

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

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA
AKDENİZ DİYETİNİN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ

Dr. Hande ILGAZ TÜZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR
EYLÜL 2023

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

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA
AKDENİZ DİYETİNİN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ

Dr. Hande ILGAZ TÜZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Balahan MAKAY

İZMİR
EYLÜL 2023

TEŞEKKÜR

Bizlere bilimin ışığında aydınlık bir ülke sağlayan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve yol arkadaşlarına,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Balahan MAKAY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu tezin hazırlık aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli Uzm. Dr. Tuncay AYDIN'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Tüm asistanlık sürecimi omuz omuza geçirdiğim ikinci kız kardeşim Dr. Pınar PRENCUVA'ya,

Bana ayaklarımın üstünde durmayı öğreten ve hep yanımda olan canım annem Hanife ILGAZ'a

Beni Atatürk ilkeleriyle bilimin ışığında yetiştiren, en büyük destekçim canım babam Tuncay ILGAZ'a

Hayattaki ilk günümünden beri yanımda olan can kardeşim, ikiz eşim Sena ILGAZ'a

Beni gururla izlediğine inandığım canım dedem Ahmet ILGAZ'a

En büyük şansım, yol arkadaşım canım eşim Ahmet Salih TÜZEN'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	İV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	İX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Genetik.....	3
2.1.4 Patogenez.....	5
2.1.5 Klinik Bulgular	6
2.1.6 Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.7 Tanı	12
2.1.8 Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Şiddet Skorlaması.....	15
2.1.9 Ayırıcı Tanı	19
2.1.10 Amiloidoz.....	21
2.1.11 Tedavi.....	22
2.2 AKDENİZ DİYETİ.....	25
2.2.1 Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi (KIDMED).....	26
2.2.2 Beslenme Davranış Ölçeği.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	28
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	28
3.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	28
3.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	28
3.4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	28
3.4.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	29
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI	29
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1 DEMOGRAFİK VERİLER VE SEMPTOMLAR.....	31
4.2 BESLENME DAVRANIŞ ÖLÇEĞİ İLE İLGİLİ BULGULAR	33
4.3 AKDENİZ DİYETİ KALİTE İNDEKSİ (KIDMED) İLE İLGİLİ BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	41
5.1. ÇALIŞMAMIZIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE KISITLILIKLARI	45
6.SONUÇ	47
7.KAYNAKLAR	48
8. EKLER	67
EK-1. ETİK KURUL İZİN FORMU	67
EK-2. OLGU VERİ KAYIT FORMU	69
EK-3. AKDENİZ DİYET KALİTESİ İNDEKSİ (KIDMED).....	71



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Tablo 2. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Kriterler

Tablo 3. Yalçinkaya Tanı Kriterleri

Tablo 4. Pras Hastalık Şiddet Skorlama Sistemi

Tablo 5. Mor ve Ark. Tarafından Belirlenen Hastalık Şiddet Skorlaması

Tablo 6. Ailesel Akdeniz Ateşi İçin Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF)

Tablo 7. KIDMED'e göre demografik veriler ve semptomlar

Tablo 8. Beslenme davranış ölçeğine göre demografik veriler ve semptomlar

Tablo 9. Beslenme davranış ölçeğine göre klinik veriler

Tablo 10. Beslenme davranış grubu- Ailesel Akdeniz ateşi ciddiyet skoru

Tablo 11. KIDMED grubuna göre klinik veriler

Tablo 12. KIDMED Puanı A- Ailesel Akdeniz ateşi ciddiyet skoru

Tablo 13. KIDMED Puanı B- Ailesel Akdeniz ateşi ciddiyet skoru

Tablo 14. AAA ciddiyet skoru-M694V homozigot mutasyon arası ilişki

Tablo 15. Kolşisin direnci-M694V homozigot mutasyon arası ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tekrarlayan Ateş Ayırıcı Tanı Şeması



KISALTMALAR

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

ANA: Anti- Nükleer Antikor

ASC: Apoptosis-Associated Speck Like Protein with a CARD (Apopitozla ilişkili nokta benzeri protein içeren bir kaspaz biriktirici alan)

