | 22   |
| 2.6.9.2. AA amiloidoz ve renal transplantasyon..... | 22   |
| 2.6.10. Diğer Bulgular.....                         | 23   |
| 2.6.10.1. Skrotal tutulum .....                     | 23   |
| 2.6.10.2. Nörolojik tutulum.....                    | 23   |
| 2.6.10.3. Hepatomegali, splenomegali. ....          | 23   |
| 2.6.10.4. İnfertilite .....                         | 23   |

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.10.5. Barsak obstrüksiyonu .....                                    | 23 |
| 2.7. LABORATUVAR.....                                                   | 24 |
| 2.8. TANI .....                                                         | 24 |
| 2.9. AYIRICI TANI .....                                                 | 27 |
| 2.10. TEDAVİ.....                                                       | 27 |
| 2.10.1 Kolşisin .....                                                   | 28 |
| 2.10.2. Kolşisin Etki Mekanizması.....                                  | 29 |
| 2.10.3. Kolşisin Metabolizması .....                                    | 29 |
| 2.10.4. Tedavide Kolşisin Kullanımı, Yan Etkileri ve Tedavi Takibi..... | 30 |
| 2.10.5. Kolşisin Direnci .....                                          | 31 |
| 2.10.6. İnterlökin-1 İnhibitörleri .....                                | 32 |
| 2.10.7. Alternatif Tedaviler .....                                      | 33 |
| 2.11. FGF (FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ) AİLESİ .....                      | 33 |
| 2.11.1. FGF-23 .....                                                    | 34 |
| 2.12. IFN-GAMA (İNTERFERON GAMA).....                                   | 36 |
| 2.13. OSTEOPOROZ .....                                                  | 39 |
| 2.14. DEXA .....                                                        | 42 |
| 2.15. ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE OSTEOPOROZ.....                         | 43 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                | 45 |
| 3.1. ÇALIŞMA TASARIMI .....                                             | 45 |
| 3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU .....                                          | 45 |
| 3.2.1. Dahil Etme Kriterleri .....                                      | 45 |
| 3.2.2. Dışlama Kriterleri .....                                         | 45 |
| 3.3. ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ .....                                            | 46 |
| 3.4. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER.....                                  | 46 |
| 3.4.1. Demografik Bulgular .....                                        | 46 |
| 3.4.2. Klinik Bulgular .....                                            | 47 |
| 3.4.3. Laboratuvar Parametreleri .....                                  | 47 |
| 3.4.4. Kemik Mineral Dansitometri Değerlendirilmesi .....               | 47 |
| 3.4.5. Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi .....                        | 48 |
| 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                                          | 48 |
| 4. BULGULAR.....                                                        | 50 |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 5. TARTIŞMA.....                        | 70 |
| 5.1. KISITLILIKLAR .....                | 79 |
| 6. SONUÇLAR.....                        | 81 |
| 7. KAYNAKLAR.....                       | 82 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....                       | 90 |
| 9. EKLER.....                           | 91 |
| EK-1: ETİK KURUL ONAYI .....            | 91 |
| EK-2: AKADEMİK KURUL ONAYI.....         | 94 |
| EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU ..... | 96 |



## KISALTMALAR

|                                |                                                                          |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>AA amiloidoz</b>            | : Sekonder amiloidoz                                                     |
| <b>AAA</b>                     | : Ailesel Akdeniz Ateşi                                                  |
| <b>AFR</b>                     | : Akut Faz Reaktanları                                                   |
| <b>ALP</b>                     | : Alkalen Fosfataz                                                       |
| <b>ALT</b>                     | : Alanin Aminotransferaz                                                 |
| <b>AST</b>                     | : Aspartat Aminotransferaz                                               |
| <b>CRP</b>                     | : C-Reaktif Protein                                                      |
| <b>DEXA</b>                    | : Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri                                      |
| <b>DSÖ</b>                     | : Dünya Sağlık Örgütü                                                    |
| <b>ELE</b>                     | : Erizipel benzeri eritem                                                |
| <b>ESR</b>                     | : Eritrosit sedimentasyon hızı                                           |
| <b>FGF-23</b>                  | : Fibroblast büyüme faktörü-23                                           |
| <b>GGT</b>                     | : Gama-Glutamil Transferaz                                               |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | : İnterferon gamma                                                       |
| <b>IL-1</b>                    | : İnterlökin 1                                                           |
| <b>INR</b>                     | : International Normalized Ratio                                         |
| <b>KMD</b>                     | : Kemik Mineral Dansitesi                                                |
| <b>LDH</b>                     | : Laktat Dehidrogenaz                                                    |
| <b>MEFV</b>                    | : Mediteranean fever geni                                                |
| <b>MPV</b>                     | : Ortalama Trombosit Hacmi                                               |
| <b>NF-<math>\kappa</math>B</b> | : Nükleer faktör kappa beta                                              |
| <b>SAA</b>                     | : Serum Amiloid A                                                        |
| <b>T skoru</b>                 | : Kemik mineral dansitesi ölçümünde, genç erişkin referansına göre sapma |
| <b>TNF</b>                     | : Tümör nekrozis faktör                                                  |
| <b>UFM</b>                     | : Uzamış febril myalji                                                   |
| <b>Z skoru</b>                 | : Kemik mineral dansitesi ölçümünde, referans değere göre sapma          |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Tel Hashomer kriterleri (en az iki majör kriter veya bir majör kriter artı iki minör kriter) .....                    | 25 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Livneh kriterleri .....                                                                                               | 25 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Eurofever/PRINTO AAA sınıflandırma kriterleri.....                                                                    | 26 |
| <b>Tablo 2.4.</b> Ailevi Akdeniz Ateşi'nin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar ve klinik durumlar .....     | 27 |
| <b>Tablo 2.5.</b> Osteoporoz tanısı için Dünya Sağlık Örgütü kriterleri .....                                                           | 40 |
| <b>Tablo 2.6.</b> Sekonder osteopeni/osteoporozun yaygın nedenleri.....                                                                 | 42 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Tüm popülasyonda sosyodemografik ve klinik özellikleri.....                                                           | 50 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Tüm popülasyonda AAA aile ve tıbbi öyküleri .....                                                                     | 50 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Tüm popülasyonda ilaç dozları.....                                                                                    | 51 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Tüm popülasyonda dirençli hastalık, ek hastalık ve ek ilaç durumları .....                                            | 51 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Tüm popülasyonda ek hastalıkları .....                                                                                | 52 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Tüm popülasyonda ek ilaçları.....                                                                                     | 52 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Tüm popülasyonda laboratuvar sonuçları.....                                                                           | 53 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Tüm popülasyonda biyobelirteç sonuçları.....                                                                          | 54 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Tüm popülasyonda T ve Z skorları .....                                                                                | 54 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle KMD L1-L4 Z skorlarının karşılaştırılması.....              | 55 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle KMD femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması.....        | 56 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle KMD L1-L4 Z skorlarının karşılaştırılması.....                              | 56 |
| <b>Tablo 4.13.</b> Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle KMD femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması.....                        | 57 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle KMD L1-L4 Z skorlarının karşılaştırılması.....                             | 58 |
| <b>Tablo 4.15.</b> Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle KMD femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması.....                       | 59 |
| <b>Tablo 4.16.</b> Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle KMD L1-L4/femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması ..... | 60 |

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.17.</b> Hastaların sürekli değişkenleriyle KMD L1-L4/femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması.....                     | 60 |
| <b>Tablo 4.18.</b> Hastaların laboratuvar değerleriyle KMD L1-L4/femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması.....                    | 61 |
| <b>Tablo 4.19.</b> Laboratuvar sonuçlarının osteoporozu öngörmesine ilişkin lojistik regresyon analizi .....                         | 62 |
| <b>Tablo 4.20.</b> Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle dirençli hastalık durumlarının karşılaştırılması.....    | 62 |
| <b>Tablo 4.21.</b> Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle dirençli hastalık durumlarının karşılaştırılması .....                   | 63 |
| <b>Tablo 4.22.</b> Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle dirençli hastalık durumlarının karşılaştırılması .....                  | 63 |
| <b>Tablo 4.23.</b> Tüm popülasyonda dirençli hastalık durumuyla Z skorlarının karşılaştırılması.....                                 | 64 |
| <b>Tablo 4.24.</b> Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle AAA tanı sonrasında geçen sürenin karşılaştırılması..... | 65 |
| <b>Tablo 4.25.</b> Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle AAA tanı sonrasında geçen sürenin karşılaştırılması.....                 | 65 |
| <b>Tablo 4.26.</b> Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle AAA tanı sonrasında geçen sürenin karşılaştırılması.....                | 66 |
| <b>Tablo 4.27.</b> Tüm popülasyonda hastalık süresi/hastalık başlangıç yaşı oranıyla biyobelirteç ve Z skorlarının ilişkisi .....    | 67 |
| <b>Tablo 4.28.</b> Alt değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC analizi .....                      | 68 |
| <b>Tablo 4.29.</b> Inr ve ldh değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC analizi .....               | 69 |

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1.** MEFV mutasyon spektrumu, INFEVER çevrimiçi veri tabanına dayanmaktadır..... 9
- Şekil 2.2.** Otoimmün romatizmal hastalıklarda osteoporoz mekanizması gösterilmiştir. Ucu küt kırmızı çizgiler inhibisyonu, oklar ise basamakların aktivasyonunu göstermektedir(88). .... 44
- Şekil 4.1.** Alt değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC grafiği..... 68
- Şekil 4.2.** Inr ve ldh değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC grafiği..... 69

## ÖZET

**Amaç:** Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar süreçlerin, AAA hastalarında kemik mineral dansitesi (KMD) üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, AAA tanılı premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkek bireylerde, kemik mineral metabolizmasındaki değişikliklerin Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23) düzeyleri ile kronik inflamasyon göstergeleri olan IFN- $\gamma$  ve Serum Amiloid A (SAA) ile ilişkisi incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli, prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada, Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almış ve 18 yaş üstü; 41 dirençli, 41 duyarlı toplam 82 katılımcı değerlendirilmiştir. L1-L4, femur boynu ve femur total bölgelerine ait KMD, Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri yöntemiyle ölçülmüş, IFN- $\gamma$  ve FGF-23 düzeyleri ELISA ile, SAA düzeyleri ise nefelometrik yöntemle analiz edilmiştir. Veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** AAA olgularının bir kısmında, bilinen risk faktörleri olmaksızın Z skoru beklenenin altında saptanmıştır. IFN- $\gamma$ , FGF-23 ve SAA düzeyleri ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cinsiyete göre KMD değerlerinde bölgesel farklılıklar gözlenmiş; erkeklerde L1-4, kadınlarda ise femur bölgesi daha olumsuz etkilenmiştir. Laktat dehidrogenaz düzeyleri, Z skoru  $\leq -2$  olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Sonuç:** AAA'ya özgü inflamatuvar süreçlerin kemik mineral yoğunluğunu etkileyebileceği düşünülmektedir. IFN- $\gamma$ , FGF-23 ve SAA gibi biyobelirteçlerin KMD üzerindeki etkilerini netleştirmek için daha geniş, uzun süreli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi, Kemik Mineral Dansite, FGF-23, IFN- $\gamma$ , Serum Amiloid A

## ABSTRACT

**Objective:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by recurrent inflammatory attacks. The effects of inflammatory processes on bone mineral density (BMD) in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) have not yet been fully elucidated. In this study, the relationship between changes in bone mineral metabolism and the levels of Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), as well as chronic inflammation markers Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) and Serum Amyloid A (SAA), was investigated in Familial Mediterranean Fever (FMF) patients who are premenopausal women and males under the age of 50.

**Materials and Methods:** In this single-center, prospectively designed study, a total of 82 participants, 41 resistant and 41 susceptible, over the age of 18 years and diagnosed with FMF according to Tel Hashomer criteria, were evaluated. BMD of L1-L4, femoral neck and femur total regions were measured by Dual Energy X-Ray Absorptiometry. IFN- $\gamma$  and FGF-23 levels were analyzed by ELISA and SAA levels were analyzed by nephelometric method. Data were analyzed by statistical methods. The data were evaluated using statistical methods.

**Results:** In a portion of FMF patients, Z scores were found to be below the expected level despite the absence of known risk factors. No statistically significant correlation was found between IFN- $\gamma$ , FGF-23, and SAA levels and BMD. Regional differences in BMD by sex were observed; the L1-4 region was more adversely affected in males, and the femoral region in females. Lactate dehydrogenase levels were significantly higher in patients with Z scores  $\leq -2$ .

**Conclusions:** FMF specific inflammatory processes are thought to affect bone mineral density. Larger, long term, and multicenter studies are needed to clarify the effects of biomarkers such as IFN- $\gamma$ , FGF-23, and SAA on BMD.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever, Bone Mineral Density, FGF-23, IFN- $\gamma$ , Serum Amyloid A

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtılan, MEFV genindeki mutasyonlara bağılı olarak gelişen, sistemik inflamasyonun epizodik alevlenmeleriyle seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır(1, 2). Pyrin proteinindeki yapısal veya işlevsel bozuklukların, inflamasyonun kontrolsüz şekilde aktive olmasına yol açtığı bildirilmektedir (3). AAA, özellikle Türk, Yahudi, Arap ve Ermeni kökenli bireylerin yoğun yaşadığı Doğu Akdeniz bölgesinde sık görülmekte olup, Türkiye en yüksek olgu bildirimine sahip ülkelerden biridir (4, 5). AAA tipik olarak tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri döküntülerle seyreden akut inflamatuvar ataklarla karakterizedir(6).

Atak dönemlerinde akut faz yanıtı gelişmekte; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen düzeylerinde artış ve lökositöz gözlenmektedir. Ancak bazı hastalarda bu inflamatuvar yanıt atak dışı dönemlerde de biyokimyasal olarak sürebilmekte ve bu durum subklinik inflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Subklinik inflamasyon, AAA'nın ciddi uzun dönem komplikasyonlarından biri olan AA amiloidoz gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (7-9). Kolşisin tedavisi, AAA yönetiminde halen altın standart tedavi olarak belirtilmektedir(10). Ancak bazı hastalarda tedaviye rağmen inflamasyon kontrol altına alınamamaktadır. Bu nedenle, inflamasyonun seyrini etkileyen ek faktörlerin anlaşılması önem taşımaktadır. İnflamasyonun şiddeti, genetik ve çevresel etkenlere bağılı olarak değişebilmekte; fizyolojik faktörlerin inflamatuvar yanıt üzerindeki rolü ise giderek daha fazla önem kazanmaktadır (1, 7, 11, 12).

Ailesel Akdeniz Ateşi, kronik inflamatuvar süreci nedeniyle birçok sistemi etkileyebilir. Masif asit, plevral efüzyon, perikardit gibi seröz membran tutulumları, oligoartrit gibi eklem tutulumları, aseptik menenjit, demiyelinizan hastalıklar, tekrarlayan periferik fasiyal paralizi, inme gibi nörolojik belirtiler, IgM veya IgA nefropatisi, fokal ve diffüz proliferatif glomerülonefrit, hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi amiloid dışı glomerülopatiler, kemik mineral metabolizmasında değişiklikler gözlenebilir. (13, 14) Literatürdeki çalışmalarda, AAA hastalarında lomber vertebra ve femur bölgelerine ait kemik mineral dansitometre (KMD) ölçümlerinin sağlıklı

kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ve bu durumun hastalığa bağlı sistemik etkilenimi yansıtır olabileceği bildirilmiştir(14, 15). Kemik mineral metabolizmasında gözlenen bu değişikliklerin altında yatan fizyopatolojik süreçlerin tam olarak aydınlatılamamış olması, özellikle inflamasyonla ilişkili biyobelirteçlerin bu süreçteki rolünü incelemeyi gerekli kılmaktadır.

Serum Amiloid A, AAA'da inflamasyonun en duyarlı göstergelerinden biri olarak değerlendirilmekte olup, kolşisin tedavisine rağmen bazı hastalarda yüksek düzeyde seyredildiği bildirilmiştir (7). SAA'nın uzun süre yüksekliğinin, yalnızca amiloidoz değil, diğer sistemik etkiler açısından da risk oluşturabileceği düşünülmektedir (7, 9). Son yıllarda yapılan çalışmalar, SAA'nın yalnızca bir inflamasyon belirtisi olmanın ötesinde, kemik metabolizması üzerinde doğrudan etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Serum amiloid A'nın osteoblast fonksiyonunu inhibe ederken, osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyon sürecini aktive ettiği bildirilmiştir (16, 17).

İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ), başta T hücreleri olmak üzere çeşitli immün hücreler tarafından salınan; makrofaj aktivasyonunda, antijen sunumunda ve inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde görev alan, bağışıklık sisteminin temel düzenleyici sitokinlerinden biri olarak kabul edilmektedir(18). IFN- $\gamma$ 'nın kemik üzerindeki etkilerinin plazma düzeyi, maruz kalınma süresi ve hücrel mikroyevreye bağlı olarak değiştiği bildirilmektedir. Düşük plazma düzeyleri ve uzun süreli maruziyet kemik oluşumunu desteklerken, yüksek plazma düzeyleri ve kısa süreli maruziyet osteoklast aktivitesini artırarak kemik yıkımına yol açabilmektedir. IFN- $\gamma$ , osteoblast farklılaşmasını destekleyebilmekte; osteoklast öncüllerinin farklılaşmasını inhibe edebilmekte veya dolaylı olarak T hücrelerini aktive ederek kemik yıkımını artırabilmektedir (19, 20).

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), başlıca osteositler ve osteoblastlar tarafından sentezlenen, fosfat ve D vitamini homeostazında kritik rol oynayan kemik kaynaklı bir hormon olarak tanımlanmıştır(21). Kronik inflamasyon durumlarında, proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle FGF-23 üretiminin arttığı ve bu artışın kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği gösterilmiştir. Proinflamatuvar

sitokinler, osteosit ve osteoblastlarda FGF-23 gen ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca, proteolitik işleme mekanizmalarındaki bozulmalar nedeniyle biyolojik olarak aktif intakt FGF-23 düzeylerinin yükselebileceği ve bu duruma osteositlerdeki furin benzeri proteazların aktivitesindeki azalmanın katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (22, 23).

Ailesel Akdeniz Ateşi olgularında kemik mineral dansitesi ve kemik metabolizması üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte, kronik inflamatuvar sürecin kemik mineral metabolizmasını kesin olarak nasıl etkilediği ve bu etkide rol oynayan ek risk faktörlerinin neler olduğuyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada, Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı olgularda kemik mineral metabolizmasında gözlenen değişikliklerde, FGF-23 düzeyleri ile kronik inflamatuvar süreci yansıtan IFN- $\gamma$  ve SAA gibi biyobelirteçlerin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda, senil yaş grubunda olmayan ve yalnızca AAA tanısı almış premenopozal kadınlar ile 50 yaş altı erkek hastalarda, kemik mineral metabolizmasındaki değişimin kronik inflamasyon ve FGF-23 ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM

Ailesel Akdeniz Ateşi, otozomal resesif kalıtım gösteren, 16. kromozomda (16p13.3) yer alan Mediterranean fever (MEFV) genindeki bazı mutasyonlar sonucu Pyrin proteini kodlanmasındaki hatalar ile gelişen inflamasyonun tetiklediği, tipik olarak gözlenen kısa süreli peritonit, plörit, artrit, döküntü ve ateşle birlikte görülen tekrarlayan ataklarla karakterize dünyadaki en yaygın kalıtsal otoinflamatuvar hastalıktır. Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeni kökenli popülasyonlarda fazla olmak üzere, Doğu Akdeniz bölgesinde yaygın görülmektedir. Prevalansı endemik ülkelerde 1:500 ile 1:1,000 arasında değişmekte olup, 1/395 oranıyla en fazla Orta Anadolu bölgesinden bildirilmektedir(1).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin ilk atağı genellikle çocukluk çağında başlar. Ateşli atakların tekrarı, organ hasarı ve amiloidozu önlemek için ömür boyu tedavi gereklidir (2). Hastalığın en ciddi ve uzun vadeli komplikasyonu sekonder amiloidozdur. Hastalığın tedavisini günlük olarak uygulanan yaşam boyu kolşisin oluşturur. Kolşisine yetersiz yanıt veren hastalar için, anti-IL-1 ajanları ile tedavi planlanabilir(24).

### 2.2. TARİHÇE

Hastalık ilk olarak 1908 yılında, tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositoz tablosu bulunan 16 yaşındaki Yahudi bir kızda, Janeway ve Mosenthal adlı hekimler tarafından, “alışılmadık tekrarlayan peritonit” olarak tanımlanmıştır. 1945 yılında Siegal, kendi deneyimlerine ve diğer hastalar üzerindeki gözlemlerine dayanarak, benzer klinik bulguların 10 hastada daha gözlemlenmesi üzerine bu hastalığı yeterince tanınmayan “iyi huylu tekrarlayan peritonit” olarak adlandırmıştır (25). Siegal bu hastalığın özelliklerinin sabit ve ayırt edici olduğunu, 105°F (≈41,6°C) kadar yüksek ateşle birlikte ortaya çıkan tekrarlayan şiddetli karın ağrısı nöbetleri ile karakterize, ataklara eşlik eden üşüme veya titreme hissinin eşlik edebildiği bir tablo olarak belirtmiştir. Benign paroksizmal peritonit olarak da adlandırılan bu hastalıkta

peritonun etkilendiği, belirgin karın hassasiyeti ve yaygın, belirgin direkt ve rebound hassasiyetin objektif olarak tespit edilmesiyle anlaşılabileceğinden bahsetmiştir(11).

Türkiye'de ise ilk AAA vakası 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adıyla 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından erişkin bir hastada tanımlanmıştır(26).

1948 yılında ise Reiman ' Periyodik hastalık' tanımını kullanmıştır(27).

1950'lerde Mamau ve Kattan, hastalığın ailesel kalıtım gösterdiğini ve amiloidoz ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.1958 yılında Heller ve arkadaşları, hastalığın otozomal resesif kalıtım modeli göstermesi, Akdeniz kökenli bireylerde yüksek prevalansa sahip olması ve tekrarlayan ateşli ataklarla seyretmesi sebebiyle "Ailesel Akdeniz Ateşi" adını vermiştir(25).

1972 yılında tedaviye yönelik önemli bir gelişme olarak Goldfinger, kolşisinin etkinliğine dair ilk anekdot niteliğinde olan gözlemlerini yayımlamıştır. Bu gelişme, AAA tedavisine öncülük edecek bir dönüm noktası olmuştur. Atak sıklığını ve şiddetini azaltarak, kontrolsüz AAA'nın en ciddi komplikasyonu olan renal amiloidozu önlemede ve subklinik inflamasyon seviyelerini düşürerek amiloidoz insidansını azaltmada önemli ve etkili bir rol oynamıştır(11).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nden sorumlu genin keşfiyle ilgili bir diğerk önemli gelişme, 1997 yılında Uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından 16. kromozomun kısa kolunda eşzamanlı ve bağımsız olarak tanımlanması olmuştur(25).

MEFV geninin kodladığı protein, başlangıçta Akdeniz'in Latince adıyla ilişkilendirilerek *Marenostrin* olarak adlandırılmıştır. Alternatif olarak, Uluslararası Konsorsiyum tarafından, ateş anlamına gelen Yunanca kökene atıfta bulunularak *Pyrin* adı verilmiştir. MEFV geninin tanımlanmasından önce, AAA'nın kökeni Akdeniz toplumlarının antik tarihine kadar uzanmaktadır. Neredeyse iki bin yıl önce Galen, bu hastalığa ilk kez değinen isimler arasında yer almıştır. Göçler ve farklı kültürlerin

kaynaşmasına rağmen, hastalık yüzyıllar boyunca Akdeniz toplumlarının tarihinde varlığını sürdürmüştür(11).

1974'te yapılan çalışmalarda, bir ila iki ay boyunca günlük kolşisin tedavisi alan hastaların önemli ölçüde daha az atak yaşadığını ve kolşisin tedavisinin atakları önlemede son derece etkili olduğu gösterilmiştir (28).

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ailesel Akdeniz Ateşi, Yahudiler, Ermeniler, Araplar, Yunanlar, Türkler, İranlılar ve İtalyanlar olmak üzere Akdeniz ve Orta Doğu kökenli popülasyonlarda yaygın olarak görülmektedir. Ermenistan'daki çalışmalarda, sağlıklı bireyler arasında AAA taşıyıcılık oranının yaklaşık %20 (1/5) olduğu saptanmıştır. Yahudiler arasında taşıyıcılık oranı, Aşkenaz kökenlilere göre Kuzey Afrika veya Irak kökenli Yahudilerde daha yüksek bulunmuştur. Türkiye'deki araştırmalardan birinde çocuklarda AAA prevalansının yaklaşık 1/1000 olduğu bildirilmiştir. Mevcut literatür, AAA insidansında cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık olmadığını göstermekte olup, Türkiye'de yapılan ulusal düzeyde bir çalışmada, erkek/kadın oranı 1.2/1 olarak saptanmış ve AAA insidansının her iki cinsiyette de benzer olduğu bildirilmiştir (4).

Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'dan da yüzlerce vaka bildirilmiş olup son yirmi yılda endemik bölgelerden gerçekleşen yoğun göç hareketleri sebebiyle bu sayının giderek artması beklenmektedir(1).

Japon hastalarda karın semptomlarının daha seyrek görüldüğü, hastalığın başlangıç yaşının daha ileri olduğu ve Akdeniz kökenli hastalarla karşılaştırıldığında komplikasyonların (AA amiloidozu) daha düşük sıklıkta olduğu daha hafif seyirli bir hastalık formu bildirilmiştir. Bu farklılıkların, MEFV gen mutasyonlarındaki varyasyonlar nedeniyle gelişebileceği düşünülmektedir(11).

Ailesel Akdeniz Ateşi, çoğunlukla Akdeniz ve Orta Doğu kökenli popülasyonları etkilese de 2012 yılında Kore'de ilk erişkin vaka bildirilmiş olup ardından iki ek vaka daha rapor edilmiştir. 2016 yılında ise bir başka çalışmada serözit

olmaksızın bir aydır süren ateş şikayeti ile başvuran 17 yaşında bir erkek hasta vakası sunulmuştur(29).

Literatüre göre Türkiye, en fazla AAA hastası yaşayan ülkedir. Türkiye’de AAA prevalansı kaynaklara göre 1/400 ve 1/1000 arasında olduğu göz önüne alınarak, ülkemizde yaşayan AAA hastası sayısı tahmini olarak 100.000’in üstündedir. Türkiye’de Akdeniz kıyı bölgelerinde yaşayanlardan ziyade, kökenleri Kastamonu, Sinop, Tokat, Sivas, Ankara, Erzincan, Çorum, Çankırı, Kayseri, Malatya, Kars, Erzurum, Ağrı ve Erzincan’a dayanan kişilerde daha sık görülmektedir. Coğrafi bölgelere göre, Batı ve Orta Karadeniz, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinden köken alan vakaların oranı diğer bölgelere göre daha yüksek saptanmıştır(30).

Geçmiş yıllarda, belirli popülasyonlardaki yüksek MEFV gen mutasyonu taşıyıcılık oranının tüberküloza veya bruselloza karşı evrimsel bir avantaj sağladığı öne sürülmüş olup günümüzde pirin inflammasomunun, ekzotoksin üreten mikroorganizmalara karşı kritik bir enfeksiyon sensörü olarak işlev gördüğü anlaşılmıştır. Bu bulgu, MEFV gen mutasyonu taşıyıcılarının, yüzyıllar boyunca Akdeniz havzasını etkileyen büyük veba salgınları sırasında *Yersinia pestis* enfeksiyonuna karşı seçici bir avantaja sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir (11).

Pek çok çalışmada, AAA şiddetinin ülkeden ülkeye değişkenlik gösterdiğini ve bu farklılığın yalnızca MEFV varyantlarının patojenitesine veya etnik kökene bağlı olmadığını ortaya koymuştur. Türkiye ve Ermenistan’da yaşayan hastalarda, aynı etnik kökene sahip ancak Kuzey Avrupa veya ABD’ye göç etmiş bireylere kıyasla, amiloidoz insidansı belirgin şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bu bağlamda, çevresel faktörlerin (örneğin enfeksiyonların), Akdeniz ülkelerinde daha güçlü inflammatuar yanıtları tetikleyerek hastalık seyrini etkileyebileceğini düşündürmektedir(11).

## 2.4. GENETİK

Ailesel Akdeniz Ateşi, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alan ve 10 ekzon içeren MEFV genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalıktır.

*Infevers* veritabanına göre, günümüzde MEFV genine ait 396 farklı varyant tanımlanmıştır. Bu varyantların büyük çoğunluğu ekzon 2 ve ekzon 10'da yer almakta olup, yaklaşık %96'sı nükleotid substitüsyonlarıdır. Bu varyantlar; patojenik, muhtemel patojenik, benign, muhtemel benign ve klinik önemi belirsiz varyantlar (VUS) olmak üzere sınıflandırılmaktadır. MEFV geninde en yaygın görülen mutasyonlar ekzon 10'da bulunan M680I, M694V, M694I ve V726A ile ekzon 2'de yer alan E148Q'dur. Bu varyantlar, dünya çapında tanı almış AAA vakalarının %85'inde hastalığın genetik temelini oluşturmaktadır. M694V mutasyonu en yaygın mutasyon olarak kabul edilse de mutasyon sıklığının ülkelere, bölgelere ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir(31).

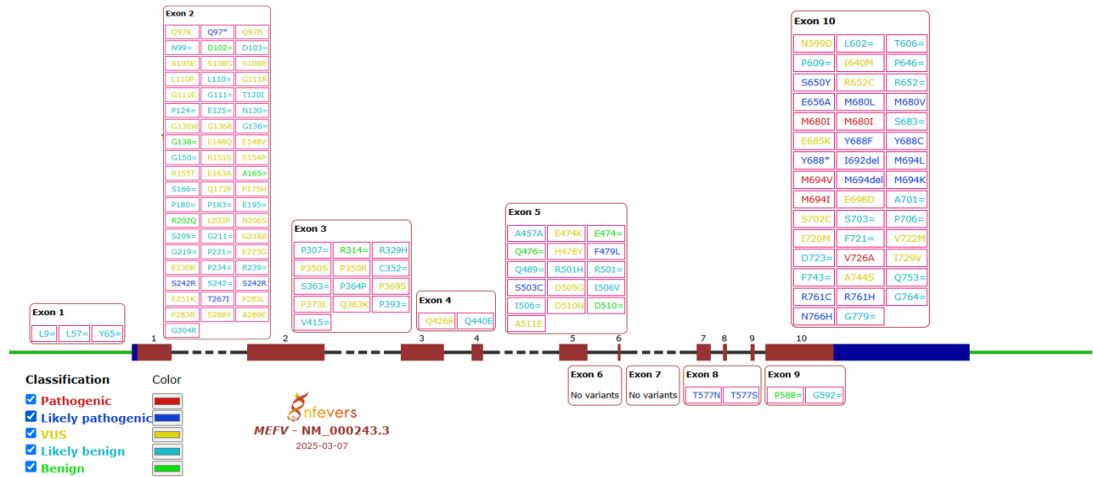
Ailesel Akdeniz Ateşi, genellikle otozomal resesif kalıtımla aktarılmaktadır. Bununla birlikte, özellikle akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda *pseudodominant* kalıtım paternine rastlanmıştır. Nadir bazı vakalarda *gerçek otozomal dominant* kalıtımın da görülebildiği bildirilmiştir. 2000 yılında Booth ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, otozomal dominant kalıtım paterni gösteren beş ailede MEFV gen taraması yapılmış ve üç mutasyonun gerçekten dominant kalıtıldığı gösterilmiştir. Bu hastaların delta M694 varyantı için heterozigot veya E148Q/M694I bileşik heterozigot olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, 2020 yılında Rowczenio ve ark. tarafından dört nesil boyunca dominant geçiş gösteren ve amiloidoz komplikasyonu ile ilişkili yeni bir MEFV varyantı (p.P373L) tanımlanmıştır(31).

Hastalığın klinik değişkenliği, büyük ölçüde MEFV genindeki alelik heterojeniteye bağlı olup, M694V mutasyonu en yüksek penetransa en ağır fenotipe sahip varyantken, E148Q'nun klinik önemi hala tam olarak belirlenmemiştir. Bazı araştırmacılar E148Q'yu düşük penetransa sahip patojenik bir varyant, diğerleri ise benign bir polimorfizm olarak kabul etmektedir. Ayrıca, IL-1 $\beta$  ve serum amiloid A1 (SAA1) gibi düzenleyici genler ile çevresel faktörler (stres, beslenme, fiziksel aktivite) hastalığın fenotipini etkileyebilir. Epigenetik mekanizmalar, genetik yatkınlığın yanı sıra hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır(31).

Yüksek penetranslı mutasyonlar, genellikle yüksek ateş, splenomegali ve kas-iskelet sistemi tutulumuyla seyreden daha ağır bir klinik tabloyla ilişkilendirilmiştir.

Özellikle M694V mutasyonu, şiddetli hastalık fenotipi ve kolşisine daha az yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Düşük penetranslı E148Q varyantının hastalık seyrini ağırlaştırıcı etkisi olabileceği öne sürülmüş olup bu varyantın, M694I ile birlikte dominant geçişe, V726A ile birlikte ise amiloidoz gelişimine yol açabileceğine değinilmiştir. Ayrıca, K695R ve P369S mutasyonlarına sahip hastalarda hafif hastalık fenotipi veya eksik penetrans gözlemlenmiştir(11).

Türkiye’de en sık rastlanan mutasyonlar M694V, E148Q, M680I ve V726A iken, İsrail toplumunda Aşkenaz olmayan Yahudilerde en yaygın mutasyon M694V (%76,8), Aşkenaz Yahudilerinde ise E148Q, Arap toplumlarında ise en sık görülen mutasyon V726A olarak bildirilmiştir. M694V, E148Q ve V726A mutasyonlarının, Orta Doğu’da (Mezopotamya) 2500 yıl önce ortaya çıktığı ve Akdeniz havzasına belirli ailelerin göçleriyle yayıldığı düşünülmektedir. Bu hipotezi destekleyen bir kanıt, Palma de Mallorca’daki "Chuetas" Yahudi toplumunda yapılan bir çalışmadır. Sadece 18 aileden oluşan bu toplulukta 60’tan fazla AAA hastası bulunmuş ve genotipleri Kuzey Afrika Yahudileriyle örtüşmüştür. Bu durum, mutasyonların göç ve kurucu etki (founder effect) yoluyla yayıldığını göstermektedir(11).



**Şekil 2.1.** MEFV mutasyon spektrumu, INFEVER çevrimiçi veri tabanına dayanmaktadır

Kırmızı ve koyu mavi renkler sırasıyla patojenik ve olası patojenik mutasyonları, sarı renk VUS (bilinmeyen öneme sahip varyantları), açık mavi(turkuaz) ve yeşil renkler ise olası zararsız ve zararsız varyantları göstermektedir. Patojenik mutasyonların yoğunlaştığı bölgeler, 2. ve 10. ekzonlardır.

## 2.5. PATOGENEZ

16. kromozomda (16p13.3) yer alan MEFV geni (10 ekzon içeren), 781 amino asitten oluşan ve yaklaşık 95 kDa ağırlığında olan pirin (aynı zamanda “marenostrin” veya TRIM20 olarak da adlandırılır) adlı proteini kodlar. Pirin, patern tanıma reseptörleri (PRRs) ailesine ait bir proteindir (3).

Pirin, doğuştan gelen bağışıklık sisteminde rol alan hücrelerin patojenlere karşı hızlı yanıt oluşturmalarını sağlayan bir moleküler platformun parçasıdır. Bu sistemde görev alan monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller gibi miyeloid kökenli hücreler, farklı model tanıma reseptörleri (PRR) eksprese ederek patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP) algılar. Bu reseptörlerden Toll-benzeri reseptörler (TLR), ekstraselüler ve intraselüler endozomlarda PAMP’leri tanıyan membrana bağlı PRR’lerdir. TLR aktivasyonu, NF- $\kappa$ B gibi proinflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu artırarak sitokin salınımını tetikler. Sitoplazmik patojen tanıma sensörleri, nükleotid bağlayıcı bölge lösin açısından zengin tekrarlı (NLR) protein ailesidir ve NLRP1, NLRP3, NLRP7, NLRC4, AIM2 proteini ve pirin bu aileye dahildir. Bu sitoplazmik sensörler, patojenleri ve endojen tehlike ile ilişkili moleküler paternleri (DAMPs) tespit ederek, inflammasom adı verilen çoklu protein komplekslerinin oluşumunu tetikler(3).

Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilişkili pirin mutasyonlarının büyük bir kısmı, yaklaşık 200 amino asit uzunluğundaki C-terminal B30.2 (PRYSPRY, rfp) bölgede yer almaktadır. Diğer proteinlerdeki B30.2 bölgedeki protein-protein etkileşimlerini düzenlediği düşünülmektedir. Buna karşılık, pirinin yaklaşık 90 amino asitlik N-terminal bölgesi, PYRIN motifi, PYD, PAAD veya DAPIN olarak adlandırılan bir motif içerir. AAA’da nadiren mutasyona uğrayan bu bölge, ölüm bölgeleri (death domains), ölüm efektör bölgeleri (death effector domains) ve kaspaz-rekrutman bölgelerine (caspase recruitment domains, CARDs) benzer altı  $\alpha$ -heliksli bir ölüm katlanma (death-fold) yapısına sahiptir. Ölüm katlanma konformasyonu, özgül etkileşimlere olanak tanır ve çeşitli deneysel sistemler, pirinin kendi PYRIN bölgesi aracılığıyla ASC (apoptoz ile ilişkili spek benzeri protein) adlı adaptör proteini ile

etkileştiğini göstermiştir. ASC, sitokin sekresyonu, NF-κB aktivasyonu ve apoptozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar(32).

İnflammatomların ortak özelliği, kaspaz-1 aktivasyonunu sağlamaları ve bunun sonucunda proinflammatuar sitokinler olan IL-1β ve IL-18'in salınımını teşvik etmeleridir. Bir diğer adım ise, inflammatuar hücre ölümü olan piroptosis sürecinin aktive edilmesidir. Piroptosis, kaspaz-1 aracılığıyla gasdermin D (GSDMD) proteininin parçalanmasını gerektirir; bu süreçte GSDMD'nin N-terminal bölgesi hücre membranına göç ederek por oluşturur ve proinflammatuar sitokinlerin salınımına yol açar. Aktive olmuş inflammatom, miyeloid hücre soyundan gelen doğuştan bağışıklık hücrelerinin aracılık ettiği piroptosis sürecini ve IL-1β ile IL-18 salınımını düzenler(3).

N-terminalindeki PYRIN motifi ile ASC adaptör proteini arasındaki özgül etkileşim yoluyla kaspaz-1 aktivasyonunu ve dolayısıyla IL-1β üretimini düzenlemektedir. Pirinin IL-1β aktivasyonu üzerindeki net inhibe edici etkisiyle tutarlı olarak, THP-1 hücrelerinde küçük girişimci RNA (siRNA) aracılığıyla pirin ekspresyonunun baskılanması, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) yanıtı sonrası IL-1β üretimini artırmıştır. Ayrıca, IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, AAA ve amiloidoz hastasında akut faz proteinlerini baskılamıştır (32).

MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar, pirinin fonksiyonunu bozarak, bu sürecin mikrotübül kontrolüne karşı duyarsız hale gelmesine neden olur. Bunun sonucunda, IL-1β düzeylerinde artış ve inflamasyonun yükselmesi gözlenir(3).

Ailesel Akdeniz Ateşi atak döneminde, CRP ve SAA gibi akut faz reaktanlarının arttığı, ayrıca IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Atak olmayan dönemlerde de subklinik inflamasyonun devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu durum, inflammatuar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Peritoneal ve sinovyal sıvılarda, C5a'nın kemotaktik aktivitesini inhibe eden proteinlerin eksikliği, inflamasyonun ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, serumda artmış IL-8 düzeyleri, kontrolsüz IL-8 salınımının proinflammatuar yanıtta rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TNF-α,

hipotalamustaki ateş merkezini uyararak ve IL-1 üretimini artırarak vücut ısısını yükseltir, nötrofilleri aktive etmekte ve endotel hücrelerinde adezyon moleküllerini artırarak lökosit adezyonunu sağlamaktadır. Ayrıca IL-6 salınımını ve akut faz yanıtlarını tetikler. Ataklar sırasında IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri normalden yüksektir; kolşisinin bu sitokinleri baskıladığı gösterilmiştir(7).

## 2.6. KLİNİK BULGULAR

Ailesel Akdeniz Ateşi ani başlangıçlı ve değişken sıklıkta ortaya çıkan tekrarlayan ateş atakları ile birlikte serözit ve/veya kas-iskelet sistemi semptomları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu ataklar belirgin bir tetikleyici faktörle ilişkili olabilir veya spontane gelişebilir(33).

Ailesel Akdeniz Ateşi atakları genellikle 38,5°–40,0°C arasında yüksek ateşle seyreden ve 1–3 gün süren epizodlar şeklinde görülür ve kendi kendini sınırlar. AAA'nın başlıca klinik bulguları arasında ateş (%96), peritonit (%91), plörezi (%57), artrit/artralji (%45), erizipel benzeri eritem (%13) ve amiloidoz (%2) yer alır. Daha nadir görülen diğer belirtileri ise baş ağrısı, aseptik menenjit, perikardit, splenomegali, akut skrotum, febril miyalji, yaygın purpura ve proteinüridir. Çalışmalarda, M694V homozigot mutasyonu taşıyan hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği, erken yaşta başladığı, plörezi ve artrit sıklığının daha yüksek olduğu ve amiloidoz gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir(6).

Ataklar düzensiz aralıklarla meydana gelir ve birkaç günde bir ya da birkaç ayda bir, hatta daha seyrek olabilir. Alevlenmeler arasında hastalar, akut ataklara dair herhangi bir belirti göstermeden yaşayabilirler, ancak kronik belirtiler mevcut olabilir(8). Atakların şiddeti ve sıklığı genellikle hasta yaşlandıkça azalır(34).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında atakları tetikleyen bazı faktörler araştırılmıştır. Serözit tipi atakların genellikle soğuk, kas-iskelet sistemi semptomlarıyla seyreden atakların ise uzun süre ayakta kalma ile tetiklenebileceği belirtilmiştir. Duygusal stres, yorgunluk ve menstrüasyon serözit atakları ile, kas-iskelet sistemi semptomları ise bölgesel stresörlerle ilişkili saptanmıştır. M694V aleli

taşıyan hastalarda açlık daha yaygın bir tetikleyici faktörü olarak değerlendirilmiştir. Serözit tipi atakların tüm vücudu etkileyen faktörlerle, kas-iskelet sistemi semptomlarının ise daha çok yerel stresörlerle tetiklenebileceğine vurgu yapılmıştır(33).

Ataklar sırasında CRP, ESR ve diğer akut faz reaktanlarında (AFR) belirgin artış gözlemlenmektedir. Takiplerde en sık CRP ve ESR düzeyleri değerlendirilmektedir. Tipik ataklarda AFR seviyeleri birkaç kat artarken, atak sonrasında normale döner. Ancak bazı hastalarda atak dışı dönemlerde AFR'ler yüksek kalabilir ve bu durum kronik inflamasyonu işaret etmektedir. Kronik inflamasyonun, homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha sık görüldüğü ve uzun vadede amiloidoz gelişimi için bir risk faktörü oluşturabileceğine vurgu yapılmıştır. Bu sebeple, bazı araştırmacılar IL-1 antagonistlerinin kullanımını önermektedir. Bununla birlikte, kronik inflamasyonun nedenleri ve kronik inflamasyonu olan hastaların prognozu ve amiloidoz riski açısından farklı tedavi yaklaşımları gerekebilmektedir(35).

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı bazı hastalar, genel ve duygusal belirtilerle başlayan prodromal bir faz tanımlamaktadır (24). AAA'nın yaygın bir belirtisi olarak prodrom, hastaların yaklaşık %50'sinde görülmüştür. Etkilenen hastalarda prodrom, çoğu atakta tekrarlamakta, ortalama 20 saat sürmekte ve gelecek olan atak bölgesinde hafif bir rahatsızlık hissi (rahatsızlık prodromu) ya da bir dizi fiziksel, duygusal ve nöropsikolojik şikayetle (değişken prodrom) kendini göstermektedir (36). Etkilenen bireylerin yaklaşık yarısı, gerçek atağın başlamasından önceki 24 saat içinde bir prodrom yaşadıklarını bildirmektedir(37). Prodromal semptomlara örnek olarak miyalji, artralji, lomber ağrı, baş ağrısı, dispne, bulantı, halsizlik, huzursuzluk gibi şikayetler belirtilmiştir(12).

Çocuklarda başlangıç yaşı ortalama 2,6 yıldır, tanıda gecikme ise ortalama 3,3 yıldır. Yetişkinlerde ise tanı gecikmesi daha uzundur ve genellikle 10 yılı aşmaktadır(8). İlk atak, hastaların yaklaşık %60'ında 10 yaşından önce, %90'ında 20 yaşından önce gerçekleşmekte ve geri kalanların çoğunda ise 40 yaşından önce başlamaktadır. Hastalık nadir olarak 40 yaş sonrası da görülebilmektedir (38).

### 2.6.1. Ateş

İnflamatuvar atakların %96'sında ateş görülür ve vücut ısısı genellikle 38-40°C arasında seyretmektedir. Hastaların %25'inde ateş öncesinde titreme gözlemlenmektedir. Nadiren, düşük dereceli ateş veya ateşsiz ataklar görülebilmekte olup bazı hastalar ise hiç ateş yükselmesi yaşamamaktadırlar. Ateş eğrisi tipik olarak hızlı bir yükselme (genellikle titreme ile birlikte), plato dönemi ve ardından hızlı bir düşüş şeklinde seyretmektedir. Ateş seviyesi, atakların tipi ve şiddetiyle paralel olarak değişmektedir. Ateşli ataklar genellikle sistemik semptomlar, kas-eklem ağrıları ve baş ağrılarıyla birlikte görülmektedir (12, 39). Ateş genellikle 12 saat ile 3 gün arasında sürebilmektedir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda ateşsiz ataklar gözlenebilmektedir (34). Hastalığın başlangıç yaşı, şiddetiyle ilişkili olup, 12 yaş üstü hastalarda ateş atakları daha nadirken, 5 yaş altı çocuklarda daha şiddetli ataklar görülmektedir. MEFV mutasyonu taşıyan hastalarda, özellikle IL-1 $\beta$  salınımı nedeniyle enfeksiyonlar daha şiddetli ateşle seyretmektedir(12).

### 2.6.2. Karın Ağrısı ve Peritonit

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en yaygın ataklar abdominal bölgede görülmekte olup, hastaların %90'ını etkiler ve bu ataklar, hastaların %55'inde ilk atak türü olarak başlamaktadır. Abdominal ataklar, ateşle ani başlar ve ağrı, başlangıç noktasından tüm karına yayılır, şiddeti artar. Atak sırasında hastalar genellikle konstipasyon yaşamakta, atak sonrasında ise diyare görülebilmektedir. Fiziksel bulgular arasında abdominal distansiyon, rebound, hassasiyet, tahta sertlik ve peristaltizmin olmaması vardır. Ayrıca radyografilerde ince bağırsakta birden fazla sıvı seviyesi görülebilmekte, bu da akut karın tablosunu taklit edebilmektedir. Bağırsak hareketleri yoktur ve kusma ile lökositoz görülebilmektedir. Semptomlar genellikle 6-12 saat içinde gerileyip 24-48 saat içinde sonlanmaktadır. Abdominal ataklar, akut peritonit veya bağırsak obstrüksiyonu, ateş ve diğer semptomlarla birlikte ya da sadece abdominal ağrı ile görülebilmektedir. Bu ataklar, hastaların %30-40'ında gereksiz abdominal cerrahilere (örneğin apendektomi) yol açabilmektedir. Tekrarlayan peritonit vakalarında ise fibroz yapışıklıklar gelişebilmektedir. Abdominal ağrı başlangıçta lokalize olup zamanla difüzeleşebilir ya da difüz olarak başlayabilir. Posterior peritoneal inflamasyon, renal

kolik veya pelvik inflamatuvar hastalık benzeri tabloya neden olabilmektedir. Bütün ataklar bu kadar şiddetli olmayıp, bazı hastalar sadece abdominal rahatsızlık ve hafif ateşle seyreden daha hafif ataklar geçirebilmektedirler. Akut batın düşünülerek yapılan laparotomi ile peritonun hafif hiperemik ve mat görüldüğü, birkaç mililitre bulanık, fibrin ve lökosit açısından zengin, steril kültürle belirlenen eksüda bulunduğu, apandiks ve diğer organlar normal olduğu, ataklar arasında yapılan laparotomide ise tamamen normal bir peritoneum olduğuna değinilmiştir. Ayrıca ataklar sırasında üretilen eksüdanın organizasyonu, bazı vakalarda fibroz yapışıklıkların oluşmasına yol açtığı ve bu yapışıklıklar volvulus ve strangülasyon gibi komplikasyonlara neden olduğu belirtilmiştir (8, 12, 40, 41). Tekrarlayan peritoneal inflamasyona nedeniyle bazı hastalarda, ileri evrelerde kronik asit ve parasentez gereksinimi geliştirebilmektedir (39). Kolşisin yan etkileri, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve vaskülit gibi durumlar, AAA hastalarında abdominal ağrıya yol açabilmektedir(40).

### **2.6.3. Göğüs Ağrısı ve Plörit**

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde torasik tutulum nadir olup en sık plörit görülmektedir ve genellikle perikardit ile birlikte veya hafif, tek taraflı plevral efüzyon ile ilişkilidir. Göğüs ağrısı, yüzeysel solunum ve öksürük gibi pulmoner semptomlar eşlik edebilir. Tedavi edilmemiş hastaların %30-40'ında kendiliğinden gerileyen kısa süreli ateşli plörezi atakları gözlenirken, torasik ataklar hastaların %15-54'ünü etkileyebilir. Şiddetli tek taraflı plevrit veya perikardit ile karakterize olan bu ataklar, ağrılı nefes almaya ve bazen solunum seslerinde azalmaya yol açabilir(8, 12, 42). Plöritik ağrı, çoğu hastada 12-72 saat içinde kaybolursa da bazı vakalarda rezidüel ağrı 7 güne kadar sürebilmektedir(43).

Görüntüleme genellikle tanısal olmasa da tekrarlayan ataklar plevral kalınlaşma, yapışıklıklar ve kostofrenik açıda küntleşmeye yol açabilir. Plevral sıvı analizinde nötrofil baskınlığı gösterebilir. Plörit, özellikle atelektazi varlığında pnömoni ile karışabilir. Göğüs ataklarının AAA'nın ilk veya tek belirtisi olması tanıyı geciktirebilir, gereksiz antibiyotik kullanımına ve kolşisin başlanmamasına bağlı amiloid birikimi riskine neden olabilir. AAA ile ilişkili pulmoner atelektazi, hafif

restriktif akciğer hastalığı ve lenfositik eksüdatif tek taraflı plörit vakaları bildirilmiş olup, kolşisin tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir. Tedavi edilmeyen veya tedaviye uyumsuz hastalarda AAA'ya bağlı vaskülitler ve tromboembolik olaylar gelişebilmektedir. Nadir ancak ciddi bir komplikasyon olan akciğer amiloidozu genellikle diğer organların tutulumu ile birliktedir ve interstisyel akciğer hastalıklarını taklit edebilir(42).

#### **2.6.4. Perikardit ve Kardiyak Bulgular**

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde perikardit nadir görülen bir bulgu olup, genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ateş, plöritik göğüs ağrısı ve ortopne ile başlar. Bu durum, elektrokardiyografi, göğüs röntgeni ve ekokardiyografi ile tanı konur. Perikardiyal frotman, artmış kardiyak silik alan, geçici ST-T segment değişiklikleri, perikardiyal efüzyon veya kalınlık ve göğüs radyografisinde kardiyak gölgenin büyümesi gibi bulgular görülebilir. Perikardit atakları, akut perikardit, perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve bazen bu bulgular, AAA'nın ilk belirtileri olarak ortaya çıkabilir. Kardiyak tutulum, genellikle AA amiloidozuna veya sistemik inflamasyona bağlı olarak gelişir. AAA'da perikardit, tekrarlayan perikardit, perikardiyal tamponad, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyak otonom disfonksiyon gibi kardiyak komplikasyonlar bildirilmiştir. Kolşisin profilaksisi, bu komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar, özellikle endotelyal disfonksiyon ve iskemiye bağlı kalp hastalıkları açısından koruyucu etki gösterir. Perikardiyal tutulum, bazen diğer ataklarla birlikte ya da ağrısız şekilde tespit edilebilir, ancak masif efüzyon, tamponad ve aritmiler gibi komplikasyonlar da görülebilir. Ataklar genellikle 2-10 gün sürer, prednizonla baskılanabilir ve kolşisinle önlenabilir(44, 45).

#### **2.6.5. Eklem Semptomları**

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında artrit, peritonitten sonra en sık karşılaşılan belirtilerden biridir ve özellikle çocukluk çağındaki olguların yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir. Artrit, hastalığın ilk ve uzun süre tek semptomu olabilen, epizodik ve yinelenen özellikte bir durumdur. Çoğunlukla büyük eklemleri etkileyerek alt

ekstremitelerde özellikle diz ve ayak bileği eklemlerinde görülmektedir. Her atakta farklı eklemler tutulabilirken, küçük eklemlerin etkilenmesi nadir bir durumdur. Sinovit ve sinovyal efüzyon, artrit ataklarının sık karşılaşılan bileşenlerindendir(46, 47).

Artrit atakları aniden başlayarak şiddetli ağrı, hassasiyet ve belirgin eklem şişliği ile kendini gösterir. Akut inflamasyonun derecesi yüksek olmasına rağmen, eklem üzerinde kızarıklık ve lokal ısı artışı beklenenden daha az gözlenir. Hastalar, ağrıyı hafifletmek için etkilenen eklemi hareketsiz tutma eğilimindedir ve pasif hareketler kas spazmı nedeniyle zorlaşabilir. Semptomlar genellikle 24 ila 48 saat içinde zirveye ulaşır ve ardından birkaç gün ile üç hafta arasında değişen bir iyileşme sürecine girer. Bazı vakalarda, yalnızca artralji ile seyreden daha hafif semptomlar gözlenebilir. Ataklar arasında eklemlerde belirgin bir düzelme görülür ve hastalar tamamen normale dönebilir. Ancak, bazı bireylerde artrit kronikleşerek akut dönemden kronik monoartrite dönüşebilir. Şiddetli eklem efüzyonu ile karakterize edilen uzun süreli ataklarda, kızarıklık ve belirgin ısı artışı genellikle gözlenmez. Hastalar istirahat halindeyken ağrı hissetmezken, hareketle birlikte hassasiyet artabilir. Sabah tutukluğu görülmez, ancak uzamış ataklarda kas atrofisi gelişebilir. Bazı vakalarda 3 ila 8 ay'a kadar sürebilen bu ataklar şiddetli olsa da çoğunlukla tam iyileşme ile sonuçlanır(47).

Artrit atakları fiziksel efor veya hafif travmalarla tetiklenebilir ve klinik olarak farklı şekillerde kendini gösterebilir. Kronik ve tekrarlayan artriti olan bireylerde amiloidoz gelişme riski, eklem tutulumu olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Progresif febril miyalji, AAA'nın nadir fakat şiddetli belirtilerinden biridir ve kas hareketlerini kısıtlayan miyalji, ateş, laboratuvar anormallikleri ile altı hafta veya daha uzun süren semptomlarla tanımlanır(40).

Artrit ataklarının yaklaşık yarısında, etkilenen eklem bölgesinde özellikle ayak sırtı ve malleol çevresinde eritematöz, erizipel benzeri deri döküntüleri gözlenebilir. Bu durum klinik pratiğinde genellikle 'kırmızı artrit' olarak adlandırılmaktadır. Hastaların %2 ila 5'inde kronik destrüktif artrit gelişebilir ve bu süreç eklemden kalıcı deformitelere neden olabilir(46).

Radyolojik bulgular genellikle hafiftir; osteoporoz ve uzun süreli ataklar sonrasında sınırlı osteoartrit gelişimi en yaygın gözlemlenen bulgulardır. Nadiren diz ekleminde dar bir radyolüsent bant veya küçük osteolitik lezyonlar saptanabilir. Histolojik incelemeler, nekroz, destrüksiyon veya fibrozis olmaksızın geri dönüşümlü inflamasyon gösterir. Sinovyal sıvı aspirasyonları analizlerinde özgül olmayan bulgular verir ve kültürler sterildir. Buna rağmen, iyileşme süreci genellikle tamdır ve en ağır ataklarda bile fonksiyonel, radyolojik ve histolojik iyileşme sağlanabilir (47).

#### **2.6.6. Kas Semptomları**

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde çeşitli kas semptomları görülebilir. Bunlar; egzersiz sonrası alt ekstremitelerde kas ağrıları, fibromiyaljiye bağlı yaygın kas ağrıları, uzun süreli ateşli miyalji (PFM), ataklarla ilişkilendirilen kas ağrıları ve kolşisin tedavisiyle ilişkili miyopatidir. Egzersiz sonrası kas ağrıları ateşle ilişkisiz olup, genellikle 2-3 gün süren ve akşam saatlerinde başlayan bir seyir izler. Egzersiz kaynaklı bacak ağrısı (ELP), AAA'nın yaygın bir belirtisi olarak, hastaların daha genç yaşta hastalığa başlama, daha fazla atak geçirme ve genellikle birden fazla bölgenin etkilenmesi ile ilişkilidir. ELP'li hastalarda ayak bileği MRG'sinde entezopati bulguları (Achille tendon ve plantar fasya enteziti, kemik iliği ödemi, aşırı sinovyal sıvı) görülebilmektedir. Kolşisin, ELP'yi önlemede yetersiz kaldığından, AAA'da IL-1 aracılı akut ataklar ve TNF- $\alpha$ 'nın rol oynadığı sürekli inflamasyon profili, TNF inhibitörleri ve anti-IL-1 tedavilerinin, kolşisine dirençli hastalarda etkili olabileceğini göstermektedir. Fibromiyalji sendromu, ağrı eşiğini düşürerek yaygın kas ağrılarına neden olurken, PFM, AAA'nın nadir bir komplikasyonu olup, hastaların yaklaşık %1'ini etkileyerek genellikle alt ekstremitelerde başlar ve 6 haftaya kadar sürebilir. PFM'de kas enzimleri ve kas biyopsisi normaldir, ancak MRG'de ödem gözlemlenebilir. M694V homozigot bireylerde ve kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. PFM, ateş, karın ağrısı, birkaç hafta sürebilen ishal ve IgA vaskülitini taklit eden döküntülerle seyrederek inflamasyon parametreleri yüksektir. Kolşisin tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda, kortikosteroidler ağrı ve ateş tedavisinde etkili olabilmekte, KS'e dirençli hastalarda ise anakinra ile interlökin-1 blokajı faydalı olabilmektedir. Kolşisin tedavisine bağlı miyopati, proksimal kas güçsüzlüğü, kas enzimlerinde artış, EMG'de miyopatik bir desen ve histopatolojik incelemelerde

nekrotik olmayan kas fibrillerinde otofajik vakuoller ile lizozomal depolama bulguları ile karakterizedir(48-50).

### **2.6.7. Cilt Semptomları**

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en karakteristik deri lezyonu, hastaların %7-40'ında görülen ve genellikle alt ekstremitelere lokalize olan erizipel benzeri eritemdir (ELE). Bu lezyon, 10-15 cm<sup>2</sup> çapında, belirgin sınırlı, hassas, sıcak, kabarık ve eritematöz olup, genellikle 24-48 saat içinde kendiliğinden geriler. ELE, AAA'ya özgü bir bulgu olarak değerlendirilirken, artrit atakları sırasında eklemler üzerinde gelişen periarteritis ile karışabilir. Periarteritis, ayak bileği ve ayak sırtı gibi bölgelerde inflamatuvar süreçlere bağlı olarak daha sık görülmekte ve AAA dışında enfeksiyonlar, sarkoidoz ve reaktif artritler gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, AAA hastalarında non-spesifik döküntüler, yüz ve gövdede yaygın eritem, anjiyoödem, Raynaud fenomeni, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, kronik pannikülit, likenifiye erizipel benzeri plaklar ve tekrarlayan şiddetli piyoderma gibi çeşitli kutanöz bulgular da bildirilmiştir(8, 12, 40, 51).

### **2.6.8. Vaskülit**

IgA vaskülit, AAA hastalarında en sık rastlanan vaskülit olup, %2,7 ila %7 oranında görülmektedir. PAN ise %0,9 ila %1,4 prevalansla ikinci en yaygın vaskülit olarak raporlanmıştır. Hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili olmayan AAA kaynaklı PAN, idiyopatik formdan farklı olarak daha erken yaşta ortaya çıkmakta, erkeklerde daha sık görülmekte ve perirenal hematoma ile santral sinir sistemi tutulum oranları daha yüksek seyretmektedir. Özellikle iki patojenik MEFV mutasyonuna sahip AAA hastalarında, IgA vaskülit veya belirgin perirenal kanama ve SSS tutulumunun eşlik ettiği PAN-benzeri bir vaskülitin gelişme riski artmış olabilmektedir. IgA vaskülit ve PAN'ın ardından, AAA hastalarında en sık görülen üçüncü vaskülit Behçet hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Bunun dışında, AAA ile birlikte nadiren Cogan sendromu, Takayasu arteriti ve küçük damar vaskülitleri de bildirilmiştir(52).

### 2.6.9. Renal Bulgular, Amiloid A ve Amiloidoz

Amiloidoz, farklı hastalık süreçlerinin çeşitli organlarda çözünmeyen fibrillerin ekstraselüler birikimine yol açtığı, tek bir hastalık sonucu ortaya çıkmayan bir durum olarak tanımlanmaktadır (9). Amiloid birikimi, lokalize (tek bir organ veya vücut bölgesine sınırlı) veya sistemik (vücudun çeşitli organ ve dokularında) olabilmektedir(53). Tanısı, biyopsi ile karakteristik bulguların saptanmasına dayanmaktadır(9).Biyopsi örneğinde, Kongo kırmızı boyası ile pozitif boyama ve polarize ışık altında karakteristik elma yeşili çift kırınım göstermektedir. İlgili organın biyopsisi, tanısal altın standarttır. Ancak, klinik olarak şüphelenilen bir bölgenin (böbrek, karaciğer veya kalp) biyopsisi invaziv bir işlem olup, kanama gibi önemli komplikasyonlar risk oluşturabilmektedir. Rektum biyopsisi ve abdominal yağ aspirasyonu, hastalarda sistemik amiloidozun tespiti için kullanılan yöntemler olarak belirtilmiştir(53).

Amiloidoz, prekürsör proteine göre sınıflandırılır ve en sık görülen sistemik formlar arasında AA amiloidozu, hafif zincir amiloidozu, transtiretin amiloidozu ve  $\beta$ 2-mikroglobulin amiloidozu bulunmaktadır. AA amiloidozu, romatizmal hastalıklar, Ailevi Akdeniz Ateşi, kronik enfeksiyonlar ve bazı maligniteler ile ilişkilidir (9).

AA amiloidozunun gelişiminde iki aşamalı bir mekanizma tanımlanmıştır. İlk olarak, kronik inflamasyon ve tekrarlayan akut inflamatuvar durumlar sonucu salınan sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) makrofaj aktivasyonu ile serum amiloid A protein üretimini artırdığı belirtilmektedir. Karaciğerin yanı sıra, aterosklerotik düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar da SAA üretimine katkı sağlamaktadır. İkinci aşamada ise yüksek düzeydeki intakt veya parçalanmış SAA'nın sürekli varlığı, fibril oluşumuna yol açmaktadır. Bu süreçte, preform fibril oluşumu, hızlı fibril uzaması ve AA amiloid fibrilinin gelişimi gözlemlenmektedir. SAA genleri kromozom 11'in kısa kolunda yer almaktadır ve SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere dört alt tipi bulunmaktadır. SAA1 geninin belirli alelleri, AA amiloidoz gelişimi için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır(9).