BDÖ: Beslenme Davranış Ölçeği

CINCA: Kronik İnfanıl Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Hastalık

CRP: C-Reaktif Protein

CATCH: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (Çocuk ve Ergenler için Kardiyovasküler Sağlık Çalışması)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi)

DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

ELE: Erizipel Benzeri Eritem

ELP: Egzersizle İndüklenen Bacak Ağrısı

EMG: Elektromyelografi

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology (Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı)

FCAS: Ailevi Soğuk Otoinflatuar Sendrom

HIDS: Hiperimmünoglobulin D Sendromu

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

IFN-gama: İnterferon gama

IL: İnterlökün

ISSF: Ailesel Akdeniz Ateşi İçin Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

JİA: Jüvenil İdiyopatik Artrit

KIDMED: Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KOP: Kriptojenik Organize Pnömoniye

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MEFV: Mediterranean Fever

MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Hacmi)

MWS: Muckle–Wells Sendromu

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen Fosfat

NETs: Neutrophil Extracellular Traps (Nötrofil Hücre Dışı Tuzakları)

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

NLRC4: NLR family CARD domain containing 4 protein

NLRP3: NOD-like receptor family, pyrin domain containing protein 3

NSAID: Nonsteroidal Anti-inflamatuar İlaç

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PAN: Poliarteritis Nodosa

PFAPA: Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu

PFMS: Uzamış Febril Miyalji Sendromu

PLR: Trombosit Lenfosit Oranı

PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi

RA: Romatoid Artrit

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

SAA: Serum Amiloid-A

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

SNP: Single Nücleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmleri)

SpA: Spondiloartrit

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- alfa

TRAPS: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VUS: Variant of Uncertain Significance (Önemi Belirsiz Varyant)

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize otoinflamatuvar hastalıktır. Ataklar sırasında inflamatuvar belirteçler artar ve ataklar arasında subklinik inflamasyon devam edebilir. AAA hastalarında kronik/subklinik inflamasyon hayatı tehdit edici komplikasyon olan amiloidozun temel nedenidir. Akdeniz diyeti ise inflamasyon modülasyonu ile ilgili moleküler parametreleri değiştirerek anti-inflamatuvar etki gösterip inflamatuvar hastalıklar üzerine olumlu etki gösterir. Bu çalışmadaki amacımız, AAA ile takip edilen çocuklarda Akdeniz diyetinin atak sıklığı ve hastalık seyrine etkisini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda Mart 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran 7-18 yaş arası AAA tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara poliklinik vizitlerinde beslenme anketleri uygulanmıştır. 95 hasta taranmıştır, bunların 91'i analize dahil edilmiştir. Araştırmada elde edilen veriler SPSS 24.0 versiyon programı ile analiz edilmiştir. Çalışmamızda yer alan tüm testlerde anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ şartı arandı.

Bulgular: Beslenme davranış ölçeğine göre beslenme davranışı kötü ve iyi olan grup arasında vücut kitle indeksi ve egzersizle indüklenen bacak ağrısı sıklığı açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.016$, $p = 0.036$). Akdeniz diyet kalitesi indeksine göre çok düşük kalitede beslenen gruptaki lökosit sayısı, optimal kalitede beslenen gruptakinden anlamlı yüksektir ($p = 0.043$). AAA ciddiyet skoru açısından yüksek puan alan hastalarda M694V homozigot mutasyon sıklığı düşük puan alanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$).

Sonuç: Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında ataklara yol açabilecek ve hastalık seyrini etkileyebilecek pek çok epigenetik ve çevresel faktör rol oynar. Bu nedenle muhtemel risk faktörleri belirlenip, ataklar ile oluşabilecek komplikasyonlar uygun diyet alışkanlıkları ile en aza indirilmeye çalışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi, Akdeniz diyeti

ABSTRACT

Aim: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by recurrent febrile and serositis attacks. Inflammatory markers increase during attacks, and subclinical inflammation can persist between attacks. Chronic/subclinical inflammation in FMF patients constitutes the primary cause of the life-threatening complication amyloidosis. The Mediterranean diet modulates molecular parameters related to inflammation, exhibiting an anti-inflammatory effect that positively impacts inflammatory diseases. The aim of this study is to investigate the effect of the Mediterranean diet on the frequency of attacks and disease course in children with FMF.