AA amiloidoz, uzun süreli inflamasyon ve IL-1 aracılı aşırı serum amiloid A üretimi sonucunda gelişen, AAA'nın en ciddi komplikasyonlarından biri olan sistemik bir hastalıktır. Hastalık genellikle semptomsuz hafif aralıklı proteinüri ile başlayıp, zamanla nefrotik evreye ilerleyerek 2 ila 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (8, 9).

AA amiloidoz tanısı genellikle inflamatuvar hastalığın başlangıcından yaklaşık 17 yıl sonra konulmakta, ancak bu süre hastalar arasında değişiklik gösterebilir (54). Amiloidoz tanısı konan hastaların yaklaşık %25'inde renal tutulum gözlemlenir ve bu, sıklıkla ölüm nedeni olurken; kolşisin tedavisi alan AAA hastalarının %1,7'sinde proteinüri gelişirken, tedavi almayanlarda bu oran %48'e çıkmakta ve tedavi edilen hastaların %5,81'inde belirgin proteinüri kaybolmaktadır, proteinürisi olan hastaların ise %50'si zamanla diyaliz gereksinimi duymaktadır(9, 54).

AA amiloidozda böbreklerin yanı sıra dalak, adrenal bezler, karaciğer ve gastrointestinal sistem de etkilenebilir; ancak, adrenal yetmezlik nadir görülür ve kalp tutulumu nadiren ortaya çıkar(54). AA amiloidoz, şiddetli proteinüri, böbrek yetmezliği, malabsorpsiyon ve çoklu organ tutulumu ile ilişkilidir ve yüksek mortalite oranına yol açarak erken ölüme sebep olabilmektedir(8, 54).

Fenotip-genotip korelasyon çalışmaları, M694V homozigotluğu taşıyan Kuzey Afrika kökenli AAA hastalarında amiloidozun daha yaygın olduğunu, ancak bu ilişkinin Türk hastalarda belirgin olmadığını göstermektedir. AA amiloidoz gelişiminde, kalıcı olarak yüksek düzeyde serum amiloid A ve diğer inflamatuvar sitokinlerin varlığı, M694V MEFV mutasyonuna homozigot sahip olmak ve ailede AAA ile ilişkili amiloidoz öyküsü, önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, SAA1 genotipi ve çevresel faktörler (coğrafi bölge, etnik farklılıklar, cinsiyet, kolşisin kullanımı) de amiloidoz riskini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. En sık görülen V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q mutasyonları, AAA hastalarının %74'ünde tespit edilmiştir. Özellikle M694V mutasyonunun homozigot formu, amiloidoz gelişimi açısından en yüksek riskle ilişkili mutasyon olarak belirtilmiştir(8, 9, 55).

**2.6.9.1. AA amiloidoz ve AAA tedavisi:** Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında AA amiloidoz geliştiğinde, tedavi kolşisinle mümkün olan en yüksek dozda yoğunlaştırılması ve gerekirse biyolojik ajanlarla desteklenmesi önerilmektedir. Amiloidozun gelişimi, kronik inflamasyonun baskılanmasıyla çoğu hastada önlenilmekte ve inflamatuvar aktivitenin tamamen baskılanması, amiloidozun ilerlemesini durdurabilmekte veya mevcut birikimi tersine çevirebilmektedir(54).

Tedavide amaç, organ fonksiyonlarını destekleyici önlemlerle başlamakta; kan basıncının kontrolü ve böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz uygulanmasının önemi vurgulanmıştır. İnflamasyonun kontrol altına alınması için kolşisin veya biyolojik tedavi kullanılabileceği, bu da SAA proteininin üretimini azaltarak amiloid birikiminin gerilemesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Kolşisin tedavisinin, inflamasyonu sürdürülebilir şekilde baskılayacak yeterli dozda verilmesi ve tedavi başarısı, düzenli olarak ölçülen SAA düzeyleriyle izlenmesi; hedef SAA düzeyi 10 mg/L'nin altı olması önerilmektedir. Tedavi yanıtını değerlendirmek için proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızı kullanılabilmektedir; SAA ölçümü olmadığı durumlarda CRP düzeyinin alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Böbreklerin, AA amiloidozda ek hasarlara karşı oldukça duyarlı olması nedeniyle, hipoperfüzyon, hipertansiyon, nefrotoksik ilaçlar ve cerrahi girişimlerden kaçınılması önerilmektedir(54).

**2.6.9.2. AA amiloidoz ve renal transplantasyon:** Amiloid nefropatisinin tedavisinde renal transplantasyon uygulamaları Ocak 1985'te başlamıştır. Çalışmalarda, amiloidoz nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği yaşayan hastalar, renal transplantasyon için uygun adaylar olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir(56). Renal transplantasyonun, AAA nedeniyle amiloidozu olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında güvenli olduğu ve preoperatif dönemde eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesinin önemi olduğu belirtilerek transplantasyon sonrası düzenli kolşisin kullanımı önerilmiştir (57). Son yıllarda AA amiloidozu olan böbrek transplantı hastalarının daha önce rapor edilenden daha iyi sağkalım sonuçları ve daha düşük amiloidoz nüks oranları olduğu raporlanmıştır(58).

## **2.6.10. Diğer Bulgular**

**2.6.10.1. Skrotal tutulum:** Ailesel Akdeniz Ateşi'nin seröz membranlarda oluşturduğu inflamasyon, peritoneal zarın bir uzantısı olan tunika vajinalisi de etkileyerek akut skrotum tablosuna yol açabilmektedir. Literatürde, AAA hastalarında skrotal şişlik prevalansının %4-8 arasında değiştiği bildirilmiştir. Skrotal şişlik, AAA'nın erken dönem klinik bulgularından biri olabilmektedir. Genellikle tek taraflı seyreden skrotal ataklar, 24-72 saat içinde kendiliğinden düzeliş ve kalıcı sekellere neden olmamaktadır. Ancak, tanı sürecindeki gecikmeler ve gereksiz cerrahi girişimler, testiküler iskemi ve nekroz riskini artırabilmektedir. Bu nedenle, akut skrotumun ayırıcı tanısında AAA'nın dikkate alınması ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi önem taşımaktadır(59).

**2.6.10.2. Nörolojik tutulum:** Genellikle merkezi sinir sistemi ve meninksler korunurken, Mollaret menenjitisi AAA ile ilişkilendirilmiş bir durum olarak literatürde yer almaktadır (34). Baş ağrısı, aseptik menenjitte bağlı gelişebilecek bir semptom olup, asteni ile birlikte hastaların en belirgin şikayetlerinden biri olarak gözlemlenebilir(12).

**2.6.10.3. Hepatomegali, splenomegali:** Dalak büyümesi, hastaların %30-50'sinde gözlemlenmiş olup, yapılan rektal biyopsilerde amiloidoz bulgularına rastlanmamış ve bu, dalak büyümesinin yalnızca amiloid birikimlerinden kaynaklanmadığını, inflamatuvar bir yanıt sonucu olma olasılığını güçlendirmektedir (34, 60). AAA'lı hastalarda karaciğer büyümesi gözlemlenebilmekte olup, bazı araştırmalarda AAA ile non-alkolik karaciğer hastalığı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir(24).

**2.6.10.4. İnfertilite:** Ailesel Akdeniz Ateşi, peritoneal yapışıklıklar nedeniyle kadınlarda infertiliteye yol açabilmekte ve akut ataklar gebelikte düşük veya erken doğuma neden olabilmektedir. Amiloidoz, testisler ve overlerde birikerek infertiliteye yol açabilmekte, ancak kolşisin tedavisi amiloidoz gelişimini ve seröz yapışıklıkları engelleyerek gebelik sonuçlarını iyileştirebilmektedir. Kolşisinin, AAA'lı hastalarda nadiren oligo-azospermiye neden olabildiği bildirilmiştir (61).

**2.6.10.5. Barsak obstrüksiyonu:** Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında, tekrarlayan peritonit atakları ve peritonda artmış nötrofillerin varlığı, inflamatuvar süreçler nedeniyle

bağırsak obstrüksiyonuna yol açabilecek peritoneal yapışıklıkların gelişmesine neden olabilmektedir. Spontan ve postoperatif küçük bağırsak tıkanıklığı, AAA hastalarında sağlıklı popülasyona göre daha sık bildirilmiştir. Kolşisin tedavisinin, seröz yapışıklıkları engelleyerek bağırsak obstrüksiyonunun gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir(62).

## 2.7. LABORATUVAR

Ailesel Akdeniz Ateşi için patognomonik bir laboratuvar testi olmadığı belirtilmiştir. Hastaların yaklaşık %30'unda, inflamatuvar belirteçler sürekli olarak, ancak daha az bir ölçüde yükselmektedir, bu da kronik inflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir.(8) Lökositoz ve yüksek akut faz reaktanları, bunlar arasında ESR ve CRP, fibrinojen, haptoglobin, C3, C4 ve serum amiloid A AAA atağı sırasında karakteristiktir. Nötrofil-lenfosit oranı, akut apandisitli hastalarda, karın AAA atağı olan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Tüm hastalarda mikroalbuminüriyi tespit etmek için yıllık idrar tahlili önerilmektedir (63). Ataklar sırasında ve hemen sonrasında, azalmış albumin konsantrasyonları ve yükselmiş fibrinojen, C-reaktif protein, beta2 ve alfa2 M globulinleri, haptoglobin ve lipoprotein konsantrasyonları gözlemlenmektedir. Çalışmalarda, AAA hastalarının serumlarında immünoglobulin (Ig) seviyelerini ölçmüş ve sırasıyla %23, %13, %17 ve %13 oranlarında IgA, IgM, IgG ve IgD düzeylerinin arttığını raporlanmıştır(64). Şiddetli bir atağın ardından kısa süre içinde spontan ve tam iyileşme, tanısal açıdan önemlidir(65). IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu, CRP, SAA ve fibrinojen karaciğer tarafından sentezlenmektedir(1). Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) ve serum amiloid A, akut faz yanıtının en duyarlı ve dinamik göstergeleri olarak kabul edilmektedir. AAA atak dönemlerinde SAA seviyeleri, diğer çoğu kronik inflamatuvar hastalığa kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. AAA hastalarında yüksek SAA düzeyleri, bu hastalığın tanısını güçlendirmekte olup, asemptomatik hastalarda AA amiloidozuna yatkınlık oluşturduğuna işaret etmektedir(66).

## 2.8. TANI

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı, hasta öyküsü, inflamatuvar belirteçler ve son zamanlarda genetik testler ile konmaktadır. Genetik testler tanısal bir yardımcı araç olarak kullanılabilir. AAA tanısı için bir dizi klinik tanı kriteri seti önerilmiştir. Tel

Hashomer kriterleri (Tablo 2.1.) (11), Livneh kriterleri ve Türk pediatrik kriterleri tümü, klinik semptomlar, aile öyküsü ve kolşisin cevabına dayanmaktadır. Tel Haşomer, ateş, peritonit, plevrit, artrit, Erythema Nodosum, amiloidoz ve aile öyküsünü içermektedir. 1997 yılında Livneh ve ark. Tel Haşomer kriterlerinden türetilen yeni bir set oluşturmuş ancak buna egzersiz kaynaklı bacak ağrısı ve laboratuvar bulguları (inflamatuvar belirteçler ve idrar bulguları, proteinüri/hematüri) eklemiş ve amiloidozu dışlamıştır. Livneh kriterlerinin hem genişletilmiş hem de basitleştirilmiş versiyonları, %95'in üzerinde bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir(1).

**Tablo 2.1.** Tel Hashomer kriterleri (en az iki majör kriter veya bir majör kriter artı iki minör kriter)

| Major Kriterler                                                                  | Minör Kriterler                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Tekrarlayan ateş atakları ile birlikte serozit (peritonit, sinovit veya plevrit) | Tekrarlayan ateşli ataklar         |
| Önceden yatkınlık oluşturan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz    | Erizipel benzeri eritem            |
| Düzenli kolşisin tedavisine olumlu yanıt                                         | Birinci derece akrabada AAA öyküsü |

**Tablo 2.2.** Livneh kriterleri

| Majör Kriterler                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Generalize peritonit ile seyreden tipik atak*                                                 |
| - Tek taraflı plörit/perikardit ile seyreden tipik atak*                                        |
| - Monoartrit ile seyreden tipik atak*                                                           |
| - Tek başına ateş varlığı (rektal sıcaklık 38°C veya üzeri)                                     |
| Minör Kriterler                                                                                 |
| - Karın bölgesini içeren inkomplet atak **                                                      |
| - Göğüs bölgesini içeren inkomplet atak **                                                      |
| - Bir büyük eklemi içeren inkomplet atak **                                                     |
| - Egzersizle artan bacak ağrısı                                                                 |
| - Kolşisine olumlu yanıt                                                                        |
| Destekleyici kriterler                                                                          |
| - Aile öyküsünde AAA bulunması                                                                  |
| - Uygun etnik köken                                                                             |
| - Hastalık başlangıcında 20 yaş altı olmak                                                      |
| - Atakların şiddeti nedeniyle yatak istirahati gerekliliği                                      |
| - Semptomların kendiliğinden düzelmesi                                                          |
| - Semptomdan bağımsız süreler (semptomsuz dönemler) bulunması                                   |
| - Geçici inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi                                                  |
| - Episodik proteinüri veya hematüri                                                             |
| - Enfeksiyon ya da iltihap bulunmayan, "beyaz" apendiksini çıkarıldığı non-produktif laparotomi |
| - Ebeveynlerin akraba olması                                                                    |

\*Tipik ataklar, tekrarlayan (aynı türden üç veya daha fazla), ateşli (rektal sıcaklık 38 °C veya daha yüksek) ve kısa süreli (12 saat ile 3 gün arasında süren) ataklar olarak tanımlanır. \*\* İnkomplet ataklar, tipik ataklardan bir veya iki özelliği farklı olan, ağrılı ve tekrarlayan alevlenmeler olarak tanımlanır. Bu farklılıklar şu şekilde sıralanabilir: (1) normal sıcaklık veya 38 °C'den daha düşük, (2) ataklar 1 haftadan uzun veya 6 saatten kısa sürer, (3) akut karın şikayetinde peritonit belirtileri kaydedilmez, (4) karın atakları lokalizedir, (5) artrit, belirtilen eklemler dışında eklemleri etkiler.

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için en az bir majör kriter veya iki minör kriter ya da bir minör kriter ile en az beş destekleyici kriter veya bir minör kriter ile ilk beş destekleyici kriterden en az dördünün bulunması gerekmektedir(11).

2019 yılında genetik ve klinik veriler arasındaki ilişkiyi ilk kez birleştiren, kalıtsal tekrar eden ateşler için geliştirilen yeni kanıta dayalı Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterlerinden bahsedilmektedir. Bu kriterler, yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük sağlayan bir sınıflandırma aracı sunmaktadır (11). Eurofever/PRINTO'ya göre (Tablo 2.3.)(11), biallelik patojenik/olası patojenik varyantlara sahip bireyler ve bir klinik özelliği olanlar AAA olarak sınıflandırılırken, bir patojenik veya olası patojenik varyant veya düşük penetrant biallelik varyantlara sahip hastaların AAA olarak sınıflandırılabilmesi için iki veya daha fazla klinik özellik gerekmektedir(1).

**Tablo 2.3.** Eurofever/PRINTO AAA sınıflandırma kriterleri

|                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Konfirme MEFV genotipinin ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı, ya da konfirme olmayan MEFV genotipinin* ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı. **  |
| -Atak süresi 1–3 gün                                                                                                                                        |
| -Artrit                                                                                                                                                     |
| -Göğüs ağrısı                                                                                                                                               |
| -Karın ağrısı                                                                                                                                               |
| * Patojenik veya olası patojenik varyantlar (OD hastalıklarında heterozigot, OR hastalıklarında homozigot veya trans (veya biallelik) bileşik heterozigot). |
| ** Trans compound, bir patojenik MEFV varyantı ve bir VUS için heterozigot ya da biallelik VUS, ya da bir patojenik MEFV varyantı için heterozigot          |

## 2.9. AYIRICI TANI

**Tablo 2.4.** Ailevi Akdeniz Ateşi'nin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar ve klinik durumlar

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Febril Ataklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Periyodik ateş ve farenjit</li><li>• Hiperimmünoglobulinemi D</li><li>• Crohn hastalığı</li><li>• Alerjik reaksiyon</li><li>• Siklik nötropeni</li><li>• Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma</li><li>• Sıtma</li><li>• Tekrarlayan ateş</li><li>• Yapay (faktisyöz) ateş</li></ul>                         | <b>Abdominal Ataklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nefrolitiazis (renal kolik)</li><li>• Kolelitiazis</li><li>• Tekrarlayan piyelonefrit veya üriner sistem enfeksiyonları</li><li>• Tekrarlayan kolesistit</li><li>• Pelvik inflamatuvar hastalık</li><li>• Tekrarlayan pankreatit</li><li>• Peptik hastalık</li><li>• Ovulasyon veya menstrüasyon kaynaklı ağrı</li><li>• Tekrarlayan hemolitik ataklar</li><li>• Orak hücreli anemi</li><li>• Abdominal epilepsi</li><li>• Sifilitik nöropati</li><li>• Behçet hastalığı</li><li>• Hiperimmünoglobulinemi D</li><li>• Crohn hastalığı</li><li>• Ülseratif kolit</li><li>• Herediter anjiyoödem</li><li>• Porfiri</li><li>• Hiperlipidemi</li><li>• Abdominal anjina</li></ul> |
| <b>Eklem Atakları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behçet hastalığı</li><li>• Reiter sendromu</li><li>• Spondiloartropatiler</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Akut romatizmal ateş</li><li>• Palindromik romatizma</li><li>• Juvenil kronik artrit</li><li>• Gut</li><li>• Aralıklı hidrartroz</li><li>• Menisküs yırtığı</li><li>• Septik artrit</li></ul> | <b>Toraks (Göğüs) Atakları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Plevroperikardit (viral, bakteriyel)</li><li>• Otoimmün plevroperikardit (örn. sistemik lupus eritematozus)</li><li>• Tekrarlayan iyi huylu perikardit</li><li>• Pnömoni</li><li>• Pulmoner emboli</li></ul> <b>Skrotal Ataklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Testis torsiyonu</li><li>• Epididimit</li><li>• Orşit</li><li>• Behçet hastalığı</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Ayırıcı tanıdaki hastalıklar ve klinik durumlar Tablo 2.4'.de gösterilmiştir (39).

## 2.10. TEDAVİ

Ailesel Akdeniz Ateşi tedavisinde temel amaç, spontan gelişen atakların kontrol altına alınması ve ataklar arasında persistan subklinik inflamasyonun baskılanmasıdır. Tedavideki iki ana hedef; klinik atakların önlenmesi ve inflamatuvar aktivitenin, özellikle SAA düzeylerinin normal sınırlar içinde tutulması yoluyla sekonder AA amiloidoz gibi uzun dönem komplikasyonların engellenmesidir. Atak

sıklığının azaltılması, hastaların yaşam kalitesini artıran ulaşılabilir bir hedeftir. Kolşisin ile yeterli inflamasyon kontrolü sağlanamayan olgularda, IL-1 inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar alternatif tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir(54).

### 2.10.1 Kolşisin

Kolşisin, binlerce yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Kolşisinin bilinen ilk tanımı, MÖ 1550 yılında eski Mısır'daki Ebers papirüsünde yer almış ve burada ağrı ve şişlik tedavisi olarak tarif edilmiştir. Kolşisin, o döneme ait bilinen ve günümüze kadar kullanımını sürdüren birkaç ilaçtan biridir(67). Kolşisin, 1972 yılından bu yana AAA tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Tübülün monomerlerine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden kolşisin, bu mekanizma aracılığıyla aktin sitoskeletonunun organizasyonunu bozmakta ve pyrin ile ilişkili inflamatuvar yanıtı modüle etmektedir. Her ne kadar kolşisin tüm febril atakları tamamen engelleyemese de amiloidozun progresyonunu durdurabilir ve geri dönüşümsüz glomerüler hasar gelişmemişse proteinüride gerileme sağlayabilmektedir (68). Kolşisin, antiinflamatuvar aktiviteye sahip nötr lipofilik bir alkaloiddir. İki bitkiden elde edilmektedir; Colchicum autumnale (sonbahar krokusu, çayır safranı) ve Gloriosa superba (zafer zambacı) (69).

Kolşisin, atakların ve amiloid birikiminin önlenmesinde altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Güncel klavuzlar, AAA hastalarında kolşisinin yaşa bağlı olarak başlatılmasını ve inflamasyon ile semptomların etkili bir şekilde kontrol altına alınabilmesi amacıyla dozun adım adım artırılmasını önermektedir. İdeal idame dozuna ulaşıldığında, hastaların çoğunda belirgin klinik iyileşme gözlemlenirken, amiloidoz riskine karşı etkin bir koruma sağlanmaktadır. AAA yönetiminin temel hedeflerinden biri, ardışık atakların ortaya çıkmadan önce, proaktif doz ayarları ile semptomların baskılanmasıdır. Kolşisin dozajı, hâlâ çoğunlukla klinik bulgular ve inflamatuvar aktivitenin seyrine göre şekillendirilse de hastaların risk profillerine dayalı olarak tedavi yoğunluğunun kişiselleştirilmesi, hastalığın uzun vadeli kontrolünü sağlamada önemli bir rol oynamaktadır(10).

### 2.10.2. Kolşisin Etki Mekanizması

Kolşisin, başlıca serbest tübülün dimerlerine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eder; bu sayede hücre göçü, sitokin salınımı ve inflamatuvar hücre fonksiyonlarını baskılamaktadır. Nötrofillerin endotele yapışması, damar dışına çıkışı ve kemotaktik yanıtları da bu yolla engellenmektedir. L-selektin ve E-selektin ekspresyonunu değiştirmekte, lökotrien B<sub>4</sub> salınımını azaltmakta ve nötrofillerin deformabilitesini etkilemektedir. Ayrıca lökositlerin süperoksit üretimi ve proinflamatuvar mediatör salınımı azaltılmaktadır. Son bulgular, kolşisinin NLRP3 inflammasom aktivasyonunu inhibe ederek IL-1 $\beta$  ve IL-18 salınımını azalttığını göstermiştir (67).

### 2.10.3. Kolşisin Metabolizması

Kolşisin, vücuttan öncelikle P-glikoprotein (P-gp) aracılığıyla atılmaktadır. Bu taşıyıcı protein karaciğer, böbrek, bağırsak ve kan-beyin bariyerinde yer almaktadır. MDR1 geninin kodladığı P-gp'nin bazı genetik varyantları, kolşisin düzeylerini etkileyebilmektedir. İlacın bir kısmı CYP3A4 enzimiyle metabolize edilmekte ya da böbreklerden doğrudan atılmaktadır. Bu yollar, ilaç etkileşimlerine açık olduğundan, CYP3A4 veya P-gp'yi inhibe eden ajanlarla birlikte kullanımda kolşisin birikebilmekte ve toksisite riski artabilmektedir. Bu durum özellikle klaritromisin, bazı antiretroviraller, kalsiyum kanal blokerleri, azoller ve siklosporin gibi ilaçlar için geçerlidir. Reçete kılavuzları bu kombinasyonlarda doz ayarlamasını önerilmektedir. Statinlerle birlikte kullanımda kas toksisitesi riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan bireylerde doz azaltılması gerekmektedir. Yaş tek başına doz ayarlaması için yeterli olmasa da yaşlılarda eşlik eden böbrek disfonksiyonu dikkate alınmalıdır. Kolşisin terapötik aralığı dar bir ilaçtır ve yüksek dozda kullanımı ölümcül olabilmektedir. Bu risk, özellikle eş zamanlı ilaç etkileşimi ya da böbrek yetersizliği mevcutsa artmaktadır(67).

#### 2.10.4. Tedavide Kolşisin Kullanımı, Yan Etkileri ve Tedavi Takibi

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı kesinleştirildiğinde kolşisin tedavisinin hemen başlanması önerilmektedir. Önerilen başlangıç dozu şu şekildedir:

- 5 yaş altı çocuklarda:  $\leq 0,5$  mg/gün (tablet formuna bağlı olarak  $\leq 0,6$  mg/gün)
- 5-10 yaş arası çocuklarda: 0,5–1,0 mg/gün (tablet formuna bağlı olarak 1,2 mg/gün)
- 10 yaş üstü çocuklar ve yetişkinlerde: 1.0–1,5 mg/gün (tablet formuna bağlı olarak 1,8 mg/gün)

Amiloidoz veya yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda daha yüksek dozlar tercih edilebilmektedir. Kolşisinin etkinliği, tanı kesinleşmeden bile tedaviye başlanmasını desteklemekte, ancak bazı uzman görüşleri bir atağın gözlemlenmesini tercih edebilmektedir. Tedaviye başladıktan sonra hastaların 3-6 ay süreyle izlenmesi önerilmektedir. Genetik olarak AAA tanısı konmuş, ancak klinik veya subklinik inflamasyon bulgusu bulunmayan olgularda tedavi başlangıcı ertelenebilmekte; buna karşın bu hastaların uzun dönem takip altında tutulmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Sekonder amiloidoz riski yüksek olan hastalarda, örneğin M694V homozigot mutasyonu taşıyanlarda, genellikle daha yüksek dozlar gerekli olabilmektedir. Kolşisin, hastanın toleransına göre tek doz veya bölünmüş dozlar halinde uygulanabilmektedir(54).

Kolşisin kullanımının en yaygın yan etkileri gastrointestinal sistemle ilişkilidir ve özellikle ishal, bulantı, kusma ve karın krampları gibi etkiler, hastaların %20'sinden fazlasında görülmektedir. Bu yan etkiler genellikle dozla ilişkilidir ve doz azaltılması veya bölünmesi ile yönetilebilmektedir. Laktoz intoleransı ile ilişkili ishal görülebileceği için süt ürünlerinin kısıtlanması veya antispazmodik ilaçlar kullanılabilmektedir. Uzun süreli kullanımda nadiren miyopati, rabdomiyoliz, miyelosupresyon, hepatotoksisite ve miyelotoksisite gelişebilmektedir. Bu riskler, özellikle ilaç etkileşimleri (statinler, siklosporin, klaritromisin vb.) ile artabilmektedir. Kolşisin tedavisi sırasında toksisite bulguları genellikle ilacın kesilmesinin ardından

bir hafta ila birkaç ay içinde gerilemektedir. Tedavi süresince karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmeli; transaminaz düzeyleri normalin iki katını aşarsa, doz azaltılmalı ve altta yatan neden araştırılmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisite riski arttığı için bu hastalar düzenli aralıklarla miyopati belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye başlandıktan sonra yan etkiler geçtikten sonra doz kademeli olarak artırılmalı; zor vakalarda ise düşük dozlarla (örneğin 0,5 mg/gün) başlanarak yavaşça artırılabilir(54, 67, 70).

Kolşisinin, gebelik, emzirme ve prekonsepsiyon dönemlerinde kesilmemesi önerilmektedir; mevcut veriler fetal toksisite göstermemektedir. Tedavinin kesilmesi atak artışı ve amiloidoz riskini artırabilmektedir. Literatür verileri, kolşisinin kadınlarda gebelik ve emzirme dönemlerinde güvenle kullanılabileceğini, erkeklerde ise nadiren oligospermi veya azospermiye yol açabileceğini göstermektedir; bu tür durumlarda, ilacın geçici olarak kesilmesi ve anti-IL-1 tedavisiyle desteklenmesi önerilmektedir(54, 68).

Kolşisin intravenöz formu ağır hastalarda kullanılmıştır, ancak bu uygulama ciddi toksisite riski taşıdığı için önerilmemektedir. Ataklar veya subklinik inflamasyonun devam etmesi, takipte yüksek AFR düzeyleri saptanması durumunda doz artışı önerilmektedir. Kolşisin dozu, çocuklarda 2 mg/gün, yetişkinlerde ise 3 mg/güne kadar artırılabilir. Doz artışı sırasında yan etkilerin izlenmesi ve aktif hastalarda ise CRP ve SAA düzeyleri üç ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Doz ayarlamalarının hastalığın şiddeti ve atak toleransı dikkate alınarak yapılması önerilmektedir(54).

#### **2.10.5. Kolşisin Direnci**

Maksimum tolere edilen kolşisin dozuna rağmen yanıt alınamayan hastalar "dirençli" veya "yanıtsız" olarak değerlendirilmekte ve bu hastalarda biyolojik tedaviler önerilmektedir.

- En az 6 ay boyunca maksimum tolere edilen kolşisin dozunu almasına rağmen ayda bir veya daha fazla atak geçiren hastalar, dirençli veya yanıtızsız olarak kabul edilir.

- Tedaviye uyumun (compliance) kesin olarak doğrulanması gereklidir.

- Bazı hastalar, nadir görülen ataklara dahi tolerans gösteremez veya kalıcı subklinik inflamasyon nedeniyle amiloidoz gelişme riski taşıyabilir (54).

Kolşisine dirençli veya intoleran hastalarda, maksimum tolere edilen dozun devamı ile birlikte biyolojik ajanların (özellikle IL-1 inhibitörleri: rilonacept, kanakinumab, anakinra) eklenmesi önerilmektedir. TNF inhibitörleri, eklem tutulumu olan hastalarda fayda sağlayabilmektedir. Kolşisin tedavisinin, ataklar sürse dahi amiloidoz riskini azaltmak açısından kesilmemesi önerilmektedir. Tedaviye uyumun sağlanması AAA yönetiminde kritik öneme sahiptir. Atak sırasında kolşisin dozunun değiştirilmemesi, semptomatik tedavi için NSAİİ tercih edilmesi; glukokortikoidlerin yalnızca seçilmiş olgularda kullanılması vurgulanmaktadır. Uzamış febril miyalji sendromunda glukokortikoidler, NSAİİ ve IL-1 inhibitörleri etkili olabilmektedir. Kronik artrit gelişen olgularda DMARD'lar, intra-artiküler steroidler veya biyolojik ajanlar kullanılabilir. Beş yıl ve üzeri süreyle ataksız seyir ve normal AFR düzeyleri saptanan hastalarda dikkatli şekilde kolşisin doz azaltımı değerlendirilebilmektedir AAA'nın etkin yönetimi için tedavinin bireyselleştirilmesi, düzenli izlem ve multidisipliner yaklaşım benimsenmesi önerilmektedir(54, 68).

#### 2.10.6. İnterlökin-1 İnhibitörleri

IL-1'in yükselmiş seviyelerinin inflamatuvar aktiviteyle ilişkili olması nedeniyle, IL-1'i hedef alan ilaçların kullanımı önerilmiştir. Bu amaçla kullanılan üç ajan; Anakinra, IL-1 reseptör antagonisti olan insan rekombinant, glikozilasyonsuz bir analogu, Rilonasept, tip I IL-1 reseptörü ve IL-1 reseptör aksesuar proteinlerinin eksterne bölümlerini içeren bir füzyon proteini ve IgG1 sınıfına ait, IL-1 $\beta$ 'ye özgü monoklonal antikoru olan Canakinumab'tır.(68) Anakinra, etki süresi 3–7 saat olan kısa etkili bir rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir.(71) Literatürdeki çalışmaya göre, anakinranın 100 mg/gün, canacinumab'ın ise çoğunlukla 150 mg/gün

reçete edildiği belirtilmiştir(72). Rilonacept'in terminal yarı ömrü 6,3 ila 8,6 gündür ve haftada bir kez uygulanmaktadır(73).

#### **2.10.7. Alternatif Tedaviler**

Anti-TNF ilaçlar, AAA tedavisinde TNF- $\alpha$ 'nın rolünü ortaya koymuş ve akut AAA atakları sırasında TNF üretiminin azaldığı, asemptomatik AAA hastalarında ise arttığı gözlemlenmiştir. İnfliksımab, etanercept ve adalimumab gibi ilaçlar, sırasıyla yetişkin ve pediatrik AAA hastalarında kolşisine dirençli durumlarda etkin bir şekilde kullanılmıştır. Anti-IL-6 ilacı tocilizumab, AAA tedavisinde Japonya'da başarılı bulunmuş ve Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada AA amiloidozu hastalarında tedavi etkinliği gözlemlenmiştir; ancak, amiloid birikiminin organ biyopsisi ile azaldığına dair somut bir kanıt elde edilmemiştir. Janus kinaz inhibitörü tofacitinib'in, kolşisine dirençli AAA'lı bir hastada başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir(68).

#### **2.11. FGF (FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ) AİLESİ**

Prototip fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) olan FGF-1 (aFGF) ve FGF-2 (bFGF), ilk olarak beyin ve hipofizden fibroblastlar için mitojenler olarak izole edilmiştir ve hem gelişimsel hem de erişkin dokularda yaygın olarak ekspresyon göstermektedirler. Bu FGF'ler, embriyonik gelişim sürecinde ve sınırlı sayıda erişkin dokuda eksprese edilerek, anjiyogenez, mitogenez, desen oluşumu, hücrel farklılaşma, metabolik düzenleme ve doku hasarının onarımı gibi önemli fizyolojik işlevlerde rol oynamaktadırlar. FGF'ler, genellikle yakın komşu hücreler üzerinde etkili lokal sinyal molekülleri olarak işlev görmektedirler. Son yıllarda, homoloji temelli PCR yöntemiyle, fare embriyolarından FGF ailesinin yeni bir üyesi olan FGF-23 tanımlanmıştır. FGF'ler de çeşitli biyolojik özellikleriyle öne çıkmaktadır:

- **FGF-3 (int-2), FGF-4 (hst/kFGF), FGF-5, ve FGF-6:** Onkogen ürünleri olarak tanımlanmışlardır.
- **FGF-7 (KGF):** Keratinositler için mitojen olarak izole edilmiştir.

- **FGF-8 ve FGF-9:** Sırasıyla, meme kanseri hücrelerinden androjenle indüklenen büyüme faktörü ve glioma hücrelerinden glia aktivatörü olarak tanımlanmışlardır.

- **FGF-10:** Akciğer dokusundan tanımlanmıştır.

- **FGF-12, FGF-13, FGF-11 ve FGF-14 (FHF'ler):** Retina dokusundan tanımlanmışlardır.

- **FGF-15:** E2A-Pbx1 adlı kimerik homeodomain onkoproteininin aşağı akım hedefi olarak tanımlanmıştır.

- **FGF-16, FGF-17 ve FGF-18:** Sırasıyla kalp dokusu ve embriyolardan elde edilmiştir.

- **FGF-19:** DNA veri tabanlarının taranmasıyla tanımlanmıştır.

- **FGF-20:** Beyinden homoloji temelli PCR ile elde edilmiştir.

- **FGF-21:** Embriyolardan tanımlanmıştır.

- **FGF-22:** DNA veri tabanlarının taranmasıyla tanımlanmıştır(74).

- **FGF-23:** İlk olarak fare embriyolarında homolog diziye dayalı PCR yöntemiyle tanımlanmıştır(75).

### 2.11.1. FGF-23

Fibroblast büyüme faktörü 23, ilk olarak fare embriyolarında homolog diziye dayalı PCR yöntemiyle tanımlanmış ve fosfat homeostazındaki rolü, FGF23'ün kayıp-fonksiyon (loss-of-function) mutasyonlarının otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm (ADHR) ile ilişkili olduğu gösterilerek ortaya çıkmıştır. Ayrıca tümör kaynaklı osteomalazi (oncogenic osteomalacia, OOM) olgularından elde edilen cDNA kütüphanelerinden izole edilen FGF23 klonları, rekombinant FGF-23'ün renal fosfat kaybına ve dolayısıyla hipofosfatemi ve osteomalaziye yol açtığını göstermiştir. İnsan FGF23 geni, kromozom 12p13.3'te yer almakta olup 251 amino asitten oluşan bir

glikoproteini kodlar ve temel olarak osteositler ile osteoblastlarda sentezlenir. Ayrıca, talamus, timus, ince bağırsak ve kalp gibi dokularda da düşük seviyelerde ekspresyonu gözlemlenmiştir(75).

Fibroblast büyüme faktörü 23, dizilim açısından FGF-19 ve FGF-21 ile yüksek oranda benzerlik gösterse de prokonvertaz işleme bölgesi içeren FGF ailesinin bilinen tek üyesi olarak belirtilmiştir. Bu yapı sayesinde, yaklaşık 30 kDa büyüklüğündeki salgılanan tam uzunluktaki protein, prokonvertaz tipi bir enzim aracılığıyla 18 kDa'lık amino uç ve 12 kDa'lık karboksi uç olmak üzere iki fragmana ayrılmaktadır. Bu fragmanların biyolojik rolleri ve özgül reseptörleri henüz net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, bazı bulgular FGF-23'ün etkilerini FGF ailesinin diğer üyelerinde olduğu gibi benzer reseptör yapıları üzerinden gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu özgün yapısal özellikler, FGF-23'ün fizyolojik işlevlerinin anlaşılmasında önemli bir temel oluşturmaktadır. FGF-23 geninde proprotein konvertaz kesim bölgesinde meydana gelen aktive edici mutasyonlar, FGF-23 proteininin proteolitik yıkımını engelleyerek biyolojik aktivitesini artırmakta ve otozomal dominant hipofosfatemik riketsin (ADHR) moleküler temelini oluşturmaktadır. Bu artmış FGF-23 aktivitesi, hipofosfatemi ile sonuçlanmaktadır. Buna karşılık, FGF-23 genindeki inaktive edici mutasyonlar, hormonun etkisinde azalmaya yol açarak hiperfosfatemi ve ektopik kalsifikasyonlarla seyreden otozomal resesif tümoral kalsinozis (FTC) ile ilişkilendirilmiştir(76).

Fibroblast büyüme faktörü 23, başlıca osteositler ve osteoblastlar tarafından sentezlenen, fosfat ve D vitamini homeostazında kilit rol oynayan kemik kaynaklı bir hormondur. FGF-23, böbrek tubuluslarında FGF reseptörleri ve  $\alpha$ -Klotho koreseptörü ile etkileşerek fosfat reabsorpsiyonunu inhibe eder ve  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini baskılayarak  $1,25$ -dihidroksivitamin D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] sentezini azaltır; bu da hipofosfatemi ve D vitamini düzeylerinde düşüşe yol açmaktadır. Serum fosfat artışı ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , FGF-23 ekspresyonunu artırırken; hormon, böbrekteki etkileriyle bu metabolitleri negatif feedback yoluyla düzenlemektedir. FGF-23 ayrıca PTH sekresyonunu baskılayarak paratiroid, kemik ve böbrek arasında fosfat ve kalsiyum dengesini sağlayan endokrin ağın bir parçası olarak işlev görmektedir. FGF-23 gen ekspresyonu, lokal mineralizasyon bozukluklarına yanıt veren parakrin sinyaller

aracılığıyla düzenlenir ve bu süreç, kemik ile sistemik mineral metabolizması arasında koordinasyon sağlamaktadır. Ancak, FGF-23'ün PTH ve diğer sistemik faktörlerle ilişkili düzenleyici mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(21, 77).

Fibroblast büyüme faktörü 23, fosfat metabolizmasını düzenleyen önemli bir hormon olup, GALNT3 enzimi tarafından 162-228. aminoasit bölgeleri arasında O-glikozilasyona uğrayarak dolaşıma salınır ve bu modifikasyon, proteinin parçalanmaya karşı korunmasında rol oynamaktadır. Kemikteki PHEX (X kromozomuna özgü endopeptidaz homolog geni) ve dentin matriks proteini 1 (DMP1), FGF-23 ekspresyonunu baskımlarken, diyetle alınan fosfat ve serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri FGF-23 sentezini artırmaktadır. FGF-23, böbreklerde proksimal tübüleri hedef alarak fosfat atılımını artırır, 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezini azaltır ve PTH sekresyonunu baskılar. Artan FGF-23 düzeyleri, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve bazı kalıtsal hipofosfatemik sendromlarla ilişkili olarak belirtilmektedir. Ayrıca, FGF-23 düzeylerinin artması, kardiyovasküler mortalite ile bağlantılı bulunmuştur. Klinik olarak, FGF-23'ün artışı, hipofosfatemi, düşük D vitamini düzeyleri ve sekonder hiperparatiroidizmle ilişkili olarak saptanmıştır. FGF-23'ün klotho-bağımlı etkileri, böbreğin distal ve proksimal tübüllerinde gözlemlenmekte, bu da fosfat dengesinin renal düzeydeki karmaşıklığını göstermektedir. FGF-23'ün biyolojik etkilerinin anlaşılması, mineral metabolizması bozukluklarının tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır(21, 75).

## **2.12. IFN-GAMA (İNTERFERON GAMA)**

Interferonlar (IFN'ler), bağışıklık sisteminin önemli düzenleyicileri olarak bilinen pleiotropik sitokinlerdir ve antiviral, antitümör ve immünmodülatör etkiler sergilemektedirler. 1957 yılında Isaacs ve Lindenmann, hücreleri çeşitli virüslere karşı koruyabilen bir protein keşfetmiş ve bu proteine interferon (IFN) adını vermiştir. IFN'ler, omurgalı hücreleri tarafından çeşitli uyarıcılara yanıt olarak sentezlenen ve geniş bir biyolojik etki yelpazesi gösteren proteinlerdir. Üç ana IFN tipi tanımlanmıştır: Tip I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ), Tip II (IFN- $\gamma$ ) ve Tip III (IFN- $\lambda$ 1-4). Tip I IFN'ler, yaygın olarak ifade edilen ve çoğu nükleuslu hücreyi etkileyebilen sitokinlerdir. Tip III IFN'ler ise mukozal yüzeylerde etkin olup sınırlı hücre türlerini

etkilemektedirler. IFN- $\gamma$ , Tip II IFN ailesinin tek üyesi olup, yapısal ve fonksiyonel olarak diğer IFN türlerinden ayrılmaktadır. IFN- $\gamma$ , 17 kDa'lık iki alt birimin birleşmesiyle oluşan 50 kDa'lık homodimer bir moleküldür ve bu yapı, aynı anda iki reseptöre bağlanarak etkisini artırabilmektedir. IFN- $\gamma$ , özellikle CD4<sup>+</sup> Th1, CD8<sup>+</sup> sitotoksik T hücreleri,  $\gamma\delta$  (gamma delta)T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından üretilmektedir ve immün yanıtlarda pleiotropik etkilere sahiptir. Üretimi, mitojenler, antijenler, MHC kompleks bölgesine kodlanan allojenik moleküller ve lenfosit yüzey antijenlerine karşı antikolar gibi çeşitli uyarıcılardan etkilenebilmektedir. Üretimi IL-12, IL-15, IL-18 ve Tip I IFN'ler gibi sitokinlerle uyarılmaktadır. T hücreleri ile IFN-gamma üreticisi arasındaki etkileşim, gen ekspresyonunu tetikler ve mRNA ile protein sentezini başlatmaktadır. IFN-gamma üretimi, primer ve sekonder bağışıklık yanıtlarında farklı hızlarla gerçekleşmektedir. T hücrelerinin yardımcı ve sitotoksik/suppressör alt grupları, uyarıcıya bağlı olarak IFN-gamma üretmektedir. Ayrıca, IL-2 ve IL-1 gibi sitokinler, IFN-gamma üretimini doğrudan ve dolaylı olarak artırabilmektedir. IL-2, IFN-gamma üretimini düzenlerken, hücre çoğalmasını da desteklemektedir, ancak IFN-gamma üretimi için zorunlu değildir. APC'ler tarafından üretilen otokrin IFN- $\gamma$  ise, lokal bağışıklık yanıtını sürdürürken; T hücreleri adaptif immün yanıtta başlıca parakrin kaynak olarak görev yapmaktadır (18, 78).

İnterferon Gama, IFN-alpha ve IFN-beta'dan yapısal olarak farklıdır ve genetik kodu insanlarda 12. kromozomda yer almaktadır. IFN-gamma, insan, sıçan ve farede sırasıyla 146, 137 ve 136 amino asit uzunluğunda polipeptidler kodlamaktadır. İnsan IFN-gamma proteini 17.147 Dalton ağırlığındadır ve iki glikozilasyon bölgesi içermektedir. Bu karbonhidrat grupları, IFN-gamma'nın biyokimyasal özelliklerini değiştirse de fonksiyonel özelliklerini etkilememektedir(78).

Normal fizyolojik koşullarda IFN- $\gamma$ 'nın ekspresyonu sınırlıdır ve sistemik etki göstermeden lokal düzeyde kalmaktadır. Ancak, çeşitli uyarılarla üretimi arttığında bağışıklık yanıtlarını güçlendirerek özellikle erken evre enfeksiyon kontrolünde kritik rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bazı durumlarda IFN- $\gamma$  aşırı üretimi ya da düzensizliği antiviral, otoimmün ve antitümör yanıtlar üzerinde baskılayıcı etki gösterebilmektedir. Tüm bu özellikleriyle IFN- $\gamma$ , bağışıklık homeostazı, enfeksiyon

kontrolü ve tümör immünoşurvelansında merkezi bir rol oynamaktadır.(18) Literatürdeki araştırmalar, İnterferon- $\gamma$  aşırı üretiminin, çeşitli ve potansiyel olarak ölümcül hiperinflatuar ya da bağışıklık aracılı hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını ortaya koymaktadır(79).

İnterferon Gama'nın etkisi, IFN- $\gamma$  reseptörü (IFN- $\gamma$ R) aracılığıyla gerçekleşmektedir. IFN- $\gamma$  reseptörü, IFN $\gamma$ R1 ve IFN $\gamma$ R2 alt birimlerinden oluşmaktadır. IFN $\gamma$ R1, hücrelerin yüzeyinde orta düzeyde konstitütif olarak bulunurken, IFN $\gamma$ R2 düşük düzeyde ekspresyon gösterir ve hücrel diferansiyasyon ya da aktivasyon durumuna bağlı olarak düzenlenmektedir. Th1 hücreleri, IFN- $\gamma$ 'nin antiproliferatif etkilerine daha dirençliken, Th2 hücreleri daha duyarlı olarak belirtilmiştir. IFN $\gamma$ R2'nin ekspresyonu, IFN- $\gamma$ 'ye yanıtı ve Th1-Th2 fenotip değişimini modüle eden kritik bir faktör olarak belirtilmiştir. IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ R1'e bağlanarak STAT1'in fosforilasyonunu tetiklemekte ve ardından bu sinyal, interferon iletimi için gerekli olan genlerin ekspresyonunu başlatmaktadır. IFN- $\gamma$ 'nin salgılanması, mRNA stabilitesinin sıkı bir şekilde düzenlenmesiyle kontrol edilmekte ve T hücreleri, hedef hücreyle olan etkileşimlerinin sonunda IFN- $\gamma$  salınımını sonlandırmaktadır(18, 80).

İnterferon Gama, antiviral, immünmodölatör ve proinflatuar özellikleriyle bağışıklık sisteminin temel düzenleyicilerinden biri olarak belirtilmektedir. Adaptif bağışıklık yanıtının şekillenmesinde rol oynayan IFN- $\gamma$ , özellikle MHC sınıf I ve II moleküllerinin ekspresyonunu artırarak antijen sunumunu desteklemektedir. Th1 hücre yanıtlarını güçlendirmekte, CD8<sup>+</sup> T lenfositler ile NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırmakta ve makrofajları proinflatuar (M1) fenotipe yönlendirerek fagositik kapasitesini yükseltmektedir. Ayrıca Treg(t-regölatuar, düzenleyici t hücre) hücre fonksiyonlarını düzenleyerek immün homeostazın sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. B lenfosit diferansiyasyonu ve antikor üretimi üzerinde de modölatör etkiler gösterebilmektedir. Tüm bu özellikleriyle IFN- $\gamma$ , hem enfeksiyonlara hem de tümör hücrelerine karşı immün yanıtın etkinliğini artırmakla kalmamakta, aynı zamanda bazı otoimmün ve hiperinflatuar süreçlerde patojenik bir role de sahip olabilmektedir(18, 78). IFN- $\gamma$ , makrofaj aktivasyonu için temel sitokin olup,

mikobakteriler, listeria, leishmania ve toksoplazma gibi patojenlere karşı savunmada etkili olarak belirtilmiştir(80).

### 2.13. OSTEOPOROZ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, çift enerjili X-ray absorbsiyometri (DEXA) ile ölçülen kemik mineral dansite (KMD) T-skorunun -2,5'in altında olması şeklinde tanımlanan osteoporoz, yaşam boyu kadınların %30'unu, erkeklerin ise %12'sini etkileyen yaygın bir durumdur. Osteoporozun klinik tanımı genellikle düşük travmalı kırıklarla ilişkilidir; bu kırıklar, ayakta durma yüksekliğinden düşme gibi hafif travmalarla oluşur. Yüz, kafatası ve parmak kırıkları bu gruba dahil edilmez. Bu tür kırıklarla birlikte görülen osteoporoz, genellikle sekonder osteoporoz olarak değerlendirilir ve postmenopozal ya da idiopatik osteoporoz kapsamına girmez(81).

Dünya Sağlık Örgütü, kemik durumunun değerlendirilmesi ve kırık riskinin belirlenmesine yönelik kriterler tanımlamıştır. Bu kriterler, hastanın test sonucunun genç erişkin grubunun ortalamasına göre kaç standart sapma (SD) üzerinde (pozitif T-skor) ya da altında (negatif T-skor) olduğunu gösteren T-skoru ile ifade edilmektedir. T-skoru ile bireyin yaş ve cinsiyetine göre beklenen KMD'yi gösteren Z-skoru olmak üzere iki norm temelinde değerlendirilmektedir. Bu kemik dansite ölçütü, genellikle genel kemik gücünün bir göstergesi olarak kullanılmakta ve mineral gramı başına santimetrekare veya santimetreküp cinsinden ifade edilmektedir. KMD azaldıkça kırık riskinin arttığına dair kanıtlar birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Osteoporoz tanısı için tedavi öncesinde altın standart test KMD ölçümü olarak belirtilmiştir. Osteoporoz tanısında; KMD ölçümü için DEXA ve kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. DSÖ'nün osteoporoz tanısı için önerdiği kriterler, kalça veya omurgada yapılan DEXA ölçümlerine dayanmaktadır(82). Dünya Sağlık Örgütü, osteopeni ve osteoporozun tanımını DEXA ile omurga, kalça veya önkoldan ölçülen BMD değerlerine dayalı olarak belirlemiştir. DSÖ kriterlerine göre, osteopeni KMD'nin "genç sağlıklı" erişkinlere göre 1,0–2,5 standart sapma (SS) daha düşük olması (T-skoru -1,0 ile -2,5 arası), osteoporoz ise T-skorunun -2,5 veya daha düşük olması şeklinde tanımlanmaktadır(83).

**Tablo 2.5.** Osteoporoz tanısı için Dünya Sağlık Örgütü kriterleri

| KMD Kategorisi      | T-Skoru                                                           |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Normal              | -1.0 ve üzeri                                                     |
| Osteopeni           | -1.0 ile -2.5 arasında                                            |
| Osteoporoz          | -2.5 ve altı                                                      |
| Şiddetli Osteoporoz | -2.5 ve altı, bir veya daha fazla osteoporotik kırık ile birlikte |

KMD: Kemik mineral dansitesi; T-skoru: Genç (20'li yaşlar) referans popülasyona kıyasla standart sapma olarak ifade edilen fark. Kanis ve ark. tarafından uyarlanmıştır(84).

Yaşlanmayla birlikte kemik kütlesinde kademeli bir azalma meydana gelmekte ve bu durum osteopeni ve osteoporoz gelişimine neden olmaktadır. Osteopeni yerine “düşük kemik yoğunluğu” veya “azalmış kemik yoğunluğu” terimleri de kullanılabilse de “osteopeni” terimi tıbbi literatürde kabul görmüş olup azalmış kemik kütlesini tanımlamaktadır. Osteopeni ile osteoporoz arasındaki tanısal fark, kemik mineral dansite ölçümüne dayanmaktadır. Osteopeni ve osteoporozun ilerlemesi, iskelet sistemi kırıklarının riskini belirgin şekilde artırmakta ve bu da genel kırık riskini yükseltmektedir. Osteopeni için tarama yapılmasının ve tedavi uygulanmasının temel amacı, osteoporoz ve osteoporotik kırıkların gelişimini önlemektir. Etkili kırık önleme stratejilerinin, morbiditeyi ciddi oranda azaltabileceği gibi mortalite üzerinde de anlamlı bir etki yaratabileceği vurgulanmaktadır(83).

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulma ile karakterize iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, kemiklerin kırılabilirliğini artırarak kırık riskini yükseltmektedir. Osteoporozun asıl önemi, yol açtığı kırıklardan kaynaklanmaktadır. En sık omurga, el bileği ve kalça gibi bölgelerde görülse de düşük kemik kütlesiyle ilişkili diğer kırıklar da osteoporotik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir(85).

Normal kemik dönüşümü, osteoklastların asitleştirici ve proteolitik yıkımı yoluyla kemiği rezorbe ettiği, osteoblastların ise rezorpsiyon boşluğuna osteoid salgıladığı kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu süreçleri arasında bir dengeyi içermektedir. Artmış kemik dönüşümünün temelinde, osteoblastların yaşam süresinin kısalması ve osteoklastların yaşam süresinin uzaması olduğu düşünülmektedir. Osteoporotik kırık gelişiminde birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Düşük tepe kemik

kütlesi, hormonal değışiklikler, glukokortikoidler başta olmak üzere bazı ilaçların kullanımı, sigara, aşırı alkol ve kafein tüketimi, yetersiz fiziksel aktivite, düşük kalsiyum ve D vitamini alımı, düşük vücut ağırlığı, ailevi kırık öyküsü, görme ve bilişsel sorunlar, kalsiyum emilimini bozan ilaçlarla birlikte, beslenmeye bağlı riskler ve etnik köken bu faktörler arasında yer almaktadır. Kırık riskinin değerlendirilmesinde bu değışkenlerin birlikte ele alınması tedavi kararını yönlendirmede önem taşımaktadır. Klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile kemik mineral dansite ölçümlerinin birlikte kullanılması, müdahale gereksinimi olan bireylerin belirlenmesini kolaylaştırmakta ve osteoporotik kırıklara bağlı morbidite ile mortalitenin azaltılmasına katkı sağlamaktadır(82).

Osteoporozun yönetimindeki temel amaç, kırık açısından yüksek risk taşıyan bireyleri belirleyerek, farmakolojik tedavi de dahil olmak üzere koruyucu önlemler uygulamaktır. Klinik pratikte kırık riskini doğru şekilde öngörmek zor olarak belirtilmektedir, bunun nedeni olarak osteoporozun multifaktöriyel bir hastalık olması, kırık riskinin tahmini, bireylerde mevcut olan risk faktörlerinin sayısı ve doğasına olarak çeşitli etmenler gösterilmektedir. Daha önce kırık geçirmiş olmak, gelecekte yeni kırık gelişme riskini artırmaktadır. Özellikle kalça, omurga ve humerus kırıkları, tekrarlayan kırıklar açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle, klinik kararları desteklemek amacıyla çeşitli kırık risk değerlendirme modelleri geliştirilmiştir(86).

Osteoporoz, dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte sıklığı artan ve ciddi sağlık sonuçları doğuran önemli bir halk sağlığı sorunu olarak belirtilmektedir. Yaşla birlikte kırık riski belirgin şekilde artmakta, bu durum özellikle ileri yaş grubunda daha sık görülmektedir. Osteoporotik kırıklar fiziksel işlev kaybına, yaşam kalitesinde azalmaya ve sağlık hizmetlerinde ciddi mali yük artışına neden olmaktadır. Özellikle kalça kırıkları, yüksek düzeyde morbidite ve mortaliteye yol açmakta; hastaların yaklaşık %20'si kırığı izleyen ilk yıl içinde hayatını kaybetmektedir. Omurga ve ön kol kırıkları ise ekonomik yük açısından daha az ön planda görünse de önemli düzeyde fonksiyonel kayıp ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenlerle, kırık riski yüksek bireylerin erken dönemde

belirlenmesi ve uygun koruyucu yaklaşımların uygulanması büyük önem taşımaktadır(81, 82, 85).

**Tablo 2.6.** Sekonder osteopeni/osteoporozun yaygın nedenleri

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endokrin Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertiroidizm</li><li>• Hipoparatiroidizm</li><li>• Hiperkortikolizm</li><li>• Diyabet mellitus</li><li>• Hipogonadizm</li><li>• Prematür menopo</li><li>• Büyüme hormonu eksikliği</li></ul> | <b>Gastrointestinal Bozukluklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Çölyak hastalığı</li><li>• İnflamatuvar bağırsak hastalığı</li><li>• Malabsorpsiyon sendromları</li><li>• Karaciğer sirozu</li><li>• Primer biliyer siroz</li><li>• Gastrektomi</li></ul> |
| <b>Bağ Dokusu Hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Osteogenezis imperfecta</li><li>• Ehlers-Danlos sendromu</li><li>• Marfan sendromu</li><li>• Homosistinüri</li></ul>                                                                        | <b>Hematolojik Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lösemi ve lenfoma</li><li>• Talasemi ve orak hücreli anemi</li><li>• Multipl miyeloma</li><li>• Dağılım gösteren karsinom</li><li>• Monoklonal gamopati</li></ul>                              |
| <b>Romatolojik Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Romatoid artrit</li><li>• Sistemik lupus eritematozus</li><li>• Ankilozan spondilit</li></ul>                                                                                               | <b>Diğerleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İlaçlar</li><li>• Prematürite</li><li>• HIV enfeksiyonu</li><li>• Anoreksiya nervoza</li><li>• Sistik fibroz</li><li>• Hipofosfatazya</li></ul>                                                              |

Sekonder osteopeni ve osteoporozun yaygın nedenleri Tablo 2.6. 'da gösterilmiştir (83). Osteoporozun tedavi yaklaşımları arasında kalsiyum ve d vitamini desteği, fiziksel aktivite, hormon replasman tedavileri, selektif östrojen reseptör modülatörleri, antirezorptif tedaviler, anabolik tedaviler ve bireyselleşmiş tedavi planlarının yer aldığı belirtilmiştir (83).

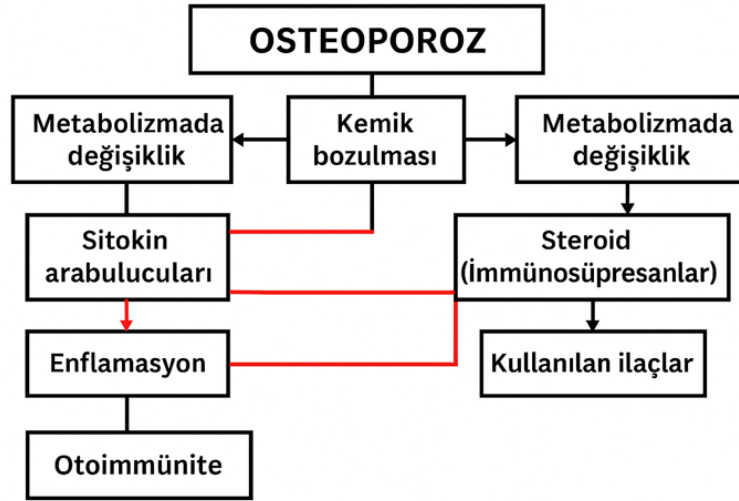
## 2.14. DEXA

DEXA, osteoporoz tanısında kullanılan yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test, vücudun herhangi bir bölgesinde kemik mineral içeriğini ölçme kapasitesine sahip olmakla birlikte genellikle merkezi bölgeler (lomber omurga ve proksimal femur) ile distal önkol gibi periferik bölgelerde kullanılmaktadır. Ölçüm yapılan bölgeden farklı enerjilere sahip iki X-ışını demetinin geçirilmesiyle gerçekleştirilmektedir. DEXA'nın önemli bir avantajının, hastayı bir akciğer grafisine kıyasla yaklaşık %90 daha düşük düzeyde radyasyona maruz bırakması olduğuna değinilmiştir. DEXA ile ölçülen kemik dansite birimi yüzeysel yoğunluk ( $\text{g/cm}^2$ ) olup, bu ölçüm temelinde KMD T-skoru olarak raporlanmaktadır. Periferik DEXA teknikleri, distal radius ve kalkaneus bölgelerinde yüksek hassasiyetle ve düşük radyasyon maruziyetiyle KMD'yi analiz etmektedir. Bununla birlikte, bu bölgelerde

yapılan ölçümler, omurga ve proksimal femur kırıkları açısından risk tahmininde merkezi DEXA'ya kıyasla daha az değerli olarak belirtilmiştir. Bu nedenle, periferik yöntemlerle elde edilen düşük KMD değerleri tanı koymak veya tedavi kararı vermek için yeterli olmadığına değinilmiştir ancak ileri değerlendirme gerekliliğini göstermektedir (82).

## **2.15. ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE OSTEOPOROZ**

Romatizmal hastalıklar, baskın inflamasyon (otoimmün artritler) ve/veya doku bozulması (örneğin, sistemik skleroz) ile karakterize olarak tanımlanmıştır(87). Osteoporoz, romatizmal hastalıkları olan hastalarda sıkça görülen bir tanı ve komorbidite olarak belirtilmiştir. Romatoid artrit, spondiloartropati, sistemik lupus eritematosus ve diğer otoimmün romatizmal hastalıklarla sıklıkla ilişkili olarak saptanmıştır. Osteoporoz, farklı otoimmün romatizmal hastalıklar (AIRDs) arasında değişen önemli komorbiditelerden biri olarak değerlendirilmektedir. İnflamasyon ve hareketsizlik, AIRDs'de kemik kaybına yol açan birincil patogenetik mekanizmalar olarak belirtilmiştir. İnflamasyonun temel aracısı olan sitokinlerin, kemik dönüşümünü artırmada, blastogenezi engellemede ve nihayetinde osteoporoza yol açmada kritik bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Otoimmün romatizmal hastalıklarda osteoporoz gelişiminde ilaçların rolü tartışmalı olarak değerlendirilmektedir. Aktif hastalığı olan hastalarda, herhangi bir ilaç kullanımı olmadan bile osteoporoz gözlemlenmiştir. Bazı ilaçların, özellikle kortikosteroidlerin, inflamasyonu ve inflamatuvar sitokinleri azaltarak başlangıçta koruyucu bir fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür. Ancak, kortikosteroidler daha yüksek dozlarda uzun süre kullanıldığında, metabolik etkileri kemik yoğunluğunda bir azalmaya yol açabileceği belirtilmektedir (88). Romatizmal hastalarda osteoporoz riskinin arttığına dikkat çekilmektedir(87). Osteoporozun düzenli tarama ve uygun yönetiminin, ilişkilendirilen morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabileceği vurgulanmıştır(88).



**Şekil 2.2.** Otoimmün romatizmal hastalıklarda osteoporoz mekanizması gösterilmiştir. Ucu küt kırmızı çizgiler inhibisyonu, oklar ise basamakların aktivasyonunu göstermektedir(88).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2024 Helsinki Deklarasyonu İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun olarak planlanmış olup Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED) Başkanlığı tarafından 10/07/2024 tarihinde oy birliği ile verilen TABED 2-24-264 numaralı kararıyla yürütülmüştür. İlgili etik kurul kararı EK-1’de sunulmuştur.

#### 3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma 11.07.2024-20.11.2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi’nde tek merkezli, prospektif bir çalışma olarak yapılmıştır.

#### 3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışma kapsamında, İç Hastalıkları ve Romatoloji kliniğine başvuran, Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış; 18 yaş üzeri bireyler (kadınlarda premenopozal dönem, erkeklerde 50 yaş altı) değerlendirilmiştir.