Patients and Methods: Children aged 7-18 years diagnosed with FMF who presented to the Department of Pediatric Rheumatology, Dokuz Eylül University of Medicine, between March 2022 and February 2023, were included in the study. Nutritional questionnaires were administered to patients during outpatient visits. 95 patients were screened, of which 91 were included in the analysis. The data obtained in the study were analyzed using SPSS version 24.0. A significance level of $p < 0.05$ was sought in all tests performed.

Results: According to the nutritional behavior scale, there was a significant difference between the group with poor and good nutritional behavior in terms of body mass index and exercise-induced leg pain frequency ($p=0.016$, $p=0.036$). The leukocyte count in the group with very low-quality Mediterranean diet was significantly higher compared to the group with optimal diet quality ($p=0.043$). In terms of FMF severity score, patients with higher scores had a significantly higher frequency of M694V homozygous mutation compared to those with lower scores ($p < 0.001$).

Conclusion: In familial Mediterranean fever, numerous epigenetic and environmental factors play a role in triggering attacks and influencing disease course. Therefore, potential risk factors should be identified, and complications that may arise from attacks should be minimized through appropriate dietary habits.

Keywords: Familial Mediterranean fever, Mediterranean diet



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), kendi kendini sınırlayan; tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize en sık görülen kalıtsal otoinflamatuvar hastalıktır (1). MEditerranean FeVer (MEFV) geni, 1997'de iki farklı konsorsiyum tarafından AAA'nın nedeni olarak tanımlandı (2). Bu gen pirin adlı proteini kodlar ve MEFV genindeki mutasyon sonucunda oluşan mutant pirin, sırayla kaspaz-1 ve IL-1 β aracılı bir inflamatuvar yanıt oluşturur (3). Bu inflamatuvar süreçle ateş atakları, serozit (peritonit, plevrit, perikardit,), artrit ve eritem benzeri erizipel belirtileri görülür (4).

Ateş ve peritonit; tüm yaş ve etnik gruplar içinde hastaların %90'ından fazlasında bildirilen belirtiler olarak en yaygın görülen semptomlardır (5). Ataklar sırasında C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamatuvar belirteçlerin de arttığı gözlenmektedir ve ataklar arasında süregelen bir subklinik inflamasyonun olabileceği gösterilmiştir (6). AAA tanılı hastalarda kronik inflamasyonun hayatı tehdit edici komplikasyon olan AA tip amiloidozun temel nedeni olduğu bilinmektedir.

Akdeniz diyeti alışkanlığı olan yetişkinlerde yüksek adiponektin seviyeleri ve daha düşük leptin, tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve CRP seviyeleri bulunarak inflamatuvar belirteçlerin diyet ile ilişkisi ortaya konuldu. Ayrıca Akdeniz diyeti alışkanlığı zayıf olanlarda inflamasyonun tetiklediği bilinen metabolik sendrom ve bileşenleri daha yüksek oranda görülmektedir. Akdeniz diyeti metilasyon profili ve beyaz kan hücrelerinde mikroRNA'ların ekspresyonu gibi inflamasyon modülasyonu ile ilgili olan moleküler parametreleri değiştirir (7). Yani diyet ve inflamasyon ilişkisine bakıldığında Akdeniz diyeti epigenetik mekanizmalar aracılığıyla anti-inflamatuvar etki gösterip otoinflamatuvar hastalıklar üzerine yararlı etki göstermektedir (8). Hipokalorik (doymamış yağ asidinden zengin) diyetin sistemik lupus eritamatozus (SLE) hastalarında hastalık aktivitesi ile pozitif ilişkili olduğu, ayrıca genel klinik durum üzerinde

de olumlu bir etkisi olduğu gösterildi (9). Postprandiyal lipemi ve glisemi ile bazı inflamatuvar belirteçlerin (interlökin-6, TNF- α vb) plazma konsantrasyonu artmaktadır (10). Ayrıca yüksek tuz alımı dentritik hücrelerde NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla süperoksit üretimini artırır ve inflamasyonu tetikler (11).