##### 3.2.1. Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olup bilgilendirilmiş onam vermek, AAA tanısı almış olmak, premenopozal dönemde kadın bireyler ve 50 yaş altı erkek bireyler şeklinde belirlenmiştir.

##### 3.2.2. Dışlama Kriterleri

Dışlama kriterleri; 18 yaş altı olmak, gebelik, steroid kullanım öyküsü, postmenopozal kadın bireyler, 50 yaş ve üzeri erkek bireyler, hipertiroidi veya hiperparatiroidizm varlığı, inflamatuvar barsak hastalığı veya çölyak hastalığı tanısı, Cushing hastalığı, aktif kanser tanısı, solid organ nakli öyküsü, romatoid artrit veya spondiloartropati varlığı, hipogonadizm veya hipopituitarizm tanısı, kemik hastalıkları

ya da kemik kırığı sonrası protez uygulanmış olmak olarak belirlenmiştir. Ek olarak amiloidozu olan, akut veya kronik böbrek hastalığı olan, proteinürisi olan hastalar ve klinisyen tarafından AAA atağı olarak değerlendirilen hastalar dışlanmıştır.

### **3.3. ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ**

Belirlenen kriterler doğrultusunda hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kolşisin direnci klinisyen tarafından; 2 mg/gün kolşisine rağmen ayda en az 1 atak görülmesi, 2 mg/gün kolşisine rağmen semptomların devam etmesi veya maksimum tolere edebilecek doza rağmen ataklar arasında SAA, ESH ve CRP düzeylerinde üst limitin 1,5 katı yükseklik saptanması şeklinde değerlendirilmiştir ve bu kriterleri sağlayan ve medikal tedavi olarak yurtdışı kolşisin preparatları, anakinra ve kanakinumab kullanan hastalar dirençli grup olarak kabul edilmiştir. Duyarlı hasta grubundaki tüm hastalar standart kolşisin tedavisi almaktadır. Toplamda 41 ‘i dirençli, 41 duyarlı olarak çalışmaya 82 AAA tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara, çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve çalışmaya katılmadan önce onam formu imzalatılmıştır.

### **3.4. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER**

#### **3.4.1. Demografik Bulgular**

Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyeti, tanı yaşı, kaç yıldır Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı olduğu, hastalık süresi/başlangıç yaşı, tedavi modaliteleri, atak sırasındaki klinik bulguları, MEFV gen mutasyon analizleri, aile öyküleri, ek hastalık, ilaç kullanım öyküleri dirençli ve duyarlı hasta grupları kayıt altına alınmıştır. Hastaların genetik verileri, hastanemiz İç Hastalıkları ve Romatoloji poliklinik sistemine kayıtlı verilerden alınmıştır. Hastaların ilk tanı yaşı Tel Hashomer kriterlerine göre tanı aldığı yıl baz alınarak tespit edilmiştir.

### **3.4.2. Klinik Bulgular**

Klinik bulgular semptom sorgulaması; atakta karın ağrısı, atakta göğüs ağrısı, atakta cilt lezyonları, atakta eklem ağrısı, artrit öyküsü olarak belirlendi.

### **3.4.3. Laboratuvar Parametreleri**

Hastaların rutin poliklinik kontrollerinde tetkik edilen laboratuvar ölçümleri kayıt altına alınmıştır. Laboratuvar bulguları: Glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, aspartat aminotransferaz (ast), alanin aminotransferaz (alt), alkalen fosfataz (alp), gama-glutamil transferaz (ggt), laktat dehidrogenaz (ldh), sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, d vitamini, parathormon, tiroit stimulan hormon (tsh), sedimentasyon, crp, beyaz küre, hemoglobin, trombosit, nötrofil, lenfosit, ortalama trombosit hacmi (mpv), fibrinojen, International Normalized Ratio (INR), spot idrar total protein/kreatinin, spot idrar mikroalbumin/kreatinin, serum amiloid a düzeyleri kaydedilmiştir.

### **3.4.4. Kemik Mineral Dansitometri Değerlendirilmesi**

DEXA T-skoru, ölçülen KMD'nin genç-erişkinlerin ortalama KMD'sinden farkının yine genç-erişkinlerin ortalama standart sapmasına (SS) bölünmesi ile elde edilmektedir. (Tskoru=Ölçülen KMD- Genç-erişkin KMD/Genç-Erişkin SS). DEXA ölçümündeki Z-skoru, ölçülen KMD değerinin aynı cins ve yaşta kontrollere göre kaç standart sapma farklı olduğunu göstermektedir. Z-skoru bazı yaş ve hasta gruplarında önemli bir tanısal veridir. Z skorları, yaşa ve cinsiyete göre eşleşmiş referans değeri ile olan standart sapmaların sayısını göstermektedir.

Kemik mineral dansite ölçümü Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile değerlendirilmiştir. GE LUNAR cihazı kullanılmıştır ve L1-L4 vertebra, femur boynu ve femur total yoğunluğu gr/cm<sup>2</sup> olarak ölçülmüştür. Vertebra KMD'lerinde L1-L4 ortalamaları alınmıştır. Femur KMD'si için hesaplanan femur boyun yoğunluğu çalışmaya dahil edilmiştir. KMD Z Skorları lumbar bölgeye(L1-4)

ve femur boyun ölçümüne göre (1)—(-1) arası, (-1) —(-2) arası ve >(-2) olacak şekilde katılımcılar gruplandırılmıştır.

#### **3.4.5. Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi**

İncelediğimiz biyobelirteçler İnterferon-gama, FGF-23 düzeyi ve Serum Amiloid A düzeyi olup bu parametrelerin dirençli ile duyarlı hastalar karşılaştırılarak, inflamatuvar süreçler ve kemik mineral dansitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Dirençli ve duyarlı hasta gruplarında yer alan kişilerden 12 saat açlık sonrası FGF-23 ve IFN- $\gamma$  için kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri NÜVE marka cihazda 4000xg’de 10 dk santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak -80°C derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı. FGF-23 düzeyi (Cat No E0059Hu) (BT Lab, China) ve IFN- $\gamma$  düzeyi (Cat No E0105Hu) (BT Lab, China) kiti kullanılarak, enzim bağlı immün yöntem ile (ELISA) ölçüldü. Ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı. Sonuçlar sırasıyla pg/mL ve ng/mL birimi kullanılarak verildi. FGF-23 kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla %5,7 ve <%10; IFN- $\gamma$  kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla %6,5 ve <%10 olarak belirlendi. Serum Amiloid-A düzeyleri nefelometrik yöntemi ile BN-II model otoanalizörde (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) çalışıldı. Sonuçlar mg/dL olarak raporlandı. Çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla %4,3-6,2 ve <%2,8-4,7 olarak belirlendi.

#### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) istatistik programı kullanıldı. Normal dağılım Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerde normal dağılım göstermeyen verilerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli verilerde iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Araştırmada yer alan

sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon (*Korelasyon katsayısı: 0-0.20, zayıf korelasyon; 0.21-0.40, düşük/orta korelasyon; 0.41-0.60, orta korelasyon; 0.61-0.80, önemli/güçlü korelasyon ve 0.81-1.0, mükemmel yakın korelasyon*) analizi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik veriler karşılaştırılırken Pearson ki kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Bağımsız risk faktörlerinin Z skorunun -2 ve altında saptanma durumunu yordamasına ilişkin analizler lojistik regresyon ile değerlendirildi. Laboratuvar değerlerinin Z skoru -2 ve altında olma durumunu saptamasına ilişkin kesme değerleri ROC analizi ile incelendi  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Katılımcıların %58,54'ü kadındı. Yaş ortanca değeri 32'ydi (20-50). AAA tanı ortanca yaşı 21'di (2-44). AAA tanı üzerinden geçen süre ortancası 10 (1-41) yıld. Hastalık süresi/başlangıç yaşı oranı ortanca değeri 0,46 (0,02-19) olarak hesaplandı.

**Tablo 4.1.** Tüm popülasyonda sosyodemografik ve klinik özellikleri

|                                |       | n (%)                      |
|--------------------------------|-------|----------------------------|
| Cinsiyet                       | Kadın | 48 (58,54)                 |
|                                | Erkek | 34 (41,46)                 |
|                                |       | Ortanca (minimum-maksimum) |
| Yaş                            |       | 32 (20-50)                 |
| Tanı yaşı                      |       | 21 (2-44)                  |
| AAA Süresi (yıl)               |       | 10 (1-41)                  |
| Hastalık süresi/başlangıç yaşı |       | 0,46 (0,02-19)             |

Tüm popülasyonda %79,27'sinde AAA aile öyküsü mevcuttu. %91,46'sında atakta eklem ağrısı, %87,8'inde atakta karın ağrısı, %69,51'inde atakta ateş olmaktaydı. Atakta göğüs ağrısı, artrit öyküsü ve atakta döküntü daha az sıklıkla gözlenmekteydi.

**Tablo 4.2.** Tüm popülasyonda AAA aile ve tıbbi öyküleri

|                     | Yok        | Var        |
|---------------------|------------|------------|
|                     | n (%)      | n (%)      |
| Aile öyküsü         | 17 (20,73) | 65 (79,27) |
| Atakta karın ağrısı | 10 (12,2)  | 72 (87,8)  |
| Atakta göğüs ağrısı | 39 (47,56) | 43 (52,44) |
| Atakta döküntü      | 68 (82,93) | 14 (17,07) |
| Atakta eklem ağrısı | 7 (8,54)   | 75 (91,46) |
| Atakta ateş         | 25 (30,49) | 57 (69,51) |
| Artrit öyküsü       | 59 (71,95) | 23 (28,05) |

Kolşisin kullananların %41,18'i 1 mg, Colchicine Opacalcium kullananların %80'i 2 mg, Kolşisin Lirca kullananların %66,67'si 2 mg, Anakinra kullananların %90,91'i 100 mg ve Canakinumab kullananların hepsi 150 mg kullanmaktaydı.

**Tablo 4.3.** Tüm popülasyonda ilaç dozları

|                                 |     | n (%)      |
|---------------------------------|-----|------------|
|                                 | ,0  | 1 (1,96)   |
|                                 | ,5  | 5 (9,8)    |
| Kolşisin dozu (mg)              | 1,0 | 21 (41,18) |
|                                 | 1,5 | 18 (35,29) |
|                                 | 2,0 | 6 (11,76)  |
| Colchicine Opacalcium dozu (mg) | 1   | 2 (20)     |
|                                 | 2   | 8 (80)     |
| Kolşisin Lirca (mg)             | 1   | 7 (33,33)  |
|                                 | 2   | 14 (66,67) |
| Anakinra dozu (mg)              | 100 | 10 (90,91) |
|                                 | 150 | 1 (9,09)   |
| Canakinumab (mg)                | 150 | 6 (100)    |

Katılımcıların yarısı dirençli hastalık olarak sınıflandırıldı. %6,1'inde ek hastalık, %4,88'inde ek ilaç kullanımı mevcuttu.

**Tablo 4.4.** Tüm popülasyonda dirençli hastalık, ek hastalık ve ek ilaç durumları

|                   |     | n (%)      |
|-------------------|-----|------------|
| Dirençli hastalık | Yok | 41 (50)    |
|                   | Var | 41 (50)    |
| Ek hastalık       | Yok | 77 (93,9)  |
|                   | Var | 5 (6,1)    |
| Ek ilaç           | Yok | 78 (95,12) |
|                   | Var | 4 (4,88)   |

Üç hastada diyabet, iki hastada hipertansiyon, iki hastada hiperlipidemi, birer hastada kronik hepatit b ve koroner arter hastalığı mevcuttu.

**Tablo 4.5.** Tüm popülasyonda ek hastalıkları

|                             | N                       |
|-----------------------------|-------------------------|
| Hipertansiyon               | 2 (40)                  |
| Diyabet                     | 3 (60)                  |
| Ek hastalıklar <sup>a</sup> | Hiperlipidemi           |
|                             | 2 (40)                  |
|                             | Kronik Hepatit B        |
|                             | 1 (20)                  |
|                             | Koroner arter hastalığı |
|                             | 1 (20)                  |
| Toplam                      | 9 (180)                 |

*Birden fazla seçenek işaretlenebilmiştir.*

Ek ilaç kullanan tüm popülasyonun ilaçları tablo 4.6’da gösterildi.

**Tablo 4.6.** Tüm popülasyonda ek ilaçları

|                         | N                       |
|-------------------------|-------------------------|
| Ek ilaçlar <sup>a</sup> | Ramipril                |
|                         | 1                       |
|                         | Pioglitazon             |
|                         | 1                       |
|                         | Atorvastatin            |
|                         | 2                       |
|                         | Asetil salisilik asit   |
|                         | 1                       |
|                         | Dapaglifozin            |
|                         | 1                       |
|                         | Pitavastatin            |
|                         | 1                       |
|                         | Perindopril             |
|                         | 1                       |
|                         | Proton pompa inhibitörü |
|                         | 1                       |
|                         | Empaglifozin            |
|                         | 1                       |
|                         | Gliklazid               |
|                         | 1                       |
| Toplam                  | 11                      |

*Birden fazla seçenek işaretlenebilmiştir.*

Tüm popülasyonda laboratuvar değerleri tablo 4.7’de gösterildi.

**Tablo 4.7.** Tüm popülasyonda laboratuvar sonuçları

|                                  |                  |
|----------------------------------|------------------|
| Glukoz (mg/dL)                   | 87 (74-153)      |
| Kreatin kinaz                    | 78 (19-352)      |
| Üre (mg/dL)                      | 26 (15-43)       |
| Kreatinin (mg/dL)                | 0,78±0,15        |
| Ürik asit (mg/dL)                | 5,2 (1,9-9,2)    |
| Toplam protein (g/L)             | 72 (46-83)       |
| Albumin (g/L)                    | 46 (39-65)       |
| Ast (U/L)                        | 17,33±7,72       |
| Alt (U/L)                        | 25 (2-73)        |
| Alp (U/L)                        | 71 (46-175)      |
| Ggt (U/L)                        | 18 (5-116)       |
| Ldh (U/L)                        | 200,38±40,46     |
| Sodyum(mEq/L)                    | 141 (136-146)    |
| Potasyum(mEq/L)                  | 4,3 (3,5-142)    |
| Kalsiyum (mg/dL)                 | 9,56±0,35        |
| Fosfor (mg/dL)                   | 3,37±0,5         |
| D-vitamini (UG/L)                | 19,58±10,85      |
| Parathormon (ng/L)               | 53,01±17,02      |
| Tsh (mU/L)                       | 1,67 (0,56-4,15) |
| Sedimentasyon (mm/saat)          | 6 (2-46)         |
| C-reaktif protein (mg/L)         | 3,4 (0,5-130,8)  |
| Beyaz küre (x10 <sup>9</sup> /L) | 7,33±1,91        |
| Hemoglobin (g/dL)                | 13,57±1,62       |
| Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L)  | 276,05±58,69     |
| Nötrofil (x10 <sup>9</sup> /L)   | 4,55±1,64        |
| Lenfosit (x10 <sup>9</sup> /L)   | 1,96 (1,03-5,05) |
| Mpv (fL)                         | 8,2 (7-10,7)     |
| Fibrinojen(g/L)                  | 3,09±0,84        |
| Inr (INR)                        | 1 (0,8-1,3)      |
| T. Protein/Kre (mg/g krea)       | 94 (12-359)      |
| Mik/Kreatinin (mg/g krea)        | 4,2 (0,1-130,4)  |

*Ortanca (minimum-maksimum)/ortalama±standart sapma*

*Ast: Aspartat Aminotransferaz, Alt: Alanin Aminotransferaz, Alp: Alkalen fosfataz, Ggt: Gama-glutamil transferaz, Ldh: Laktat dehidrogenaz, Tsh: Tiroid stimulan antikor, Mpv: Mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi INR= International Normalized Ratio, T. Protein/Kre: Total Protein/Kreatinin, Mik. Alb/Kre: Mikroalbumin/Kreatinin*

Tüm popülasyonda bakılan IFN $\gamma$  ortanca değeri 88,636 (37,5-287,045) ng/mL; FGF 23 ortanca değeri 272,059 (125,882-1024,118) pg/mL, Amiloid A ortanca değeri 0,865 (0,24-153) olarak ölçüldü.

**Tablo 4.8.** Tüm popülasyonda biyobelirteç sonuçları

|                      | Ortanca (minimum-maksimum) |
|----------------------|----------------------------|
| IFN $\gamma$ (ng/mL) | 88,636 (37,5-287,045)      |
| FGF23 (pg/mL)        | 272,059 (125,882-1024,118) |
| Amiloid A(mg/dL)     | 0,865 (0,24-153)           |

*IFN $\gamma$ : İnterferon gama, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23*

Tüm popülasyonda lomber omurga (L1-4) için T skoru ortalama  $-0,25 \pm 1,19$ , ortanca  $-0,20$ 'dir. Lomber omurga (L2-4) için T skoru ortalama  $-0,25 \pm 1,2$ , ortanca  $-0,20$ 'dir. Femur boynu için T skoru ortalama  $-0,40 \pm 0,96$ , ortanca  $-0,30$ 'dur. Femur toplam için T skoru ortalama  $-0,04 \pm 1,02$ , ortanca  $0,10$ 'dur. Lomber omurga (L1-4) Z skoru ortalama  $-0,19 \pm 1,25$ , ortanca  $-0,20$ 'dir. Lomber omurga (L2-4) Z skoru ortalama  $-0,19 \pm 1,24$ , ortanca  $-0,20$ 'dir. Femur boynu Z skoru ortalama  $-0,11 \pm 0,91$ , ortanca  $-0,03$ 'tür. Femur toplam Z skoru ise ortalama  $-0,03 \pm 0,83$ , ortanca  $0,20$ 'dir.

**Tablo 4.9.** Tüm popülasyonda T ve Z skorları

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| T skor (L1-4)         | $-0,25 \pm 1,19$ |
| T skor (L2-4)         | $-0,25 \pm 1,2$  |
| T skor (femur boyun)  | $-0,4 \pm 0,96$  |
| T skor (femur toplam) | $-0,04 \pm 1,02$ |
| Z skor (L1-4)         | $-0,19 \pm 1,25$ |
| Z skor (L2-4)         | $-0,19 \pm 1,24$ |
| Z skor (femur boyun)  | $-0,11 \pm 0,91$ |
| Z skor (femur toplam) | $-0,2 (-1,8-2)$  |

*Ortanca (minimum-maksimum)/ortalama $\pm$ standart sapma*

Erkeklerin KMD L1-L4 Z skorunun 1- (-0,9) arasında olma sıklığı kadınlardan düşükken (-1)- (-1,9) arasında olma sıklığı yüksekti. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.10.** Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle KMD L1-L4 Z skorlarının karşılaştırılması

|                     |       | KMD Z skoru (L1-L4) |              |              | p                   |
|---------------------|-------|---------------------|--------------|--------------|---------------------|
|                     |       | 1- (-0,9)           | (-1)- (-1,9) | (-2) ve altı |                     |
|                     |       | n (%)               | n (%)        | n (%)        |                     |
| Cinsiyet            | Kadın | 29 (78,38)          | 3 (8,11)     | 5 (13,51)    | <sup>a</sup> 0,019* |
|                     | Erkek | 16 (51,61)          | 11 (35,48)   | 4 (12,9)     |                     |
| Aile öyküsü         | Yok   | 12 (80)             | 2 (13,33)    | 1 (6,67)     | <sup>a</sup> 0,503  |
|                     | Var   | 33 (62,26)          | 12 (22,64)   | 8 (15,09)    |                     |
| Atakta karın ağrısı | Yok   | 7 (77,78)           | 2 (22,22)    | 0 (0)        | <sup>a</sup> 0,749  |
|                     | Var   | 38 (64,41)          | 12 (20,34)   | 9 (15,25)    |                     |
| Atakta göğüs ağrısı | Yok   | 24 (72,73)          | 5 (15,15)    | 4 (12,12)    | <sup>a</sup> 0,551  |
|                     | Var   | 21 (60)             | 9 (25,71)    | 5 (14,29)    |                     |
| Atakta döküntü      | Yok   | 39 (68,42)          | 10 (17,54)   | 8 (14,04)    | <sup>a</sup> 0,374  |
|                     | Var   | 6 (54,55)           | 4 (36,36)    | 1 (9,09)     |                     |
| Atakta eklem ağrısı | Yok   | 5 (71,43)           | 1 (14,29)    | 1 (14,29)    | <sup>a</sup> 1,00   |
|                     | Var   | 40 (65,57)          | 13 (21,31)   | 8 (13,11)    |                     |
| Atakta ateş         | Yok   | 17 (85)             | 2 (10)       | 1 (5)        | <sup>a</sup> 0,148  |
|                     | Var   | 28 (58,33)          | 12 (25)      | 8 (16,67)    |                     |
| Artrit öyküsü       | Yok   | 33 (66)             | 11 (22)      | 6 (12)       | <sup>a</sup> 0,844  |
|                     | Var   | 12 (66,67)          | 3 (16,67)    | 3 (16,67)    |                     |
| Dirençli hastalık   | Yok   | 20 (64,52)          | 7 (22,58)    | 4 (12,9)     | <sup>a</sup> 0,935  |
|                     | Var   | 25 (67,57)          | 7 (18,92)    | 5 (13,51)    |                     |

<sup>a</sup>Fisher's Exact test

Erkeklerin KMD femur boyun Z skorunun 1- (-0,9) arasında olma sıklığı kadınlardan yüksekken (-1)- (-1,9) arasında olma sıklığı düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.11.** Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle KMD femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması

|                     |       | KMD Z skoru (femur boyun) |              |              | p                     |
|---------------------|-------|---------------------------|--------------|--------------|-----------------------|
|                     |       | 1- (-0,9)                 | (-1)- (-1,9) | (-2) ve altı |                       |
|                     |       | n (%)                     | n (%)        | n (%)        |                       |
| Cinsiyet            | Kadın | 27 (61,36)                | 15 (34,09)   | 2 (4,55)     | <sup>a</sup> <0,001** |
|                     | Erkek | 31 (96,88)                | 1 (3,13)     | 0 (0)        |                       |
| Aile öyküsü         | Yok   | 9 (56,25)                 | 7 (43,75)    | 0 (0)        | <sup>a</sup> 0,062    |
|                     | Var   | 49 (81,67)                | 9 (15)       | 2 (3,33)     |                       |
| Atakta karın ağrısı | Yok   | 9 (90)                    | 1 (10)       | 0 (0)        | <sup>a</sup> 0,759    |
|                     | Var   | 49 (74,24)                | 15 (22,73)   | 2 (3,03)     |                       |
| Atakta göğüs ağrısı | Yok   | 29 (76,32)                | 9 (23,68)    | 0 (0)        | <sup>a</sup> 0,464    |
|                     | Var   | 29 (76,32)                | 7 (18,42)    | 2 (5,26)     |                       |
| Atakta döküntü      | Yok   | 49 (75,38)                | 15 (23,08)   | 1 (1,54)     | <sup>a</sup> 0,268    |
|                     | Var   | 9 (81,82)                 | 1 (9,09)     | 1 (9,09)     |                       |
| Atakta eklem ağrısı | Yok   | 4 (80)                    | 1 (20)       | 0 (0)        | <sup>a</sup> 1,00     |
|                     | Var   | 54 (76,06)                | 15 (21,13)   | 2 (2,82)     |                       |
| Atakta ateş         | Yok   | 16 (72,73)                | 6 (27,27)    | 0 (0)        | <sup>a</sup> 0,573    |
|                     | Var   | 42 (77,78)                | 10 (18,52)   | 2 (3,7)      |                       |
| Artrit öyküsü       | Yok   | 45 (80,36)                | 11 (19,64)   | 0 (0)        | <sup>a</sup> 0,058    |
|                     | Var   | 13 (65)                   | 5 (25)       | 2 (10)       |                       |
| Dirençli hastalık   | Yok   | 30 (76,92)                | 9 (23,08)    | 0 (0)        | <sup>a</sup> 0,467    |
|                     | Var   | 28 (75,68)                | 7 (18,92)    | 2 (5,41)     |                       |

<sup>a</sup>Fisher's Exact test

Tüm popülasyonda yaş, tanı yaşı, AAA tanısı üzerinden geçen süre ve hastalık süresi/başlangıç yaşı oranıyla KMD L1-L4 Z skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.12.** Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle KMD L1-L4 Z skorlarının karşılaştırılması

|                                |  | KMD Z skoru (L1-L4) |                 |                  | p                  |
|--------------------------------|--|---------------------|-----------------|------------------|--------------------|
|                                |  | 1- (-0,9)           | (-1)- (-1,9)    | (-2) ve altı     |                    |
| Yaş                            |  | 33 (20-50)          | 28 (21-48)      | 40 (23-48)       | <sup>a</sup> 0,273 |
| Tanı yaşı                      |  | 20 (2-44)           | 23 (13-42)      | 26 (3-40)        | <sup>a</sup> 0,180 |
| AAA Süresi (yıl)               |  | 10 (1-41)           | 9 (1-28)        | 12 (2-25)        | <sup>a</sup> 0,531 |
| Hastalık süresi/başlangıç yaşı |  | 0,57 (0,04-19)      | 0,32 (0,02-1,4) | 0,48 (0,05-8,33) | <sup>a</sup> 0,444 |

Ortanca (minimum-maksimum)

<sup>a</sup>Kruskal Wallis testi

AAA tanısı üzerinden geçen süre KMD femur boyun Z skoru 1- (-0,9) arasında olanlarda (-1)- (-1,9) arasında olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Tüm popülasyonda yaş, tanı yaşı ve hastalık süresi/başlangıç yaşı oranıyla KMD femur boyun Z skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.13.** Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle KMD femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması

|                                | KMD Z skoru (femur boyun) |                 |                           |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|
|                                | 1- (-0,9)                 | (-1)- (-1,9)    | p                         |
| Yaş                            | 32 (20-50)                | 31 (21-48)      | <sup>a</sup> 0,466        |
| Tanı yaşı                      | 20,98±9,97                | 24,37±10,37     | <sup>b</sup> 0,236        |
| AAA Süresi (yıl)               | 10 (1-41)                 | 6 (1-16)        | <b><sup>a</sup>0,046*</b> |
| Hastalık süresi/başlangıç yaşı | 0,49 (0,02-19)            | 0,17 (0,04-2,5) | <sup>a</sup> 0,055        |

*Ortanca (minimum-maksimum)/ortalama±standart sapma , \* $p<0,05$*

*<sup>a</sup>Mann Whitney U testi, <sup>b</sup>Bağımsız örneklem t testi*

KMD L1-L4 Z skoru 1- (-0,9) arasında olanların üre değeri (-1)- (-1,9) arasında ve (-2) ve altı olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.14.** Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle KMD L1-L4 Z skorlarının karşılaştırılması

|                                 | KMD Z skoru (L1-L4)       |                          |                            | p                         |
|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                                 | 1- (-0,9)                 | (-1)- (-1,9)             | (-2) ve altı               |                           |
| Glukoz(mg/dL)                   | 86 (76-125)               | 88 (75-153)              | 92 (79-118)                | <sup>a</sup> 0,464        |
| Kreatin kinaz(U/L)              | 76 (19-212)               | 71 (32-352)              | 82 (31-128)                | <sup>a</sup> 0,910        |
| Üre(mg/dL)                      | 24 (15-43)                | 28 (19-41)               | 30 (20-43)                 | <b><sup>a</sup>0,020*</b> |
| Kreatinin(mg/dL)                | 0,78 (0,46-1,08)          | 0,86 (0,42-0,98)         | 0,81 (0,5-1,08)            | <sup>a</sup> 0,455        |
| Ürik asit(mg/dL)                | 5,1 (1,9-9,2)             | 5,3 (4,7-7,7)            | 5,3 (2,5-7)                | <sup>a</sup> 0,444        |
| Total protein(g/dL)             | 71 (46-83)                | 72 (66-80)               | 72 (63-80)                 | <sup>a</sup> 0,922        |
| Albumin(g/dL)                   | 46 (39-65)                | 46 (43-50)               | 45 (42-48)                 | <sup>a</sup> 0,505        |
| Ast(U/L)                        | 19 (3-35)                 | 16 (5-47)                | 12 (3-30)                  | <sup>a</sup> 0,256        |
| Alt(U/L)                        | 28 (8-66)                 | 27 (16-73)               | 21 (2-33)                  | <sup>a</sup> 0,072        |
| Alp(U/L)                        | 71 (47-123)               | 79 (47-123)              | 83 (56-175)                | <sup>a</sup> 0,238        |
| Ggt(U/L)                        | 17 (5-116)                | 24 (13-38)               | 24 (8-32)                  | <sup>a</sup> 0,189        |
| Ldh(U/L)                        | 199 (115-277)             | 196 (116-265)            | 221 (159-328)              | <sup>a</sup> 0,305        |
| Sodyum(mEq/L)                   | 141 (136-146)             | 140 (136-145)            | 141 (136-143)              | <sup>a</sup> 0,848        |
| Potasyum(mEq/L)                 | 4,3 (3,7-4,9)             | 4,4 (3,7-4,9)            | 4,3 (3,5-4,8)              | <sup>a</sup> 0,666        |
| Kalsiyum(mg/dL)                 | 9,6 (8,7-10,4)            | 9,7 (9,3-10)             | 9,4 (8,8-9,6)              | <sup>a</sup> 0,108        |
| Fosfor(mg/dL)                   | 3,4 (2,4-4,6)             | 3,3 (2,7-4,5)            | 3,3 (3-3,7)                | <sup>a</sup> 0,778        |
| D vitamini (UG/L)               | 18 (4,2-59)               | 21,9 (5-30)              | 19 (4,2-29)                | <sup>a</sup> 0,693        |
| Parathormon(ng/L)               | 54 (21-80)                | 49,5 (33-80)             | 47 (32-78)                 | <sup>a</sup> 0,675        |
| Tsh(mU/L)                       | 2,03 (0,56-4)             | 1,596 (0,79-2,59)        | 1,62 (0,96-4,15)           | <sup>a</sup> 0,273        |
| Sedimentasyon (mm/saat)         | 6 (2-46)                  | 5 (5-39)                 | 7 (3-19)                   | <sup>a</sup> 0,670        |
| C-reaktif protein(mg/L)         | 3,3 (0,5-67)              | 4,65 (0,5-85)            | 9,3 (0,5-130,8)            | <sup>a</sup> 0,277        |
| Beyaz küre(x10 <sup>9</sup> /L) | 6,86 (4,23-10,63)         | 7,39 (5,08-14,25)        | 7,67 (5,91-10,04)          | <sup>a</sup> 0,280        |
| Hemoglobin(g/dL)                | 13,8 (10-16,9)            | 14,6 (10,9-16,4)         | 12,8 (10,5-16,2)           | <sup>a</sup> 0,247        |
| Trombosit(x10 <sup>9</sup> /L)  | 276 (173-425)             | 262 (176-373)            | 272 (243-352)              | <sup>a</sup> 0,809        |
| Nötrofil(x10 <sup>9</sup> /L)   | 3,93 (2,21-8,28)          | 4,48 (2,37-11,06)        | 5,11 (2,66-7,62)           | <sup>a</sup> 0,207        |
| Lenfosit(x10 <sup>9</sup> /L)   | 1,95 (1,17-3,38)          | 1,99 (1,19-5,05)         | 1,78 (1,03-3,2)            | <sup>a</sup> 0,824        |
| Mpv(fL)                         | 8,2 (7-10,7)              | 8,1 (7,6-10,3)           | 7,9 (7-8,7)                | <sup>a</sup> 0,595        |
| Fibrinojen(g/L)                 | 3,11 (1,91-6,19)          | 3,14 (2,04-4,33)         | 2,79 (2,24-5,09)           | <sup>a</sup> 0,857        |
| Inr(INR)                        | 1 (0,8-1,2)               | 1 (0,9-1,1)              | 1,1 (0,9-1,3)              | <sup>a</sup> 0,202        |
| T. Protein/Kre(mg/g krea)       | 95 (12-219)               | 101 (39-359)             | 90 (35-207)                | <sup>a</sup> 0,947        |
| Mik. Alb/Kre(mg/g krea)         | 4,25 (0,1-89,8)           | 3,53 (1,5-130,4)         | 3,1 (1,1-44,7)             | <sup>a</sup> 0,842        |
| IFN $\gamma$ (ng/mL)            | 105,682 (37,5-254,318)    | 122,045 (49,545-287,045) | 67,045 (47,955-247,273)    | <sup>a</sup> 0,392        |
| FGF23 (pg/mL)                   | 284,706 (125,882-978,824) | 322,059 (181,765-1020)   | 224,118 (162,941-1024,118) | <sup>a</sup> 0,136        |
| Amiloid A(mg/dL)                | 0,91 (0,24-153)           | 1,145 (0,29-44)          | 0,92 (0,33-106)            | <sup>a</sup> 0,692        |

*Ortanca (minimum-maksimum)*

<sup>a</sup>Kruskal Wallis testi, \*p<0,05

*Ast: Aspartat Aminotransferaz, Alt: Alanin Aminotransferaz, Alp: Alkalen fosfataz, Ggt: Gama-glutamil transferaz, Ldh: Laktat dehidrogenaz, Tsh:Tiroid stimulan antikor, Mpv: Mean platelet volüme, ortalama trombosit hacmi, INR= International Normalized Ratio, T. Protein/Kre: Total Protein/Kreatinin, Mik. Alb/Kre: Mikroalbumin/Kreatinin, IFN $\gamma$ : İnterferon gama, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23, KMD:Kemik Mineral Dansitometri*

Hastalardan KMD femur boyun Z skoru 1- (-0,9) arasında olanların kreatin kinaz, kreatinin, D-vit, hemoglobin, mpv değeri (-1)- (-1,9) olanlardan yüksekken glukoz, sedimantasyon ve trombosit değeri düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.15.** Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle KMD femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması

|                               | KMD Z skoru (femur boyun) |                            | p                           |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                               | 1- (-0,9)                 | (-1)- (-1,9)               |                             |
| Glukoz(mg/dL)                 | 86 (74-153)               | 93 (80-118)                | <sup>b</sup> <b>0,043*</b>  |
| Kreatin kinaz(U/L)            | 81 (32-352)               | 59 (19-128)                | <sup>b</sup> <b>0,009**</b> |
| Üre(mg/dL)                    | 27,45±6,62                | 25,56±6,69                 | <sup>a</sup> 0,318          |
| Kreatinin(mg/dL)              | 0,81±0,15                 | 0,7±0,14                   | <sup>a</sup> <b>0,011*</b>  |
| Ürik asit(mg/dL)              | 5,3 (2,8-9,2)             | 5,1 (1,9-7)                | <sup>b</sup> 0,084          |
| Total protein(g/dL)           | 71,34±5,45                | 72,56±4                    | <sup>a</sup> 0,408          |
| Albumin(g/dL)                 | 46 (40-53)                | 47 (42-49)                 | <sup>b</sup> 0,486          |
| Ast (U/L)                     | 17,84±8,03                | 15,81±7,23                 | <sup>a</sup> 0,363          |
| Alt(U/L)                      | 26 (2-73)                 | 25 (10-36)                 | <sup>b</sup> 0,474          |
| Alp(U/L)                      | 72 (46-123)               | 70 (48-175)                | <sup>b</sup> 0,743          |
| Ggt(U/L)                      | 18 (5-58)                 | 15 (8-32)                  | <sup>b</sup> 0,098          |
| Ldh(U/L)                      | 199,83±42,17              | 203,19±40,21               | <sup>a</sup> 0,777          |
| Sodyum(mEq/L)                 | 141 (136-146)             | 140 (136-143)              | <sup>b</sup> 0,227          |
| Potasyum(mEq/L)               | 4,4 (3,7-142)             | 4,3 (3,5-4,8)              | <sup>b</sup> 0,067          |
| Kalsiyum(mg/dL)               | 9,61±0,35                 | 9,54±0,33                  | <sup>a</sup> 0,456          |
| Fosfor(mg/dL)                 | 3,4 (2,4-4,6)             | 3,5 (2,8-4)                | <sup>b</sup> 0,298          |
| Dvitamini(UG/L)               | 20,5 (5-59)               | 10,5 (4,2-32)              | <sup>b</sup> <b>0,003**</b> |
| Parathormon(ng/L)             | 52 (21-80,1)              | 59,5 (27-78)               | <sup>b</sup> 0,393          |
| Tsh(mU/L)                     | 1,86±0,82                 | 2±0,83                     | <sup>a</sup> 0,531          |
| Sedimantasyon(mm/saat)        | 6 (2-39)                  | 15 (3-46)                  | <sup>b</sup> <b>0,010*</b>  |
| C-reaktif protein(mg/L)       | 4,05 (0,5-85)             | 4,3 (0,5-130,8)            | <sup>b</sup> 0,563          |
| Beyaz küre( $\times 10^9$ /L) | 7,54±1,96                 | 6,83±1,41                  | <sup>a</sup> 0,177          |
| Hemoglobin(g/dL)              | 13,93±1,6                 | 12,62±1,09                 | <sup>a</sup> <b>0,003**</b> |
| Trombosit( $\times 10^9$ /L)  | 270,09±58,56              | 303,94±48,92               | <sup>a</sup> <b>0,038*</b>  |
| Nötrofil( $\times 10^9$ /L)   | 4,37 (2,37-11,06)         | 4,21 (2,21-6,49)           | <sup>b</sup> 0,563          |
| Lenfosit( $\times 10^9$ /L)   | 2 (1,03-5,05)             | 1,9 (1,03-2,73)            | <sup>b</sup> 0,296          |
| Mpv(fL)                       | 8,2 (7-10,7)              | 7,8 (7-9,7)                | <sup>b</sup> <b>0,011*</b>  |
| Fibrinojen(g/L)               | 3,02 (1,72-4,38)          | 2,85 (2,24-6,19)           | <sup>b</sup> 0,963          |
| Inr(INR)                      | 1 (0,8-1,2)               | 1 (0,9-1,3)                | <sup>b</sup> 0,808          |
| T. Protein/Kre(mg/g krea)     | 103,9±54,24               | 114,44±59,44               | <sup>a</sup> 0,502          |
| Mik. Alb/Kre(mg/g krea)       | 3,6 (0,1-130,4)           | 4,75 (1,7-89,8)            | <sup>b</sup> 0,108          |
| IFN $\gamma$ (ng/mL)          | 90,455 (37,5-287,045)     | 71,25 (56,818-247,273)     | <sup>b</sup> 0,936          |
| FGF23 (pg/mL)                 | 274,706 (125,882-1020)    | 287,647 (162,941-1024,118) | <sup>b</sup> 0,660          |
| Amiloid A(mg/dL)              | 0,865 (0,24-44)           | 1,035 (0,29-153)           | <sup>b</sup> 0,397          |

Ortanca (minimum-maksimum)/ortalama±standart sapma

<sup>a</sup>Bağımsız örneklem t testi

<sup>b</sup>Mann Whitney U testi, \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$

Ast: Aspartat Aminotransferaz, Alt: Alanin Aminotransferaz, Alp: Alkalen fosfataz, Ggt: Gama-glutamil transferaz, Ldh: Laktat dehidrogenaz, Tsh:Tiroid stimulan antikor, Mpv: Mean platelet volüme, ortalama trombosit hacmi, INR= International Normalized Ratio, T. Protein/Kre: Total Protein/Kreatinin, Mik. Alb/Kre: Mikroalbumin/Kreatinin, IFN $\gamma$ : İnterferon gama, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23, KMD:Kemik Mineral Dansitometri

Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle KMD L1-L4/femur boyun Z skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.16.** Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle KMD L1-L4/femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması

|                     |       | Z skoru (L1-L4/femur boyun) |            | p                  |
|---------------------|-------|-----------------------------|------------|--------------------|
|                     |       | 1- (-1,9)                   | -2 ve altı |                    |
|                     |       | n (%)                       | n (%)      |                    |
| Cinsiyet            | Kadın | 40 (86,96)                  | 6 (13,04)  | <sup>a</sup> 1,00  |
|                     | Erkek | 30 (88,24)                  | 4 (11,76)  |                    |
| Aile öyküsü         | Yok   | 16 (94,12)                  | 1 (5,88)   | <sup>a</sup> 0,680 |
|                     | Var   | 54 (85,71)                  | 9 (14,29)  |                    |
| Atakta karın ağrısı | Yok   | 10 (100)                    | 0 (0)      | <sup>a</sup> 0,347 |
|                     | Var   | 60 (85,71)                  | 10 (14,29) |                    |
| Atakta göğüs ağrısı | Yok   | 35 (89,74)                  | 4 (10,26)  | <sup>a</sup> 0,738 |
|                     | Var   | 35 (85,37)                  | 6 (14,63)  |                    |
| Atakta döküntü      | Yok   | 59 (86,76)                  | 9 (13,24)  | <sup>a</sup> 1,00  |
|                     | Var   | 11 (91,67)                  | 1 (8,33)   |                    |
| Atakta eklem ağrısı | Yok   | 6 (85,71)                   | 1 (14,29)  | <sup>a</sup> 1,00  |
|                     | Var   | 64 (87,67)                  | 9 (12,33)  |                    |
| Atakta ateş         | Yok   | 23 (95,83)                  | 1 (4,17)   | <sup>a</sup> 0,267 |
|                     | Var   | 47 (83,93)                  | 9 (16,07)  |                    |
| Artrit öyküsü       | Yok   | 52 (89,66)                  | 6 (10,34)  | <sup>a</sup> 0,450 |
|                     | Var   | 18 (81,82)                  | 4 (18,18)  |                    |
| Dirençli hastalık   | Yok   | 36 (90)                     | 4 (10)     | <sup>a</sup> 0,737 |
|                     | Var   | 34 (85)                     | 6 (15)     |                    |

<sup>a</sup>Fisher's Exact test

Tüm popülasyonda yaş, tanı yaşı, AAA tanısı üzerinden geçen süre ve hastalık süresi/başlangıç yaşı oranıyla KMD L1-L4/femur boyun Z skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.17.** Hastaların sürekli değişkenleriyle KMD L1-L4/femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması

|                                |  | Z skoru (L1-L4/femur boyun) |                  | p                  |
|--------------------------------|--|-----------------------------|------------------|--------------------|
|                                |  | 1- (-1,9)                   | -2 ve altı       |                    |
| Yaş                            |  | 31 (20-50)                  | 39 (23-48)       | <sup>a</sup> 0,086 |
| Tanı yaşı                      |  | 21 (2-44)                   | 24 (3-40)        | <sup>a</sup> 0,318 |
| AAA Süresi (yıl)               |  | 10 (1-41)                   | 14 (2-25)        | <sup>a</sup> 0,332 |
| Hastalık süresi/başlangıç yaşı |  | 0,44 (0,02-19)              | 0,54 (0,05-8,33) | <sup>a</sup> 0,611 |

Ortanca (minimum-maksimum)

<sup>a</sup>Mann Whitney U testi

Hastaların KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olanların ldh ve inr değeri 1-(-1,9) arasında olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

Hastaların diğer laboratuvar değerleriyle KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.18.** Hastaların laboratuvar değerleriyle KMD L1-L4/femur boyun Z skorlarının karşılaştırılması

|                               | Z skoru (L1-L4/femur boyun) |                            |                     |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------|
|                               | 1- (-1,9)                   | -2 ve altı                 | p                   |
| Glukoz(mg/dL)                 | 87 (74-153)                 | 91 (79-118)                | <sup>a</sup> 0,432  |
| Kreatin kinaz(U/L)            | 78 (19-352)                 | 84 (31-128)                | <sup>a</sup> 0,754  |
| Üre(mg/dL)                    | 26,73±6,33                  | 30,2±7,07                  | <sup>b</sup> 0,114  |
| Kreatinin(mg/dL)              | 0,78±0,15                   | 0,82±0,17                  | <sup>b</sup> 0,369  |
| Ürik asit(mg/dL)              | 5,2±1,3                     | 5,04±1,49                  | <sup>b</sup> 0,720  |
| Total protein(g/dL)           | 72 (46-83)                  | 71 (63-80)                 | <sup>a</sup> 0,604  |
| Albumin(g/dL)                 | 46 (39-65)                  | 45 (41-48)                 | <sup>a</sup> 0,081  |
| Ast(U/L)                      | 17,83±7,77                  | 14,8±7,63                  | <sup>b</sup> 0,251  |
| Alt(U/L)                      | 27 (8-73)                   | 22 (2-33)                  | <sup>a</sup> 0,054  |
| Alp(U/L)                      | 71 (46-123)                 | 83 (56-175)                | <sup>a</sup> 0,158  |
| Ggt(U/L)                      | 18 (5-116)                  | 23 (8-32)                  | <sup>a</sup> 0,994  |
| Ldh(U/L)                      | 196,7±37,49                 | 226,3±53,72                | <sup>b</sup> 0,030* |
| Sodyum(mEq/L)                 | 140 (136-146)               | 141 (136-143)              | <sup>a</sup> 0,994  |
| Potasyum(mEq/L)               | 4,3 (3,7-142)               | 4,3 (3,5-4,8)              | <sup>a</sup> 0,568  |
| Kalsiyum(mg/dL)               | 9,6 (8,7-10,4)              | 9,5 (8,8-9,6)              | <sup>a</sup> 0,088  |
| Fosfor(mg/dL)                 | 3,4 (2,4-4,6)               | 3,3 (2,7-3,7)              | <sup>a</sup> 0,579  |
| D-vitami (UG/L)               | 19,82±11,04                 | 18,62±10,95                | <sup>b</sup> 0,748  |
| Parathormon(ng/L)             | 53±17,49                    | 53,4±15                    | <sup>b</sup> 0,946  |
| Tsh(mU/L)                     | 1,87±0,79                   | 1,98±0,99                  | <sup>b</sup> 0,700  |
| Sedimentasyon(mm/saat)        | 6 (2-46)                    | 7 (3-19)                   | <sup>a</sup> 0,761  |
| C-reaktif protein(mg/L)       | 3,4 (0,5-85)                | 7,2 (0,5-130,8)            | <sup>a</sup> 0,336  |
| Beyaz küre( $\times 10^9$ /L) | 7,36±1,89                   | 7,27±1,64                  | <sup>b</sup> 0,879  |
| Hemoglobin(g/dL)              | 13,67±1,6                   | 13,26±1,62                 | <sup>b</sup> 0,447  |
| Trombosit( $\times 10^9$ /L)  | 276,17±61,28                | 275,9±40,72                | <sup>b</sup> 0,989  |
| Nötrofil( $\times 10^9$ /L)   | 4,31 (2,21-11,06)           | 4,98 (2,34-7,62)           | <sup>a</sup> 0,411  |
| Lenfosit( $\times 10^9$ /L)   | 1,98 (1,03-5,05)            | 1,75 (1,03-3,2)            | <sup>a</sup> 0,367  |
| Mpv(fL)                       | 8,21±0,77                   | 8,04±0,59                  | <sup>b</sup> 0,500  |
| Fibrinojen(g/L)               | 3,11 (1,72-6,19)            | 2,72 (2,15-5,09)           | <sup>a</sup> 0,411  |
| Inr(INR)                      | 1 (0,8-1,2)                 | 1,1 (0,9-1,3)              | <sup>a</sup> 0,030* |
| T. Protein/Kre(mg/g krea)     | 104,26±55,56                | 106,6±60,54                | <sup>b</sup> 0,902  |
| Mik. Alb/Kre(mg/g krea)       | 4,2 (0,1-130,4)             | 3 (1,1-44,7)               | <sup>a</sup> 0,282  |
| IFN $\gamma$ (ng/mL)          | 91,136 (37,5-287,045)       | 71,25 (47,955-247,273)     | <sup>a</sup> 0,488  |
| FGF23 (pg/mL)                 | 287,647 (125,882-1020)      | 230,882 (162,941-1024,118) | <sup>a</sup> 0,282  |
| Amiloid A(mg/dL)              | 0,865 (0,24-153)            | 0,835 (0,33-106)           | <sup>a</sup> 0,502  |

Ortanca (minimum-maksimum/ ortalama±standart sapma <sup>a</sup>Mann Whitney U testi, \* $p<0,05$  <sup>b</sup>Bağımsız örneklem t testi

Ast: Aspartat Aminotransferaz, Alt: Alanin Aminotransferaz, Alp: Alkalen fosfataz, Ggt: Gama-glutamil transferaz, Ldh: Laktat dehidrogenaz, Tsh:Tiroid stimulan antikor, Mpv: Mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi, INR= International Normalized Ratio, T. Protein/Kre: Total Protein/Kreatinin, Mik. Alb/Kre: Mikroalbumin/Kreatinin, IFN $\gamma$ : İnterferon gama, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23

Çalışmada femur boyun ve L1-L4 Z skorları ortak olarak değerlendirildiğinde -2 ve altında Z skorunu öngörmesine ilişkin bağımsız risk faktörlerinin etkisi araştırıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan değişkenlerle çok değişkenli model oluşturuldu. Ldh değerinin Z skorunun -2 ve altında olma durumu için risk faktörü olduğu belirlendi (OR=1,022, p=0,027). Bu model ile Z skorunun -2 ve altında olma varyansının %31'i açıklanabilmektedir.

**Tablo 4.19.** Laboratuvar sonuçlarının osteoporozu öngörmesine ilişkin lojistik regresyon analizi

| Değişkenler | B      | Std. Hata | p            | O.R.     | %95 Güven Aralığı |              |
|-------------|--------|-----------|--------------|----------|-------------------|--------------|
|             |        |           |              |          | Alt sınır         | Üst sınır    |
| Inr(INR)    | 8,533  | 4,502     | 0,058        | 5081,711 | 0,748             | 34523135,626 |
| Ldh(U/L)    | 0,022  | 0,010     | <b>0,027</b> | 1,022    | 1,002             | 1,042        |
| Alt(U/L)    | -0,082 | 0,045     | 0,069        | 0,921    | 0,843             | 1,006        |

INR= International Normalized Ratio ,Ldh: Laktat dehidrogenaz, Alt: Alanin Aminotransferaz

Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle dirençli hastalık durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 4.20.** Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle dirençli hastalık durumlarının karşılaştırılması

|                     |       | Dirençli hastalık |            | p                  |
|---------------------|-------|-------------------|------------|--------------------|
|                     |       | Yok               | Var        |                    |
|                     |       | n (%)             | n (%)      |                    |
| Cinsiyet            | Kadın | 24 (50)           | 24 (50)    | <sup>a</sup> 1,00  |
|                     | Erkek | 17 (50)           | 17 (50)    |                    |
| Aile öyküsü         | Yok   | 7 (41,18)         | 10 (58,82) | <sup>a</sup> 0,414 |
|                     | Var   | 34 (52,31)        | 31 (47,69) |                    |
| Atakta karın ağrısı | Yok   | 6 (60)            | 4 (40)     | <sup>b</sup> 0,347 |
|                     | Var   | 35 (48,61)        | 37 (51,39) |                    |
| Atakta göğüs ağrısı | Yok   | 21 (53,85)        | 18 (46,15) | <sup>a</sup> 0,507 |
|                     | Var   | 20 (46,51)        | 23 (53,49) |                    |
| Atakta döküntü      | Yok   | 35 (51,47)        | 33 (48,53) | <sup>a</sup> 0,557 |
|                     | Var   | 6 (42,86)         | 8 (57,14)  |                    |
| Atakta eklem ağrısı | Yok   | 1 (14,29)         | 6 (85,71)  | <sup>b</sup> 1,00  |
|                     | Var   | 40 (53,33)        | 35 (46,67) |                    |
| Atakta ateş         | Yok   | 14 (56)           | 11 (44)    | <sup>a</sup> 0,472 |
|                     | Var   | 27 (47,37)        | 30 (52,63) |                    |
| Artrit öyküsü       | Yok   | 36 (61,02)        | 23 (38,98) | <sup>b</sup> 0,450 |
|                     | Var   | 24 (50)           | 24 (50)    |                    |

<sup>a</sup>Pearson ki kare testi

<sup>b</sup>Fisher's Exact test

Dirençli hastalık olarak tanımlananların AAA süresi yüksekken hastalık süresi/başlangıç yaşı oranı düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.21.** Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle dirençli hastalık durumlarının karşılaştırılması

|                                |     | Dirençli hastalık |               |                            |
|--------------------------------|-----|-------------------|---------------|----------------------------|
|                                |     | Yok               | Var           | p                          |
| Yaş                            | Yok | 30 (20-50)        | 34 (20-48)    | <sup>a</sup> 0,248         |
| Tanı yaşı                      | Yok | 23,61±9,84        | 19,66±10,63   | <sup>b</sup> 0,085         |
| AAA Süresi (yıl)               | Yok | 7 (1-28)          | 15 (1-41)     | <sup>a</sup> <b>0,001*</b> |
| Hastalık süresi/başlangıç yaşı | Yok | 0,27 (0,02-2,5)   | 0,6 (0,03-19) | <sup>a</sup> <b>0,006*</b> |

Ortanca (minimum-maksimum)/ortalama±standart sapma

<sup>a</sup>Mann Whitney u testi, \* $p<0,01$

<sup>b</sup>Bağımsız örneklem t testi

Dirençli hastalık olarak tanımlananların glukoz, üre ve kreatinin değerleri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.22.** Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle dirençli hastalık durumlarının karşılaştırılması

|                     | Dirençli hastalık |               |                            |
|---------------------|-------------------|---------------|----------------------------|
|                     | Yok               | Var           | p                          |
| Glukoz(mg/dL)       | 89 (78-153)       | 85 (74-118)   | <sup>a</sup> <b>0,008*</b> |
| Kreatin kinaz(U/L)  | 80 (19-352)       | 71 (31-186)   | <sup>a</sup> 0,280         |
| Üre(mg/dL)          | 30 (15-41)        | 24 (16-43)    | <sup>a</sup> <b>0,004*</b> |
| Kreatinin(mg/dL)    | 0,82±0,15         | 0,74±0,14     | <sup>b</sup> <b>0,009*</b> |
| Ürik asit(mg/dL)    | 5,3±1,16          | 5,05±1,45     | <sup>b</sup> 0,399         |
| Total protein(g/dL) | 71 (46-83)        | 72 (60-80)    | <sup>a</sup> 0,652         |
| Albumin(g/dL)       | 46 (40-53)        | 45 (39-65)    | <sup>a</sup> 0,382         |
| Ast(U/L)            | 16 (4-47)         | 19 (3-35)     | <sup>a</sup> 0,136         |
| Alt(U/L)            | 25 (2-73)         | 24 (10-66)    | <sup>a</sup> 0,886         |
| Alp(U/L)            | 68 (46-175)       | 75 (46-123)   | <sup>a</sup> 0,050         |
| Ggt(U/L)            | 18 (7-48)         | 18 (5-116)    | <sup>a</sup> 0,735         |
| Ldh(U/L)            | 196,9±35,48       | 203,85±45,07  | <sup>b</sup> 0,440         |
| Sodyum(mEq/L)       | 140,39±1,92       | 140,41±2,31   | <sup>b</sup> 0,959         |
| Potasyum(mEq/L)     | 4,3 (3,7-142)     | 4,4 (3,5-4,9) | <sup>a</sup> 0,569         |
| Kalsiyum(mg/dL)     | 9,54±0,38         | 9,59±0,33     | <sup>b</sup> 0,515         |
| Fosfor(mg/dL)       | 3,4±0,48          | 3,34±0,52     | <sup>b</sup> 0,584         |
| D-vit (UG/L)        | 18 (4,2-50)       | 20 (4,2-59)   | <sup>a</sup> 0,766         |
| Parathormon(ng/L)   | 53 (21-80,1)      | 53 (22-80)    | <sup>a</sup> 0,587         |

**Tablo 4.23.** (devam) Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle dirençli hastalık durumlarının karşılaştırılması

|                                 |                            |                        |                    |
|---------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------|
| Tsh(mU/L)                       | 1,84 (0,79-4,15)           | 1,602 (0,56-3,59)      | <sup>a</sup> 0,119 |
| Sedimentasyon(mm/saat)          | 6 (2-46)                   | 8 (3-39)               | <sup>a</sup> 0,173 |
| C-reaktif protein(mg/L)         | 3,1 (0,5-67)               | 5,6 (0,5-130,8)        | <sup>a</sup> 0,298 |
| Beyaz küre(x10 <sup>9</sup> /L) | 7,57 (4,53-14,25)          | 6,92 (3,03-11,47)      | <sup>a</sup> 0,209 |
| Hemoglobin(g/dL)                | 13,6 (10,4-16,7)           | 13,8 (10-16,9)         | <sup>a</sup> 0,919 |
| Trombosit(x10 <sup>9</sup> /L)  | 276 (178-394)              | 272 (173-425)          | <sup>b</sup> 0,555 |
| Nötrofil(x10 <sup>9</sup> /L)   | 4,54 (2,37-11,06)          | 4,34 (1,38-7,62)       | <sup>a</sup> 0,323 |
| Lenfosit(x10 <sup>9</sup> /L)   | 2,07 (1,03-3,79)           | 1,9 (1,03-5,05)        | <sup>a</sup> 0,278 |
| Mpv(f/L)                        | 8,1 (7-10,3)               | 8,2 (7-10,7)           | <sup>a</sup> 0,646 |
| Fibrinojen(g/L)                 | 2,89 (1,72-6,19)           | 3,14 (2,15-5,09)       | <sup>a</sup> 0,191 |
| Inr(INR)                        | 1 (0,9-1,1)                | 1 (0,8-1,3)            | <sup>a</sup> 0,664 |
| T. Protein/Kre(mg/g krea)       | 91 (12-219)                | 105 (17-359)           | <sup>a</sup> 0,132 |
| Mik. Alb/Kre(mg/g krea)         | 3,35 (0,32-89,8)           | 4,6 (0,1-130,4)        | <sup>a</sup> 0,059 |
| IFN $\gamma$ (ng/mL)            | 75,455 (37,5-247,273)      | 107,727 (47,5-287,045) | <sup>a</sup> 0,089 |
| FGF23 (pg/mL)                   | 264,706 (125,882-1024,118) | 302,353 (147,059-1020) | <sup>a</sup> 0,335 |
| Amiloid A(mg/dL)                | 0,765 (0,24-153)           | 0,915 (0,29-106)       | <sup>a</sup> 0,207 |

Ortanca (minimum-maksimum)/ortalama $\pm$ standart sapma

<sup>a</sup>Mann Whitney u testi, \*p<0,01

<sup>b</sup>Bağımsız örneklem t testi

Ast: Aspartat Aminotransferaz, Alt: Alanin Aminotransferaz, Alp: Alkalen fosfataz, Ggt: Gama-glutamil transferaz, Ldh: Laktat dehidrogenaz, Tsh:Tiroid stimulan antikor, Mpv: Mean platelet volüme, ortalama trombosit hacmi, INR= International Normalized Ratio, T. Protein/Kre: Total Protein/Kreatinin, Mik. Alb/Kre: Mikroalbumin/Kreatinin, IFN $\gamma$ : İnterferon gama, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23, D-vit: D Vitamini, CRP:C-Reaktif Protein

Tüm popülasyonda dirençli hastalık durumuyla femur boyun ve L1-L4 Z skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 4.24.** Tüm popülasyonda dirençli hastalık durumuyla Z skorlarının karşılaştırılması

|                      | Dirençli hastalık |                  | p                  |
|----------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|                      | Yok               | Var              |                    |
| Z skor (L1-4)        | -0,03 $\pm$ 1,36  | -0,35 $\pm$ 1,13 | <sup>a</sup> 0,246 |
| Z skor (femur boyun) | -0,06 $\pm$ 0,87  | -0,17 $\pm$ 0,94 | <sup>a</sup> 0,578 |

Ortalama $\pm$ standart sapma

<sup>a</sup>Bağımsız örneklem t testi

Çalışmada aile öyküsü olanların ve dirençli hastalık olarak tanımlananların AAA tanısı konduktan sonra 5 yıldan fazla zaman geçmiş olma sıklığı istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.25.** Tüm popülasyonda cinsiyet, AAA aile ve tıbbi öyküleriyle AAA tanı sonrasında geçen sürenin karşılaştırılması

|                     |       | AAA tanısı konulduktan sonra geçen süre |            | p                   |
|---------------------|-------|-----------------------------------------|------------|---------------------|
|                     |       | 5 yıl ve altı                           | 5 yıl üstü |                     |
|                     |       | n (%)                                   | n (%)      |                     |
| Cinsiyet            | Kadın | 16 (33,33)                              | 32 (66,67) | <sup>a</sup> 0,926  |
|                     | Erkek | 11 (32,35)                              | 23 (67,65) |                     |
| Aile öyküsü         | Yok   | 9 (52,94)                               | 8 (47,06)  | <sup>a</sup> 0,049* |
|                     | Var   | 18 (27,69)                              | 47 (72,31) |                     |
| Atakta karın ağrısı | Yok   | 5 (50)                                  | 5 (50)     | <sup>b</sup> 0,285  |
|                     | Var   | 22 (30,56)                              | 50 (69,44) |                     |
| Atakta göğüs ağrısı | Yok   | 15 (38,46)                              | 24 (61,54) | <sup>a</sup> 0,310  |
|                     | Var   | 12 (27,91)                              | 31 (72,09) |                     |
| Atakta döküntü      | Yok   | 20 (29,41)                              | 48 (70,59) | <sup>b</sup> 0,210  |
|                     | Var   | 7 (50)                                  | 7 (50)     |                     |
| Atakta eklem ağrısı | Yok   | 0 (0)                                   | 7 (100)    | <sup>b</sup> 0,089  |
|                     | Var   | 27 (36)                                 | 48 (64)    |                     |
| Atakta ateş         | Yok   | 10 (40)                                 | 15 (60)    | <sup>a</sup> 0,367  |
|                     | Var   | 17 (29,82)                              | 40 (70,18) |                     |
| Artrit öyküsü       | Yok   | 19 (32,2)                               | 40 (67,8)  | <sup>a</sup> 0,823  |
|                     | Var   | 8 (34,78)                               | 15 (65,22) |                     |
| Dirençli hastalık   | Yok   | 19 (46,34)                              | 22 (53,66) | <sup>a</sup> 0,010* |
|                     | Var   | 8 (19,51)                               | 33 (80,49) |                     |

<sup>a</sup>Pearson ki kare testi, \* $p<0,05$

<sup>b</sup>Fisher's Exact test

AAA tanısı konduktan sonra geçen süre 5 yıl üstünde olanların AAA süresi ve hastalık süresi/başlangıç yaşı oranı yüksekken tanı yaşı düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.26.** Tüm popülasyonda sürekli değişkenleriyle AAA tanı sonrasında geçen sürenin karşılaştırılması

|                                |  | AAA tanısı konulduktan sonra geçen süre |              | p                    |
|--------------------------------|--|-----------------------------------------|--------------|----------------------|
|                                |  | 5 yıl ve altı                           | 5 yıl üstü   |                      |
| Yaş                            |  | 27 (21-46)                              | 34 (20-50)   | <sup>a</sup> 0,226   |
| Tanı yaşı                      |  | 24 (19-44)                              | 20 (2-40)    | <sup>a</sup> <0,001* |
| AAA Süresi (yıl)               |  | 2 (1-5)                                 | 15 (6-41)    | <sup>a</sup> <0,001* |
| Hastalık süresi/başlangıç yaşı |  | 0,1 (0,02-0,24)                         | 0,9 (0,2-19) | <sup>a</sup> <0,001* |

Ortanca (minimum-maksimum)