Ailesel Akdeniz ateşi ile diyet ilişkisine bakıldığında ise erişkin AAA hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %10'unda yüksek gıda alımının atakları tetikleyici predispozan faktör olduğu bildirilmiştir (12). Bir diğer çalışmada ise daha az tuzlu veya daha az yağlı yemekleri tercih eden AAA hastalarında kolşisine tam yanıtın yüksek olduğu, atak sıklığı ve inflamatuvar belirteç düzeylerinin ise benzer olduğunu gösterildi (13).

Akdeniz diyetine benzer beslenmenin inflamasyon üzerine olumlu etkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca diyetin inflamatuvar hastalıklarda da etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat konu ile ilgili pediatrik yaş grubunda çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu çalışmamızdaki amacımız, AAA tanılı çocuk yaş grubunda “Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi (KIDMED)” ve “Beslenme Davranış Ölçeği” değerlendirilmeleri, son yıllardaki atak sayısı, AAA ciddiyet skoru, ataklar arası artralji/miyalji, atak semptomları ve hemoglobin, lökosit, nötrofil/lenfosit oranı, platelet sayısı yanı sıra MPV, CRP, SAA düzeylerinin değerlendirilip Akdeniz diyetinin atak sıklığına ve hastalık seyrine etkisi olup olmadığını araştırmaktır. Elde edilecek mevcut veriler ışığında riskler belirlenip, AAA hastalarında ataklar ile oluşabilecek komplikasyonların uygun diyet alışkanlıkları ile en aza indirilebileceği önerilebilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize kalıtsal, otoinflamatuvar bir hastalıktır (14). Hastalık, kontrolsüz interlökin-1 üretimi yoluyla abartılı bir inflamatuvar yanıtı neden olan pirini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (15). AAA, Akdeniz'de ve dünyanın başka yerlerinde tanımlanmış olmasına rağmen, belirli etnik gruplarda (Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi) çok daha yaygındır (16). Akdeniz coğrafyası ve etrafında daha sık görülse de günümüzde kıtalar arası ulaşımın yaygınlaşması nedeniyle dünya çapında önem taşımaktadır (17).

2.1.2 Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi tanımlanmış tüm kalıtsal periyodik ateş sendromlarının en eskisi ve en sık görülenidir (3). Akdeniz havzası kökenli popülasyonlar AAA için en yüksek riski taşır, ancak dünyanın birçok yerinde giderek daha fazla tanınmaktadır (3). Türkiye 1:400 ile 1:1000 arasında değişen bir prevalans ile dünya çapında en fazla AAA hastasına sahip ülke olarak kabul edilmektedir (18). Ermenistan'da yaklaşık 1:500 prevalansı vardır ve 3 milyon nüfusu ile toplam hasta sayısının 6000 olduğu tahmin edilmektedir (19). Orta Doğu'daki Lübnan ve Ürdün gibi ülkelerde hatırı sayılır sayıda AAA hastası vardır, ancak kesin sayıları bilinmemektedir (20). AAA; Cezayirlileri, Faslıları ve Tunusluları etkileyen Mağrip'teki periyodik ateşin önde gelen nedenidir. Taşıyıcılık sıklığı ise Aşkenazi olmayan Yahudilerde 1:5, Araplarda 1:16, Türklerde 1:5 ve Ermenilerde 1:7'dir (21,22).

2.1.3 Genetik

Ailesel Akdeniz ateşi, MEFV genindeki varyantlarla ilişkili monogenik otoinflamatuvar tekrarlayan ateş sendromlarının prototipidir (23). MEFV geninin ilk keşfedildiği 1997 yılından beri 385'ten fazla MEFV varyantı rapor edilmiştir (24,25). MEFV geninde tanımlanan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), patojenik,

muhtemel patojenik, önemi bilinmeyen varyantlar (VUS) ve muhtemel iyi huylu varyantlar olarak kategorize edilir (26). Varyantların sınıflandırılmasının zamanla değişebileceği akılda tutulmalıdır. İşlevleri ve nedensellikleri hakkında artan veriler onları iyi huylu veya (muhtemel) patojenik varyant grupları altına yerleştirebileceğinden, bu durum özellikle VUS için geçerlidir.

Ailesel Akdeniz ateşi için bir dizi tanı kriteri mevcuttur; ancak 2019'da Eurofever, genetik sonucun varlığını da içeren bir sınıflandırma kriteri önerdi. Bu kriterlere göre, MEFV genotipi doğrulayıcı değilse, bir hastada dört klinik özellikten ikisi (1-3 günlük ateşli epizot süresi, artrit, göğüs ağrısı ve karın ağrısı) bulunmalıdır. Ancak doğrulayıcı bir genotip var ise AAA tanısı için yalnızca bir klinik özellik yeterlidir (27).

Ailesel Akdeniz ateşi klasik olarak otozomal resesif bir hastalık olarak sınıflandırılır. Fakat kalıtım şekli, tahmin ettiğimizden daha karmaşıktır. Her şeyden önce, heterozigotların hastalık fenotipini gösterebildiği açıktır (28). Bunun nedeni, diğer değiştirici genlerin, çevresel veya epigenetik faktörlerin MEFV geninde bulunan fonksiyon mutasyonunun kazanımı üzerindeki etkisi olabilir (15,29). Başka bir açıklama, nadir otozomal dominant AAA formları veya AAA benzeri fenotip olabileceğidir. Sonuç olarak patojenik olmayan MEFV varyantlarının sayısının artmasının yanı sıra, kalıtım şekline ilişkin karmaşıklık, genetik tanı sürecini daha da karmaşık hale getirdi.

MEFV geninin 10 ekzonu vardır ve patojenik/muhtemel patojenik varyantların çoğu ekzon 10'da bulunur. AAA endemik bölgelerinde en yaygın MEFV varyantı M694V'dir. Diğer sık ekzon 10 varyantları M694I, V726A ve M680I'dır ve bu varyantlar tüm AAA hastalarının yaklaşık %75'ini oluşturur (30). İyi huylu ve muhtemel iyi huylu varyantlar genellikle ekzon 2'de bulunur ve genellikle tipik AAA fenotipine neden olmaz. Tüm gen üzerinde dağılmış tescilli varyantların üçte ikisine kadarı ya sınıflandırılmamıştır ya da önemi belirsiz varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır (25). M694V mutasyonu sıklıkla Yahudiler, Türkler ve Ermenilerde, M680I mutasyonu sıklıkla Ermenilerde, M694I mutasyonu Araplarda, E148Q mutasyonu ise sıklıkla Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda görülmektedir (17). Türk

AAA hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar; M694V (%51,55), M680I (%9,22), E148Q (%3,55), V726A (%2,88), M694I (%0,44) olarak saptanmış ve Türk popülasyonunda AAA taşıyıcılığı %20 olarak bildirilmiştir (31).

2.1.4 Patogenez

Ailesel Akdeniz ateşi, pirin adı verilen bir proteini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Pirin, inflamasyonun düzenlenmesinde ve vücudun enfeksiyon ve yaralanmaya karşı ilk savunma hattı olan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunda yer alır. AAA'nın patogenezini tam olarak anlayamamıştır (32).

Ailesel Akdeniz ateşinin biyokimyasal ve moleküler temelini açıklamak için birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Birincisi, AAA'nın inflamatuvar mediatörlerin biyosentezinde yer alan lipokortin proteinlerinden birinin eksikliğinden kaynaklanan doğuştan bir hastalık olmasıydı. Bir diğeri, tıpkı kalıtsal anjiyoödem C1q estera inhibitörü eksikliğinden kaynaklanması gibi AAA'nın da inflamatuvar yanıtın inhibitör düzenleyicisinin kalıtsal bir eksikliğinden kaynaklanmasıydı (33).

Matzner ve arkadaşları, AAA'da eklemlerde ve periton sıvısında neredeyse hiç C5a inhibitör aktivitesi bulamadılar. C5a, granülositler için oldukça güçlü