<sup>a</sup>Mann Whitney u testi, \* $p<0,001$

AAA tanısı konduktan sonra geçen süre 5 yıl üstünde olanların Trombosit ve İnır değeri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.27.** Tüm popülasyonda laboratuvar değerleriyle AAA tanı sonrasında geçen sürenin karşılaştırılması

|                               | AAA tanısı konulduktan sonra geçen süre |                           |                     |
|-------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                               | 5 yıl ve altı                           | 5 yıl üstü                | p                   |
| Glukoz(mg/dL)                 | 86 (75-129)                             | 87 (74-153)               | <sup>a</sup> 0,801  |
| Kreatin kinaz(U/L)            | 67 (19-240)                             | 82 (31-352)               | <sup>a</sup> 0,082  |
| Üre(mg/dL)                    | 30 (15-41)                              | 25 (18-43)                | <sup>a</sup> 0,326  |
| Kreatinin(mg/dL)              | 0,79 (0,42-1,08)                        | 0,77 (0,5-1,07)           | <sup>b</sup> 0,689  |
| Ürik asit(mg/dL)              | 5,1 (3-9,2)                             | 5,2 (1,9-7,7)             | <sup>a</sup> 0,929  |
| Toplam protein(g/L)           | 72 (46-79)                              | 71 (60-83)                | <sup>a</sup> 0,917  |
| Albumin(g/L)                  | 46 (40-49)                              | 46 (39-65)                | <sup>a</sup> 0,449  |
| Ast(U/L)                      | 15,63±5,55                              | 18,16±8,51                | <sup>b</sup> 0,110  |
| Alt(U/L)                      | 26,19±8,68                              | 26,35±13,95               | <sup>b</sup> 0,949  |
| Alp(U/L)                      | 74 (47-112)                             | 71 (46-175)               | <sup>a</sup> 0,961  |
| Ggt(U/L)                      | 19 (5-58)                               | 18 (7-116)                | <sup>a</sup> 0,878  |
| Ldh(U/L)                      | 197 (146-254)                           | 205 (105-328)             | <sup>a</sup> 0,090  |
| Sodyum(mEq/L)                 | 140 (136-145)                           | 141 (136-146)             | <sup>a</sup> 0,491  |
| Potasyum(mEq/L)               | 4,3 (3,7-142)                           | 4,4 (3,5-4,9)             | <sup>a</sup> 0,471  |
| Kalsiyum(mg/dL)               | 9,8 (8,7-10,2)                          | 9,6 (8,8-10,4)            | <sup>a</sup> 0,364  |
| Fosfor(mg/dL)                 | 3,34±0,57                               | 3,39±0,47                 | <sup>b</sup> 0,672  |
| D-vit (UG/L)                  | 20,22±9,7                               | 19,27±11,44               | <sup>b</sup> 0,711  |
| Parathormon(ng/L)             | 54,11±19,13                             | 52,47±16,04               | <sup>b</sup> 0,685  |
| Tsh(mU/L)                     | 2±0,81                                  | 1,8±0,81                  | <sup>b</sup> 0,297  |
| Sedimantasyon(mm/saat)        | 6 (3-46)                                | 6 (2-39)                  | <sup>a</sup> 0,698  |
| C-reaktif protein(mg/L)       | 2,6 (0,5-67)                            | 4,3 (0,5-130,8)           | <sup>a</sup> 0,863  |
| Beyaz küre( $\times 10^9$ /L) | 7,31±1,44                               | 7,33±2,12                 | <sup>b</sup> 0,961  |
| Hemoglobin(g/dL)              | 13,6±1,62                               | 13,56±1,64                | <sup>b</sup> 0,902  |
| Trombosit( $\times 10^9$ /L)  | 297,37±55,04                            | 265,58±58,04              | <sup>b</sup> 0,020* |
| Nötrofil( $\times 10^9$ /L)   | 4,54 (2,45-6,49)                        | 4,29 (1,38-11,06)         | <sup>a</sup> 0,836  |
| Lenfosit( $\times 10^9$ /L)   | 2,07 (1,24-3,79)                        | 1,91 (1,03-5,05)          | <sup>a</sup> 0,205  |
| Mpv(f/L)                      | 8,08±0,66                               | 8,24±0,78                 | <sup>b</sup> 0,363  |
| Fibrinojen(g/L)               | 3,26 (1,72-6,19)                        | 2,96 (1,78-5,09)          | <sup>a</sup> 0,242  |
| Inr(INR)                      | 1,01 (0,9-1,1)                          | 1 (0,8-1,3)               | <sup>a</sup> 0,015* |
| T. Protein/Kre(mg/g krea)     | 103 (12-359)                            | 90 (17-219)               | <sup>a</sup> 0,894  |
| Mik. Alb/Kre(mg/g krea)       | 4,45 (0,32-130,4)                       | 3,843 (0,1-89,8)          | <sup>a</sup> 0,689  |
| IFN $\gamma$ (ng/mL)          | 77,614 (44,773-287,045)                 | 90,455 (37,5-235,227)     | <sup>a</sup> 0,852  |
| FGF23 (pg/mL)                 | 270,588 (158,235-1024,118)              | 278,824 (125,882-871,176) | <sup>a</sup> 0,402  |
| Amiloid A(mg/dL)              | 0,86 (0,29-153)                         | 0,87 (0,24-106)           | <sup>a</sup> 0,856  |

Ortanca (minimum-maksimum)/ortalama±standart sapma

<sup>a</sup>Mann Whitney u testi, \* $p<0,05$

<sup>b</sup>Bağımsız örneklem t testi

Ast: Aspartat Aminotransferaz, Alt: Alanin Aminotransferaz, Alp: Alkalen fosfataz, Ggt: Gama-glutamil transferaz, Ldh: Laktat dehidrogenaz, Tsh: Tiroid stimulan antikor, Mpv: Mean platelet volüme, ortalama trombosit hacmi, INR= International Normalized Ratio, T. Protein/Kre: Total Protein/Kreatinin, Mik. Alb/Kre: Mikroalbumin/Kreatinin, IFN $\gamma$ : İnterferon gama, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23

AAA tanısı konduktan sonra geçen süre 5 yıl üstünde olanların IFN $\gamma$ , FGF23, Amiloid A, L1-L4 ve femur boyun Z skorları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

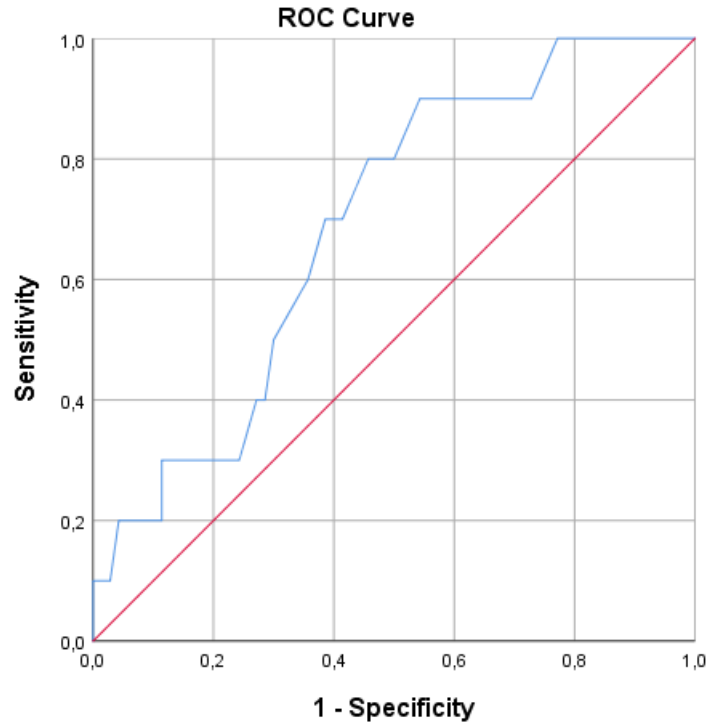
**Tablo 4.28.** Tüm popülasyonda hastalık süresi/hastalık başlangıç yaşı oranıyla biyobelirteç ve Z skorlarının ilişkisi

| Hastalık süresi/başlangıç yaşı |   |        |
|--------------------------------|---|--------|
| IFN $\gamma$ (ng/mL)           | r | 0,009  |
|                                | p | 0,938  |
|                                | n | 81     |
| FGF23 (pg/mL)                  | r | -0,047 |
|                                | p | 0,676  |
|                                | n | 82     |
| Amiloid A(mg/dL)               | r | 0,097  |
|                                | p | 0,391  |
|                                | n | 80     |
| Z skor (L1-4)                  | r | 0,051  |
|                                | p | 0,648  |
|                                | n | 82     |
| Z skor (femur boyun)           | r | 0,124  |
|                                | p | 0,268  |
|                                | n | 82     |

*Spearman korelasyon analizi*

*IFN $\gamma$ : İnterferon gama, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23*

Çalışmamızda alt değerinin KMD femur boyun ve L1-L4 Z skoru -2 ve altında olma durumunun tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildi. Alt için eğri altında kalan alan (AUC- Area Under the Curve) 0,689 iken p değeri 0,054 olarak hesaplandı. Bu testin ayırt edici gücünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.



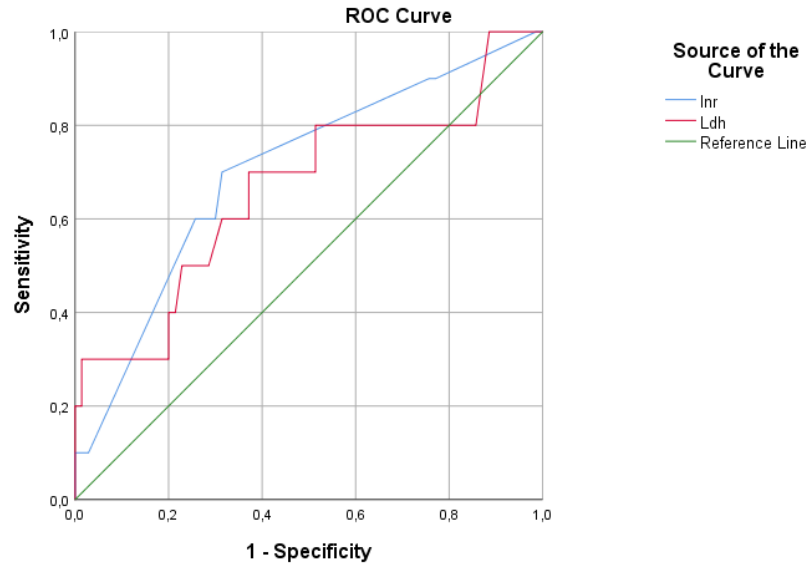
**Şekil 4.1.** Alt değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC grafiği

**Tablo 4.29.** Alt değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC analizi

| Değişken | AUC   | Std. Hata | p     | %95 Güven Aralığı |           |
|----------|-------|-----------|-------|-------------------|-----------|
|          |       |           |       | Alt sınır         | Üst sınır |
| Alt(U/L) | 0,689 | 0,078     | 0,054 | 0,536             | 0,843     |

Alt: Alanin Aminotransferaz

Çalışmamızda Inr ve Ldh değerinin KMD femur boyun ve L1-L4 Z skoru -2 ve altında olma durumunun tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildi. Ldh için eğri altında kalan alan (AUC- Area Under the Curve) 0,664 iken p değeri 0,096 olarak hesaplandı. Bu testin ayırt edici gücünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Inr için eğri altında kalan alan 0,703 ve p değeri 0,039'du. Inr için kesme değeri 1,005 ve üstü olarak değerlendirildiğinde Z skoru -2 ve altında olma durumunu saptamasına ilişkin duyarlılık %70, özgüllük %68,6 olduğu belirlendi.



**Şekil 4.2.** Inr ve Ldh değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC grafiği

**Tablo 4.30.** Inr ve Ldh değerinin KMD femur boyun/L1-L4 Z skoru -2 ve altında olmasına ilişkin ROC analizi

| Değişkenler | AUC   | Std. Hata | p            | %95 Güven Aralığı |           |
|-------------|-------|-----------|--------------|-------------------|-----------|
|             |       |           |              | Alt sınır         | Üst sınır |
| Inr(INR)    | 0,703 | 0,091     | <b>0,039</b> | 0,525             | 0,880     |
| Ldh(U/L)    | 0,664 | 0,103     | 0,096        | 0,462             | 0,865     |

INR= International Normalized Ratio, Ldh: Laktat dehidrogenaz

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, AAA tanılı premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerden oluşan bir popülasyonda, kemik mineral metabolizmasındaki değişiklikler ile kronik inflamasyon ve FGF-23 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu yönüyle çalışmamız, ileri yaş ve eşlik eden komorbid hastalıklar gibi faktörlerin dışlandığı bir hasta grubunda, AAA'ya özgü inflamatuvar süreçlerin kemik mineral metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen ve tedavi durumu ile kemik mineral dansitometri Z skor ölçümlerine göre alt grup analizleri içeren literatürdeki kapsamlı ilk çalışmalardan biridir.

Kronik inflamasyonun, proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla kemik rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu tetikleyerek osteoporoz gelişimini kolaylaştırabileceği vurgulanmaktadır (89, 90). Bu patofizyolojik mekanizmalar, osteoimmünoloji başlığı altında ele alınmakta; özellikle kronik inflamatuvar hastalıkların kemik mineral dansitesi üzerindeki etkileri aydınlatılmaya çalışılmaktadır (91). Otoinflamatuvar hastalıklar ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, AAA özelinde, oldukça sınırlı sayıda olup net sonuçlar ortaya koyamamıştır. AAA hastalarının çoğunlukla glukokortikoid tedavisi almıyor oluşu, otoimmün hastalıklarda sık gözlenen sekonder osteoporoz risk faktörlerinden birini dışlamakta; bu durum, AAA'da saptanan kemik mineral dansite ölçümlerindeki değişikliklerin, tedaviye bağlı etkilerden ziyade kronik inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (90).

Erdoğan ve ark. ülkemizde yaptığı 197 katılımcılı bir çalışmada AAA medyan yaşı 34 olarak saptanmıştır(92). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 32 olarak saptanmıştır. Literatürde Karaaslan ve ark. yaptığı bir çalışmada, tanı gecikmesinin ortalama 7–12 yıl arasında değiştiği ve bu sürenin hastalık kontrolünü olumsuz etkilediği bildirilmiştir (93); bizim çalışmamızda tanı yaşı ortancasının 21 yıl olması, AAA semptomlarının genç erişkinlik döneminde başladığını ancak tanıda ortalama 10 yıllık bir gecikme bulunduğunu göstermektedir. Benzer gecikme oranı, tanı kriterlerinin ve hasta farkındalığının güçlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. AAA hastalarında tanı gecikmesini azaltmak amacıyla hem hekimlerin hem de

hastaların hastalık belirtileri konusunda farkındalığını artırmaya yönelik çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızda AAA aile öyküsü pozitifliği %79,3 olarak saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen %55–72 aralığının üzerindedir (94, 95). Çalışmamızda aile öyküsü olanların AAA tanısı konduktan sonra 5 yıldan fazla zaman geçmiş olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta öyküsünün detaylı sorgulanması, akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu coğrafi bölgelerden gelen bireylerin çalışmaya dahil edilmesi ya da aile içi tanı farkındalığının artmış olması bu yüksek oranı açıklayabilecek olası etkenler arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda atak dönemlerinde en sık bildirilen semptomlar eklem ağrısı %91,46, karın ağrısı %87,8 ve ateş %69,51 şeklindedir. Bu bulgular, AAA'ya ilişkin literatürde en sık tanımlanan klinik özelliklerle uyumludur (4, 49).

Farmakolojik tedavi seçenekleri açısından, kolşisin halen ilk basamak tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğunun farklı formlarda kolşisin kullandığı belirlenmiştir. Kolşisine yanıtız veya kısmi yanıtız olgularda kullanılan biyolojik ajanların doz ve sıklığının, güncel tedavi kılavuzları ve klinik uygulamalarla uyumlu olduğu görülmüştür (54).

Yıldırım ve ark., 28 AAA hastası ve 30 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada lomber, femur total ve femur boyun bölgelerinin KMD, T skoru ve Z skorlarını karşılaştırmış ve AAA hasta grubunun değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır (14). Berkdemir Siverekli ve ark., 44 AAA hastası ve 36 kişilik bir kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada; lomber, femur boynu ve total femur KMD ile T ve Z skorlarının AAA grubunda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu farklara rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (15). Yüksel ve ark., 31 AAA hastası ve 18 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, lomber ve proksimal femur bölgelerindeki KMD Z skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır (96). Duzova ve ark. çalışmasında, AAA hastalarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük KMD değerlerine sahip oldukları bildirilmiştir (97). Bu çalışmada tüm

örneklem grubu incelendiğinde; yaş, tanı yaşı, hastalık süresi ve bu sürenin hastalık başlangıç yaşına oranı ile L1-4 ve femur boyun bölgesine ait KMD Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Benzer şekilde, cinsiyet ve AAA'ya ilişkin ailevi ve tıbbi öykü ile KMD parametreleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca, dirençli hastalık varlığı ile lomber ve femur boyun Z skorları arasında da istatistiksel anlamda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürdeki çalışmalara kıyasla, çalışmamızda daha fazla sayıda hasta değerlendirilmiştir. Çalışmamızda sağlıklı bir kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle AAA hastalarının kemik mineral dansite değerleri doğrudan karşılaştırmalı olarak değerlendirilememiştir. Bunun yerine, literatürde T skorları üzerinden yapılan çalışmalardan farklı olarak, analizlerimizde Z skorları esas alınmıştır; L1-L4 ve femur boyun ölçümleri, Z skoru değerlerine göre ( $\geq -1$ ), ( $-1$  ile  $-2$  arası) ve ( $\leq -2$ ) olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, AAA ile kemik mineral dansitesi ilişkisini değerlendirmede alternatif bir metodolojik yaklaşım sunmaktadır. Bizim çalışmamızda gözlenen bulguların literatürdeki diğer verilerle sınırlı düzeyde örtüşmesi, metodolojik ve örnekleme dayalı farklılıklarla açıklanabilir.

Aydın ve ark., AAA tanılı ataksız 27 hasta ve kontrol grubu 28 sağlıklı bireyden oluşan çalışmalarında, lomber omurga, proksimal femur boyun ve total femur bölgelerine ait KMD, T ve Z skorlarını karşılaştırmışlardır. Ancak her üç bölgeye ait ölçümler açısından, deneysel ve kontrol grupları arasında medyan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (98). Bizim çalışmamızda da ataksız dönemde değerlendirilen hastalar yer almakta olup, literatürdeki bu çalışma bulgularımızı destekler niteliktedir.

Salah ve ark., remisyonadaki 45 AAA hastası ile 25 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, AAA grubunu kısa süreli kolşisin kullanan yeni tanı almış hastalar ve en az 6 aydır kolşisin tedavisi alanlar olarak ikiye ayırmışlardır. Yeni tanı alan hastalarda femur ve lomber omurga KMD değerleri anlamlı düzeyde düşük bulunurken, uzun süreli kolşisin kullananlarda femur KMD değerleri kontrol grubuyla benzer saptanmıştır. Hiçbir hastada osteoporoz izlenmemiştir. Bu bulgular, AAA'nın özellikle femur ve lomber bölgede kemik mineral dansitesini olumsuz etkileyebileceğini, ancak düzenli kolşisin tedavisinin femur düzeyinde bu etkiyi

düzeltebileceğini göstermektedir (99).Çalışmamızda yeni tanı almış hasta yer almamasına rağmen, AAA hastalarında yaş ve tanı yaşı ile osteopeni veya osteoporoz açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, hastalık süresinden bağımsız olarak kemik mineral dansitesinin etkilenebileceğini düşündürmektedir. Literatürde tanı öncesi dönemde osteoporotik sürecin başlayıp başlamadığına yönelik veriler sınırlı ve net değildir. Bu nedenle, AAA hastalarında tanı öncesi ve sonrası dönemi kapsayan, inflamasyonun erken dönem etkilerini de içeren daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalar yapılmasını önermekteyiz. Çalışmamızda hastalık süresi, tanı yaşı baz alınarak hesaplanmıştır. Ancak bazı bireylerde tanının geç veya erken konulmuş olması, hastalığa maruz kalınan gerçek sürenin yanıltıcı şekilde değerlendirilmesine neden olmuş olabilir.

Suyani ve ark., atak döneminde olmayan ve düzenli kolşisin tedavisi alan AAA tanılı 35 hasta ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, lomber ve femur boynu KMD T skorlarında anlamlı bir fark saptamamış; ancak toplam femur T skorunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmişlerdir (89). Çalışmamızda, ataksız dönemde değerlendirilen premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerden oluşan AAA'lı olgular, kolşisin duyarlı ve dirençli olmak üzere iki gruba ayrılmış; bu gruplar L1–L4 ve femur boynu KMD Z skorları açısından karşılaştırılmıştır. Bu alt grup karşılaştırmaları, AAA hastalarında tedaviler ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmesini sağlamıştır. Ancak alt gruplar arasında dirençli hasta grubunda, hastaların tedaviye ne zaman yanıtızsız hale geldikleri, direnç gelişim zamanları ve takip sıklıkları net olarak belirlenememiştir; bu durum, hasta sınıflandırmasında subjektif değerlendirme ve yanılma olasılığını artırmaktadır.

Patt ve ark. retrospektif kohort çalışmasında, 9769 AAA hastası ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmış, AAA hastalarında osteoporoz ve femur boyun kırığı insidansının sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. AAA grubunun medyan takip süresi 12,5 yıl, kontrol grubununki ise 12,6 yıl olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada, AAA tanısı alan bireylerin ortalama yaşı 25,7 olarak bildirilmiş olmakla birlikte, osteoporoz tanısı alan hastaların ortalama yaşı 60,1 ve femur boyun kırığı tanısı ise ortalama 69 olarak saptanmıştır. Obezite, diabetes

mellitus, tiroid ve paratiroid bozuklukları, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, sarkoidoz, kronik böbrek yetmezliği ve amiloidoz gibi birçok sistemik komorbidite değerlendirmeye alınmıştır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği, AAA hastalarında artmış osteoporoz ve kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (90). Ancak bu sonuçlar, uluslararası hastalık sınıflaması tanı kodlarına dayalı klinik tanımlar üzerinden elde edilmiştir. Retrospektif yöntemle yürütülen çalışmalarda, tanı kayıtlarının doğruluğu ve veri güvenilirliği açısından sınırlılıklar söz konusu olabilmektedir. Çalışmamız, kemik mineral dansitesini bireysel düzeyde DEXA yöntemiyle objektif olarak değerlendirmiş ve Z skoru üzerinden sınıflama yapılmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası dönemde izlem yapılmamış olması çalışmamızın bir kısıtlılığıydı. Çalışmada yer alan hasta popülasyonunun önemli bir kısmı ileri yaş grubundadır ve eşlik eden komorbiditeler sekonder osteoporoz açısından belirgin risk oluşturmaktadır. Bu durum, AAA'ya özgü kemik mineral dansitesi değişimlerinin izole edilmesini güçleştirmektedir. İnflamasyonun yanı sıra diğer faktörler de kemik mineral dansitesi üzerinde etkili olabilmektedir. Buna karşılık, bizim çalışmamız genç erişkin yaş grubundaki AAA hastalarına odaklanmakta ve sekonder osteoporoz riskini artırabilecek faktörlerden büyük ölçüde arındırılmış bir grubu içermektedir. Bu nedenle, risk faktörlerinin değerlendirildiği karşılaştırmalı ve kontrollü çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

Lomber vertebra trabeküler kemik ağırlıklı bir yapı içermektedir. Bittner-Frank ve ark. yaptığı çalışmada, kortikal kemik dokusunun elastik modülü ve elastik çalışma kapasitesinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, trabeküler kemik dokusunda ise kayıp açısının erkeklerde daha büyük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, erkeklerin kortikal kemiklerinin daha sert ve elastik çalışma kapasitesinin daha yüksek olduğunu, trabeküler kemiklerinin ise daha fazla enerji kaybına uğradığını göstermektedir(100). Çalışmamızda L1–L4 bölgesine ait Z skoru (1) ile (–0,9) arasında olan erkek bireylerin oranı kadınlara göre daha düşük bulunurken, (–1) ile (–1,9) aralığında olma sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ayrıca Manske ve ark.'nın çalışmasında, kortikal ve trabeküler kemik dokularının kırılma dayanımına etkilerinin bölgesel olarak değişkenlik gösterdiği, dolayısıyla kemik dayanıklılığının değerlendirilmesinde anatomik bölgeye özgü farklılıkların

dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (101). Çalışmamızda erkeklerde lomber vertebra bölgesinde kemik mineral dansitenin daha olumsuz etkilendiğini saptadık. Literatürdeki çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir.

Patt ve ark. çalışmasında, AAA tanılı bireyler arasında erkek cinsiyetin osteoporoz ve femur boyun kırığı açısından anlamlı bir şekilde koruyucu faktör olduğu bildirilmiş; bu doğrultuda, kadın AAA hastalarında bu komplikasyonlara yönelik riskin belirgin biçimde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (90). Çalışmamızda femur boyun Z skorları incelendiğinde, erkeklerde (1) ile (-0,9) arasında olma sıklığı kadınlara kıyasla daha yüksek, (-1) ile (-1,9) arasında olma oranı ise anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, femur bölgesi kemik mineral dansitesinin erkek bireylerde göreceli olarak daha iyi korunduğunu ve literatürde bildirilen verilere uygun olduğunu göstermektedir.

Hastalık süresi/başlangıç yaşı oranı, her bir hastanın AAA tanısı aldığı yaştan günümüze kadar geçen sürenin mevcut yaşıyla oranlanmasıyla elde edilmiştir ve hastalığın bireyin yaşam süreleri içindeki payını göstermektedir. Çalışmamızda bu oranın ortalama değeri 0,46'dır. Dirençli AAA olarak sınıflandırılan hastalarda, AAA hastalık süresinin anlamlı şekilde daha uzun; buna karşın hastalık süresi/başlangıç yaşı oranının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Dirençli hastalık olarak tanımlananların AAA tanısı konduktan sonra 5 yıldan fazla zaman geçmiş olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu bulgu, erken yaşta hastalık belirtilerinin başladığı bireylerde zamanla dirençli formların gelişebileceğini ve bu bireylerin uzun süreli hastalık öyküsüne sahip olabileceğini destekler niteliktedir. Çalışmamızda AAA tanısı aldıktan sonra geçen süre KMD ile anlamlı bir ilişki gösterebileceği bulunmuştur. Özellikle femur boyun Z skoru (1) ile (-0,9) arasında olan bireylerde, Z skoru (-1) ile (-1,9) arasında olanlara kıyasla AAA tanısı sonrası geçen sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, tanı sonrası izlem süresinin uzamasının kemik mineral dansitesinin korunmasına katkı sağlayabileceğini destekler niteliktedir.

Fibroblast Büyüme Faktörü-23, kemik mineralizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, FGF-23'ün hem az hem de aşırı ekspresyonunun kemik dokusunda belirgin bozulmalara yol açtığını göstermektedir. Dolaşımdaki FGF-23'ün

çoğunluğu osteosit kaynaklı olup, bir kısmı osteoblastlardan salınmaktadır. Bu bulgular, FGF-23'ün fosfor-D vitamini dengesini düzenlemenin ötesinde, osteoblast farklılaşması ve kemik matriksinin mineralleşmesi süreçlerini doğrudan etkilediğini düşündürmektedir. Kronik böbrek hastalığı başlangıcında artan FGF-23 düzeyleri, iskelet mineralizasyon bozukluklarıyla ilişkilidir ve bu artışın ardındaki moleküler mekanizmalar tam bilinmese de FGF-23'ü ve kemik mineralizasyonunu düzenleyen regülatör proteinlerin rol oynadığı düşünülmektedir(102).

Sato ve ark. tarafından yapılan çalışmada, FGF-23 düzeylerinin romatoid artrit hastalarında inflamasyon belirteçleri ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiği, ancak kemik mineral dansitesi ile doğrudan ilişkisinin net olarak ortaya konulamadığı bildirilmiştir(103). Literatürde, FGF-23'ün izole olarak AAA hastalığıyla ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda genç yaş grubundaki bireyler dahil edilmiş ve kronik böbrek hastalığı gibi FGF-23 düzeyini etkileyebilecek komorbid durumlar dışlanmıştır. Bu sayede, AAA'ya özgü inflamatuvar sürecin FGF-23 üzerindeki etkisi daha izole bir biçimde incelenmiştir. Ancak, FGF-23 düzeyleri ile kemik mineral dansitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca, çalışmamızda gruplar arasında D vitamini, parathormon, kalsiyum, fosfor, böbrek fonksiyon testleri, inflamatuvar parametre düzeyleri açısından farklılıklar gözlenmiştir. Bu hormonal ve biyokimyasal parametrelerdeki heterojenlik, FGF-23 ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanamamasında etkili olmuş olabilir.

İnterferon gama, proinflamatuvar bir sitokindir, immünomodülatör etkileriyle öne çıkmakta ve özellikle makrofajların aktivasyonunda güçlü bir rol oynamaktadır. Literatürde, IFN- $\gamma$ 'nın lökositlerin fagositik ve sitotoksik fonksiyonlarını artırıcı etkileri ortaya konmuştur (104, 105). Ayrıca, polimorfonükleer lökositlerin sitokin üretimi IFN- $\gamma$  uyarısıyla modüle edilebilmekte olup (106, 107), bu hücrelerin kendilerinin de IFN- $\gamma$  sentezleyebildiği bildirilmiştir (108). AAA'daki inflamatuvar yanıtın başlıca araçlarının nötrofiller olduğu ve atakların polimorfonükleer lökositlerden zengin seröz inflamasyonla karakterize olduğu bilinmektedir (34, 109). AAA patogenezinde IFN- $\gamma$ 'nın rolü üzerine çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen, bu

proinflatuvar sitokinin kemik mineral dansitesi üzerindeki etkisi yeterince aydınlatılamamıştır.

Aypar ve ark., AAA'da inflamatuvar yanıtın niteliğini değerlendirmek amacıyla IFN- $\gamma$  düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmaya, 34 AAA hastası; 18 asemptomatik, 8 atak döneminde ve 8 amiloidozlu birey ve sağlıklı kontrol ile MEFV mutasyonu açısından heterozigot kabul edilen 11 ebeveyn dahil edilmiştir. Çalışmada, AAA hastalarında atak dönemlerinde IFN- $\gamma$  düzeyleri ataksız dönemlere göre anlamlı şekilde artış göstermektedir. Sekonder amiloidozlu bireylerde de IFN- $\gamma$  üretiminin belirgin şekilde arttığı, ancak bu artışın geniş bireysel değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (110). Bu doğrultuda, çalışmamızda AAA hastalarında plazma IFN- $\gamma$  düzeylerinin kemik mineral dansitesi ile ilişkisi değerlendirildi. Ancak tüm çalışma popülasyonu göz önünde bulundurulduğunda, IFN- $\gamma$  düzeyleri ile L1-L4 ve femur boyun bölgelerine ait KMD Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda ise, AAA hastaları tedavilerine göre gruplar olarak sınıflandırılmış ve IFN- $\gamma$  düzeyleri bu alt gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca, akut atak dönemindeki hastalar, sekonder amiloidozlu bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. IFN-  $\gamma$ 'nın subklinik inflamasyon varlığı ve tedavi direnciyle ilişkisi daha izole bir şekilde değerlendirilmiştir. Ayrıca, komorbiditesi olmayan bir hasta grubuyla çalışılarak IFN- $\gamma$  düzeyleri sistemik hastalık yükünden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki tüm hastaların tedavi altında ve ataksız dönemde oluşu inflamasyon düzeylerini baskılamış ve bu durum IFN- $\gamma$  ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi etkilemiş olabilir.

Serum Amiloid A konsantrasyonları, inflamasyonun aktif olduğu atak dönemlerinde hızla yükselip remisyon dönemlerinde genellikle normale dönse de kolşisin tedavisi altında bazı hastalarda ataksız dönemlerde dahi yükseklik gösterebilmektedir. Bu durum, kronik serum Amiloid A artışının amiloidoz riskini tetikleyebileceğini işaret etmektedir ve serum Amiloid A'nın yalnız akut inflamasyonun takibi için değil, aynı zamanda uzun dönem komplikasyon riski değerlendirmesi için de değerli bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.(62) Berkun ve ark. retrospektif analizine göre, 204 AAA hastasında yapılan SAA ölçümleri, ataksız dönemde yaklaşık %33 hastada yüksek SAA düzeyleri saptanmıştır

(62). Çalışmamızda, inflamatuvar sürecin biyokimyasal bir göstergesi olarak SAA düzeyleri değerlendirilmiş ve kronik inflamasyonun kemik mineral dansitesi üzerindeki olası etkileri incelenmiştir. Tüm popülasyon değerlendirildiğinde, SAA düzeyleri ile L1–L4 ve femur boyun bölgelerine ait KMD Z skorları arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu bulgular, SAA'nın kemik metabolizması üzerindeki etkisinin doğrudan bir belirteç olarak sınırlı olabileceğini ve bu ilişkinin daha karmaşık patofizyolojik mekanizmalar çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki hastaların tamamının ataksız dönemde olması ve kolşisin ya da biyolojik ajanlara dayalı antiinflamatuvar tedavi alıyor olmaları, serum SAA düzeyleri ile kemik mineral dansitesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamasında etkili olmuş olabilir.

Miyamoto ve ark., 18–22 yaş aralığındaki 56 kadın sporcuda gerçekleştirdiği çalışmada, katılımcıların %23,2'si stres kırığı öyküsü taşımakta olduğu raporlanmıştır. Stres kırığı geçiren grupta, kırık öyküsü olmayanlara kıyasla laktat dehidrogenaz düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (111). Sun-Hyung Joo ve ark., premenopozal kadınlar ile 50 yaş altı erkeklerde DEXA ile ölçülen kemik mineral dansitesi Z skorlarına göre yaptıkları çalışmada, kemik mineral dansitesi yaş ve cinsiyete göre beklenenin altında olan grupta laktat dehidrogenaz düzeylerinin beklenti dahilindeki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (112). Çalışmamızda ise sporculuk durumu analiz edilmemiş olup, karma erişkin AAA popülasyonu üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Femur boyun ve L1–L4 bölgelerine ait Z skorları birlikte değerlendirilmiş ve Z skoru (–2) ve altında olan hastalarda laktat dehidrogenaz düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, laktat dehidrogenaz düzeyi Z skoru (–2) ve altında olma durumu için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. ROC analizi sonuçları değerlendirildiğinde; laktat dehidrogenaz için istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Laktat dehidrogenaz birçok faktörden etkilenebilen bir parametre olduğundan, çalışmamızda inflamasyon dışı diğer olası etkileyici faktörler ileri düzeyde analiz edilmemiştir. Bu nedenle, laktat dehidrogenazın kemik mineral dansitesi üzerine etkisinin daha kapsamlı bir biçimde araştırılabilmesi için ileri araştırmaların yapılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızda femur boyun ve L1–L4 bölgelerine ait Z skorları birlikte değerlendirilmiş ve Z skoru (–2) ve altında olan hastalarda INR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. ROC analizi sonuçları değerlendirildiğinde; INR için anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olduğu gösterilmiştir. INR için belirlenen eşik değer ile Z skoru (–2) ve altında olma durumunu saptamada %70 duyarlılık ve %68,6 özgüllük elde edilmiştir. Bu durumun nedeninin; INR düzeyinin inflamatuvar ve metabolik süreçlerde dinamik bir parametre olması ve çalışmamızdaki katılımcıların INR düzeylerinin normal aralıkta olması olduğunu düşünüyoruz. Mevcut durumun ayrıntılı ve net olarak açıklanabilmesi için farklı INR değerleri olan gönüllülerle yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki katılımcıların diğer laboratuvar değerleriyle, femur boyun ve L1-L4 KMD Z skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda, eşlik eden başka bir kemik hastalığı ya da bilinen risk faktörü bulunmayan bazı AAA'lı bireylerde, L1–L4 ve femur boynu bölgelerine ait KMD Z skorlarının (–1,0) ile (–1,9) ve ( $\leq -2,0$ ) aralıklarında olduğu saptanmıştır. Bu grup bireylerin ölçülen KMD değerinin aynı cins ve yaştan kontrollere göre beklenenin altında bulunmuştur. Her ne kadar çalışmamızda AAA ile kemik mineral dansite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da bu bulguları açıklayacak patofizyolojik mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde araştırılması, uzun süreli takipleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

## 5.1. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın kesitsel tasarımı nedeniyle elde edilen bulgular arasında nedensellik ilişkisi kurulamadı. Biyobelirteç düzeyleri yalnızca tek zamanlı olarak ölçülmüş olup ardışık ölçümler yapılamamıştır. Bu nedenle inflamatuvar belirteçlerin zaman içindeki değişimi göz önünde bulundurulamamıştır. Kemik mineral dansitesini etkileyebilecek faktörlerin zaman içerisindeki değişimleri izlenememiştir. Bu nedenle kemik mineral dansitesi üzerindeki olası etkilerin süresi ve zamanlaması yeterince değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda KMD Z skoru  $\leq -2$  olan hasta popülasyonunun çok saptanmamış olması, bu gruba yönelik alt grup analizlerini değerlendirmemizde kısıtlılık oluşturmaktadır. Ayrıca, alt gruplar arasında homojen bir yaş dağılımı sağlanamamış ve hastaların tanı yaşlarında gözlenen farklılıklar nedeniyle bu değişkene göre alt grup analizleri gerçekleştirilememiştir.

Çalışmadaki tüm hastalar tedavi altında olduğundan, kolşisin veya biyolojik ajan kullanımı inflamasyon düzeylerini baskılamış ve bu durum biyobelirteçlerle kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi etkilemiş olabilir. Dirençli hasta grubunda, hastaların tedaviye ne zaman yanıtızsız hale geldikleri, direnç gelişim zamanları ve takip sıklıkları net olarak belirlenememiştir; bu durum, hasta sınıflandırmasında subjektif değerlendirme ve yanılma olasılığını artırmaktadır.

Tanı yaşının ne kadar geciktiği kesin olarak belirlenemediği için hastaların hastalığa maruziyet süresi net bir şekilde değerlendirilememiştir. Çalışmamızda hastalık süresi, tanı yaşı baz alınarak hesaplanmıştır. Ancak bazı bireylerde tanının geç veya erken konulmuş olması, hastalığa maruz kalınan gerçek sürenin yanıltıcı şekilde değerlendirilmesine neden olabilir. Bu durum, çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak değerlendirilmektedir.

Ayrıca, egzersiz alışkanlıkları, beslenme durumu örneğin vejetaryen diyet ve vücut kitle indeksi gibi kemik sağlığını etkileyebilecek faktörler teknik şartlar nedeniyle değerlendirilmemiştir.

## 6. SONUÇLAR

Ailesel Akdeniz Ateşi olgularında L1-L4 ve femur boyun KMD Z skorları arasında doğrudan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Dirençli ve duyarlı hasta grupları arasında L1-L4 ve femur boyun KMD Z skorları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ailesel Akdeniz Ateşi olgularının bir kısmında, L1-L4 ve femur boyun bölgelerine ait KMD Z skorlarının beklenenin altında olduğu saptanmıştır.

Cinsiyete göre bölgesel farklılıklar saptanmıştır. L1-L4 KMD Z skoru (-1) ile (-1,9) arasında olan bireylerin oranı erkeklerde anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Femur boyun KMD Z skoru (-1) ile (-1,9) arasında olan bireylerin oranı kadınlarda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Serum İnterferon gama, FGF-23 ve SAA düzeyleri ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Laktat dehidrogenaz düzeyleri, Z skoru ( $\leq -2$ ) olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve çok değişkenli analizde bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(Si-2):1591-610.
2. Wang H-H. MEFV gene mutation spectrum in patients with familial mediterranean fever. Pediatrics & Neonatology. 2023;64(2):107-8.
3. Di Ciaula A, Stella A, Bonfrate L, Wang DQH, Portincasa P. Gut Microbiota between Environment and Genetic Background in Familial Mediterranean Fever (FMF). Genes. 2020;11(9).
4. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Marco Cascella declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing  
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
5. Sarı O TA, Aydoğan U. General Approach to Familial Mediterranean Fever in Primary Care. Askeri Tıp Fakültesi G, Hekimliği Anabilim Dalı A, Gastroenteroloji Bilim Dalı H, vd Sarı O ve ark Konuralp Tıp Dergisi. 2013;2013;5(2):75-80 75  
DERLEME
6. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2003;18(9):853-9.
7. Çobankara V BA. Familial Mediterranean Fever. Pamukkale Tıp Dergisi. 2011; 2011;4(2):86-98.
8. 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. International journal of molecular sciences. 2022;23(7).
9. Takahashi N, Suzuki E, Gejyo F. Reactive amyloidosis and familial Mediterranean fever (FMF). Internal medicine (Tokyo, Japan). 2002;41(5):329-30.
10. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. Rheumatology (Oxford, England). 2017;56(9):1597-606.
11. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. International journal of molecular sciences. 2023;24(11).
12. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always "fever": from clinical presentation to "treat to target". Italian journal of pediatrics. 2020;46(1):7.
13. Manna R, Rigante D. Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2019;11(1):e2019027.
14. Yildirim K, Karatay S, Cetinkaya R, Uzkeser H, Erdal A, Capoglu I, et al. Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever. Rheumatology international. 2010;30(3):305-8.

15. Berkdemir Siverekli N, Sahin O, Senel S, Hayta E, Kaptanoglu E, Elden H. Bone mineral density in familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2012;32(8):2453-7.
16. Oh E, Lee HY, Kim HJ, Park YJ, Seo JK, Park JS, et al. Serum amyloid A inhibits RANKL-induced osteoclast formation. *Experimental & molecular medicine*. 2015;47(11):e194.
17. Gomes AC, Sousa DM, Oliveira TC, Fonseca Ó, Pinto RJ, Silvério D, et al. Serum amyloid A proteins reduce bone mass during mycobacterial infections. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1168607.
18. Castro F, Cardoso AP, Gonçalves RM, Serre K, Oliveira MJ. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion. *Frontiers in immunology*. 2018;9:847.
19. Gao Y, Grassi F, Ryan MR, Terauchi M, Page K, Yang X, et al. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(1):122-32.
20. Tang M, Tian L, Luo G, Yu X. Interferon-Gamma-Mediated Osteoimmunology. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1508.
21. Torres PA, De Brauwere DP. Three feedback loops precisely regulating serum phosphate concentration. *Kidney international*. 2011;80(5):443-5.
22. Fitzpatrick EA, Han X, Xiao Z, Quarles LD. Role of Fibroblast Growth Factor-23 in Innate Immune Responses. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:320.
23. David V, Francis C, Babitt JL. Ironing out the cross talk between FGF23 and inflammation. *American journal of physiology Renal physiology*. 2017;312(1):F1-f8.
24. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
25. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104.
26. Orun E YF. FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND AMILOIDOSIS IN TURKISH MEDICINE. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*. 2003;2003;12 (1) 1-7.
27. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Journal of the American Medical Association*. 1948;136(4):239-44.
28. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. 1974;291(18):934-7.
29. Lee JH, Kim JH, Shim JO, Lee KC, Lee JW, Lee JH, et al. Familial Mediterranean fever presenting as fever of unknown origin in Korea. *Korean journal of pediatrics*. 2016;59(Suppl 1):S53-s6.
30. Sari O TA, Aydoğan Ü. General Approach to Familial Mediterranean Fever in Primary Care. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2013;2013;5(2):75-80.
31. Chaaban A, Salman Z, Karam L, Kobeissy PH, Ibrahim JN. Updates on the role of epigenetics in familial mediterranean fever (FMF). *Orphanet journal of rare diseases*. 2024;19(1):90.

32. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(26):9982-7.
33. 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. *Rheumatology international*. 2013;33(4):893-7.
34. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9103):659-64.
35. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Tecer D, Atas N, Bilici Salman R, et al. Chronic inflammation in adult familial Mediterranean fever patients: underlying causes and association with amyloidosis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2019;48(4):315-9.
36. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(6):1089-92.
37. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(3):263-9.
38. Gursoy DE, Gezer HH, Oz N, Ozer A, Kasman SA, Duruoğ MT. Clinical features, functional status, and quality of life in patients with late-onset familial Mediterranean fever. *Northern clinics of Istanbul*. 2023;10(4):451-7.
39. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996;26(3):612-27.
40. 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.
41. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
42. Tarantino G, Esposito S, Andreozzi L, Bracci B, D'Errico F, Rigante D. Lung Involvement in Children with Hereditary Autoinflammatory Disorders. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(12).
43. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*. 1974;53(6):453-62.
44. Erken E, Erken E. Cardiac disease in familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2018;38(1):51-8.
45. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1997;90(10):643-7.

46. Yenigun S, Ayla AY, Yuzbasioglu MB, Baspinar SN, Ergun S, Karabicek A, et al. Characteristics of arthritis in patients with familial Mediterranean fever. *Internal medicine journal*. 2024;54(11):1802-8.
47. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, et al. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis and rheumatism*. 1966;9(1):1-17.
48. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, Kedem R, Langevitz P, Ben-Zvi I, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(11):3221-6.
49. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *European journal of rheumatology*. 2014;1(1):21-33.
50. Hospach T, Blankenburg F, Heinkele A, von Kalle T, Uziel Y, Kallinich T, et al. Protracted febrile myalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever - systematic review and a case report. *Pediatric rheumatology online journal*. 2024;22(1):85.
51. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clinical rheumatology*. 2015;34(9):1503-11.
52. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Frontiers in immunology*. 2019;10:763.
53. van G, II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(6):2015-21.
54. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):644-51.
55. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis--phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *Journal of nephrology*. 2003;16(3):431-4.
56. Kiliçturgay S, Haberal M. Transplantation for renal amyloidosis. *Renal failure*. 1993;15(5):629-33.
57. Erdem E, Karatas A, Kaya C, Dilek M, Yakupoglu YK, Arik N, et al. Renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2012;31(8):1183-6.
58. Schwarz C, Georgin-Lavialle S, Lombardi Y, Marion O, Jambon F, Legendre C, et al. Kidney Transplantation in Patients With AA Amyloidosis: Outcomes in a French Multicenter Cohort. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2024;83(3):329-39.
59. Yilmaz R, Ozer S. A rare presentation of familial mediterranean Fever; acute scrotum and hydrocele amyloidosis. *Iranian journal of pediatrics*. 2010;20(3):367-9.
60. PO. K. Clinical Rheumatology A rare cause of hypersplenism ; splenic amyloidosis induced by familial mediterranean fever. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2019;14(June):264–6.

61. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):916-9.
62. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent? *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;36(5):316-21.
63. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(5):523-9.
64. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbané A. [Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment]. *Sante (Montrouge, France)*. 2004;14(4):261-6.
65. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26(6):489-96.
66. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(6):746-50.
67. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(suppl\_1):i4-i11.
68. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):224.
69. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2010;48(5):407-14.
70. Satiş H, Armağan B, Bodakçi E, Ataş N, Sari A, Yaşar Bilge N, et al. Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(5):1337-43.
71. Babaoglu H, Atas N, Varan O, Satis H, Bilici Salman R, Guler A, et al. Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2020;49(2):154-8.
72. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Frontiers in immunology*. 2020;11:971.
73. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):533-41.
74. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;277(2):494-8.
75. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annual review of medicine*. 2010;61:91-104.

76. Razzaque MS, St-Arnaud R, Taguchi T, Lanske B. FGF-23, vitamin D and calcification: the unholy triad. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(10):2032-5.
77. David V, Dai B, Martin A, Huang J, Han X, Quarles LD. Calcium regulates FGF-23 expression in bone. *Endocrinology*. 2013;154(12):4469-82.
78. Ijzermans JN, Marquet RL. Interferon-gamma: a review. *Immunobiology*. 1989;179(4-5):456-73.
79. De Benedetti F, Prencipe G, Bracaglia C, Marasco E, Grom AA. Targeting interferon- $\gamma$  in hyperinflammation: opportunities and challenges. *Nature reviews Rheumatology*. 2021;17(11):678-91.
80. Gemici Karaaslan B, Rosain J, Bustamante J, Kiykım A. Interferon Gamma in Sickness Predisposing to Mycobacterial Infectious Diseases. *Balkan medical journal*. 2024;41(5):326-32.
81. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2012;41(3):475-86.
82. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2 Suppl):S3-11.
83. Karaguzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2010;11(4):237-51.
84. Conradie M, de Villiers T. Premenopausal osteoporosis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2022;25(1):73-80.
85. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1994;4(6):368-81.
86. Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(7):1675-80.
87. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(23).
88. Chandrashekara S. Osteoporosis in Rheumatology. *Indian journal of orthopaedics*. 2023;57(Suppl 1):176-80.
89. Suyani E, Ozturk MA, Deger SM, Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu S. Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study. *Clinical rheumatology*. 2008;27(9):1171-5.
90. Patt YS, Ben-Shabat N, Fisher L, Sharif K, Arow M, Lassman S, et al. Increased risk of osteoporosis and femoral neck fractures in patients with familial Mediterranean fever-a large retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023.
91. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000;408(6812):535-6.

92. Erdogan M, Ugurlu S, Ozdogan H, Seyahi E. Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 121(6):119-24.
93. Karaaslan Y, Dogan İ, Omma A, Sandikci SC. How long is the diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF) delayed in a region where FMF is common in Turkey? *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(1):P82.
94. Öztürk K, Coşkun T, Bağlan E, Sönmez HE, Yener GO, Çakmak F, et al. Real-Life Data From the Largest Pediatric Familial Mediterranean Fever Cohort. *Frontiers in pediatrics*. 2021;9:805919.
95. Arslanoglu Aydin E, Bağlan E, Bağrul İ, Emine Nur SY, Kocamaz NG, Semanur O. Characteristics of Siblings with Familial Mediterranean Fever: A Single-Center Experience. *Turkish archives of pediatrics*. 2025;60(1):57-62.
96. Yuksel S, Samli H, Colbay M, Dundar U, Acarturk G, Demir S, et al. Increased serum osteoprotegerin levels associated with decreased bone mineral density in familial Mediterranean fever. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2009;217(4):321-7.
97. Duzova A, Ozaltin F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2004;23(3):230-4.
98. Aydın T, Taspınar O, Akbal Y, Peru C, Guler M, Uysal O, et al. Serum bone markers levels and bone mineral density in familial mediterranean Fever. *Journal of physical therapy science*. 2014;26(9):1459-63.
99. Salah S, El-Masry SA, Sheba HF, El-Banna RA, Saad W. Bone Mineral Density in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever. *Iranian journal of medical sciences*. 2016;41(1):2-8.
100. Bittner-Frank M, Reisinger AG, Andriotis OG, Pahr DH, Thurner PJ. Cortical and trabecular mechanical properties in the femoral neck vary differently with changes in bone mineral density. *JBMR plus*. 2024;8(6):ziae049.
101. Manske SL, Liu-Ambrose T, Cooper DM, Kontulainen S, Guy P, Forster BB, et al. Cortical and trabecular bone in the femoral neck both contribute to proximal femur failure load prediction. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(3):445-53.
102. Wesseling-Perry K. FGF-23 in bone biology. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(4):603-8.
103. Sato H, Kazama JJ, Murasawa A, Otani H, Abe A, Ito S, et al. Serum Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2016;55(2):121-6.
104. Kowanko IC, Ferrante A. Stimulation of neutrophil respiratory burst and lysosomal enzyme release by human interferon-gamma. *Immunology*. 1987;62(1):149-51.

105. Berton G, Zeni L, Cassatella MA, Rossi F. Gamma interferon is able to enhance the oxidative metabolism of human neutrophils. *Biochemical and biophysical research communications*. 1986;138(3):1276-82.
106. Meda L, Gasperini S, Ceska M, Cassatella MA. Modulation of proinflammatory cytokine release from human polymorphonuclear leukocytes by gamma interferon. *Cellular immunology*. 1994;157(2):448-61.
107. Kasama T, Strieter RM, Lukacs NW, Lincoln PM, Burdick MD, Kunkel SL. Interferon gamma modulates the expression of neutrophil-derived chemokines. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 1995;43(1):58-67.
108. Yeaman GR, Collins JE, Currie JK, Guyre PM, Wira CR, Fanger MW. IFN-gamma is produced by polymorphonuclear neutrophils in human uterine endometrium and by cultured peripheral blood polymorphonuclear neutrophils. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1998;160(10):5145-53.
109. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *The American journal of the medical sciences*. 1981;281(1):15-8.
110. Aypar E, Ozen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 polarization in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(9):2011-3.
111. Miyamoto T, Oguma Y, Sato Y, Kobayashi T, Ito E, Tani M, et al. Elevated Creatine Kinase and Lactic Acid Dehydrogenase and Decreased Osteocalcin and Uncarboxylated Osteocalcin are Associated with Bone Stress Injuries in Young Female Athletes. *Scientific reports*. 2018;8(1):18019.
112. Joo SH, Kim MT, Cho JH, Lee HK, Ahn JO. Blood levels related to the Z-score of bone mineral density in young males and females. *Journal of physical therapy science*. 2015;27(4):1117-20.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Aylin UĞUR CENGİZ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türk

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dil: İngilizce

### II- Eğitimi

Ankara Kalaba Anadolu Lisesi (2009-2013)

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (2014-2021)

### III- Ünvanları

Pratisyen Doktor (10.2019-06.2021)

Asistan Doktor (07.2021-)

### IV- Mesleki Deneyimi

Pratisyen Doktor, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, 10.2019-06.2021

İç Hastalıkları Asistanı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, 07.2021-

### VIII- Diğer Bilgiler

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nefroloji Günleri, 2023

TİHUD Diyabet Asistan Çalıştayı, Kasım 2024

1.Ankara Şehir İç Hastalıkları Asistan Akademisi 2025

## 9. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 NOLU  
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU  
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 2-24 - 264

264 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)' nde Kemik Mineral Bozukluğu İle İlişkili Risk Faktörleri: Kronik İnflamasyon, Fibroblast Büyüme Faktörü-23(FGF-23) ? " konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

10/07/2024

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

## 2 NOLU

## TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                 |                                                   |                                    |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)'nde Kemik Mineral Bozukluğu İle İlişkili Risk Faktörleri: Kronik İnflamasyon, Fibroblast Büyüme Faktörü-23(FGF-23)? |                                                   |                                    |                                          |
| ETİK KURULUN ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)                                          |                                                   |                                    |                                          |
| AÇIK ADRESİ:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara                                                                     |                                                   |                                    |                                          |
| TELEFON                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0312 552 66 00                                                                                                                                  |                                                   |                                    |                                          |
| FAKS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0312 552 99 82                                                                                                                                  |                                                   |                                    |                                          |
| SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Doç. Dr. İhsan ATEŞ                                                                                                                             |                                                   |                                    |                                          |
| SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | İç Hastalıkları                                                                                                                                 |                                                   |                                    |                                          |
| SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi                                                                                                                  |                                                   |                                    |                                          |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RETROSPEKTİF<br><input type="checkbox"/>                                                                                                        | PROSPEKTİF<br><input checked="" type="checkbox"/> | ANKET<br><input type="checkbox"/>  | DİĞER<br><input type="checkbox"/>        |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>                                                                                               | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/>          | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/> |
| DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dr. Aylin Uğur CENGİZ'e ait Tez çalışması                                                                                                       |                                                   |                                    |                                          |
| Karar No: TABED 2/ 264 /2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tarih: 10/07/2024                                                                                                                               |                                                   |                                    |                                          |
| <b>KARAR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                 |                                                   |                                    |                                          |
| Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                 |                                                   |                                    |                                          |

**2 NOLU**  
**TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU**

|                              |                                                                                                                                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b> | Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)'nde Kemik Mineral Bozukluğu ile ilişkili Risk Faktörleri: Kronik İnflamasyon, Fibroblast Büyüme Faktörü-23(FGF-23)? |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| <b>TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)</b> |                               |                                |                                |                                                                  |                                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>                                  |                               |                                | <b>Prof. Dr. Hatice SELÇUK</b> |                                                                  |                                                                             |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                       | Uzmanlık Alanı                | Kurumu                         | Cinsiyet                       | Araştırma ile ilişki                                             | Katılım *                                                                   | İmza |
| Prof. Dr. Hatice SELÇUK                                                 | Kardiyoloji                   | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | K                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Erdi ÇETİNKAYA                                                | Genel Cerrahi                 | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | E                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>                       |      |
| Prof. Dr. Deniz SÖZMEN CİLİZ                                            | Radyoloji                     | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | K                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>                       |      |
| Doç. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ                                          | Aile Hekimliği                | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | K                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Ferhat İÇME                                                    | Acil Tıp                      | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | E                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Atakan TANAÇAN                                                 | Kadın Doğum (Perinatoloji)    | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | E                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Metin YİĞİT                                                    | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | E                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Cihangir DOĞU                                                  | Yoğun Bakım                   | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | E                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER                                             | İç Hastalıkları               | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | E                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>                       |      |
| Doç. Dr. Damla ERGİNTÜRK ACAR                                           | Göz Hastalıkları              | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | K                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Dr. Öğretim Üyesi Elif AKÇAY                                            | Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı    | Ankara Bilkent Şehir Hastanesi | K                              | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |

## EK-2: AKADEMİK KURUL ONAYI

Cvrak 1 arın ve Sayısı: 31.01.2025-443701



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-443701  
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme  
Akademik Kurulu Kararları

### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 31.01.2025 tarihinde saat 10:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 5 (beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.  
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Dekan

Dağıtım:  
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BS56C02RHL\* Pin Kodu : 88462  
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618  
Etilik/Keçiören/ANKARA  
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90  
Web: http://sbu.edu.tr  
Kop Adresi: sbu@hs01.kep.tr

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

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



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

|   | ADI SOYADI                   | GÖREVLİ OLDUĞU SUAM     | TEZ KONUSU                                                                                                                                                                                           | SONUÇ         |
|---|------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1 | Dr. Ayça Nur DALKIRAN BAYDAR | Ankara Şehir SUAM       | Böbrek nakil alıcılarında CMK ve BKV viremi insidansı, risk faktörleri ve greft sağ kalımına etkileri                                                                                                | Kabul edildi. |
| 2 | Dr. Melike HALLEMOĞLU TOPÇU  | Ankara Şehir SUAM       | Staphylococcus aureus bakteriyemisi tespit edilen hastaların güncel literatür önerilerine uygun değerlendirilmesinin hasta klinik sonuçlarına etkisi ve merkezimizdeki uyum oranlarının incelenmesi. | Kabul edildi. |
| 3 | Dr. Ömer Faruk ÇETİN         | Ankara Şehir SUAM       | Akut kolanjit hastaları ve kontrol grubunda TOKYO kriterlerine göre $\alpha$ 2 düzeyinin incelenmesi                                                                                                 | Kabul edildi. |
| 4 | Dr. Aylin UĞUR CENGİZ        | Ankara Şehir SUAM       | Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA)'nda Kemik Mineral Bozukluğu ile ilişkili Risk Faktörleri : Kronik İnflamasyon,Fibroblast Büyüme Faktörü-23(FGF-23)?                                                       | Kabul edildi. |
| 5 | Dr. Meliha Başra ÖZERCAN     | GİT- İç Hst AD.Bşk.lığı | Sitüasyon hastalarında hastalık aktivasyonu ve tutulum özellikleri ile SAM alanı içeren protein 1 ve Granzim B düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması                                          | Kabul edildi. |

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

### **EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**

#### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU**

Sizi Dr. Aylin Uğur Cengiz tarafından yürütülen ‘Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)’nde Kemik Mineral Bozukluğu ile İlişkili Risk Faktörleri: Kronik İnflamasyon, Fibroblast Büyüme Faktörü-23(FGF-23)?’ başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Araştırmada sizin dosyanız incelenecek ve verileriniz elde edilecektir. Sizden hastanede bulunan sistem ve dosyanızdaki bilgilere ulaşım izni istenmektedir. Araştırmada herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile hastanemizde takip edilen hastaların dosyaları incelenerek veriler elde edilecektir. Bu işlem size herhangi bir rahatsızlık getirmeyecektir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatle okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, Çalışmaya Katılma Onayı Formu’nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

Bu çalışma bir araştırmadır. Bu çalışmada Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında genç yaşlarda kemik mineral yoğunluğu kaybı, osteopeni, osteoporoz gelişimi ve kırık riskinin arttığını incelemek, kemik mineral dansitometri ölçümü ve FGF-23, Interferon-gamma, Serum Amiloid A olmak üzere biyokimyasal testleri kullanarak değerlendirmek, osteoporoz, osteopeni ve kırık oluşma risklerini önceden tahmin ederek gelişebilecek komplikasyonları engellemek, erken taramaları planlamayı amaçladık.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı için tanı ve takipte rutin kontrollerde bakılan tetkikler olan biyokimyasal testler ve anamnez bilgileriniz olan, demografik özellikler (yaş, cinsiyet vb.), Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA) genetik mutasyon analizleri, tanı yılı ve tanı alınan yaş bilgileri, aile öyküsü, akraba evliliği öyküsü, AAA atak sırasında karın ağrısı, göğüs ağrısı, erizipel benzeri döküntü, eklem ağrısı vb. öyküleri, Ailesel Akdeniz Ateşi için güncel alınan tedavi, apendektomi öyküsü, varolan tıbbi ek komorbid hastalıklar, amiloidoz gelişmesi, kronik böbrek hastalığı öyküsü, eritrosit sedimentasyon hızı düzeyi, C-Reaktif Protein (CRP), spot idrar total protein, mikroalbumin ve kreatin düzeyi, hemogram değerleri, parametreleri

incelenmesi planlanmıştır. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı için inflamasyon, tedavi, takip aşamasında kullanılan Serum amiloid A proteini (SAA) ve ayrıca inflamasyon belirtici olarak IFN-GAMA düzeyi, osteoporoz yolağında yer alan FGF-23 kan düzeylerine bakılması planlanmıştır. Bu belirtilen testler sizlerden biyokimyasal ölçümler yapılması için kan alınarak yapılması planlanmıştır. Ayrıca osteoporoz, osteopeni ve kırık oluşma risklerini taramak amacıyla Kemik Mineral Dansitometri ölçümü yapılması planlanmıştır. Kemik dansitometresi, kemik yoğunluğu kaybını değerlendirmek ve kemik mineral kaybını ölçmek amacıyla uygulanan bir tarama testidir. Osteoporozun yani kemik erimesinin kesin olarak saptanabilmesi için DEXA adı verilen ve X ışınlarının daha da kuvvetlendirilmiş bir formu kullanılan cihazla yapılmaktadır. DEXA doğruluğu kanıtlanmış bir yöntem olmakla birlikte, uygulaması esnasında da herhangi bir ağrı acı hissedilmemektedir. Osteoporoz, kemiklerin daha ince ve kırılabilir hale gelmesine neden olan ve derece derece kalsiyum kaybıyla meydana gelen bir hastalıktır. DEXA aynı zamanda kemiklerin kırılma riskini de ortaya koymaktadır. Çalışmamızda bölgesel olarak lomber (bel) bölgeye yönelik kemik mineral dansitometri ölçümü yapılması planlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilecektir.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 80 kişidir. Araştırmanın devam etmesi için öngörülen süre yaklaşık 12 aydır.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Çalışmadan ayrılmak istediğiniz zaman herhangi bir yaptırım yada cezaya maruz kalmayacaksınız.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde, zamanında bilgilendirileceksiniz

Bu araştırmadan elde edilen verilerle ve sonuçlarla Ailesel Akdeniz Ateşi tanımlı hastaların erken yaşlarda osteoporoz, osteopeni ve kırık oluşma risklerini önceden tahmin ederek gelişebilecek komplikasyonları engellemeyi, erken taramaları planlama açısından faydalı olabileceğini öngörmekteyiz.

Bu çalışmada sizden veya sosyal güvenlik kurumundan hiçbir ücret TALEP EDİLMEYECEKTİR.

Sizin taranan verileriniz başka bir çalışmada ve başka amaçlarla kullanılmayacaktır. Çalışma için gerekli olan verileriniz kullanılacaktır. Diğer verileriniz kullanılmayacaktır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar; ulusal ve uluslararası bilimsel toplantılarda ve dergilerde kullanılacaktır.

Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz **gizli tutulacaktır**; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilecektir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla, söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Katılımcının :**

Adı-Soyadı:

İmzası: İletişim Bilgileri: e-posta:

Telefon:

☐ kabul ediyorum ☐ kabul etmiyorum (lütfen uygun seçeneği işaretleyiniz)

Tarih:

**Araştırmacının**

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih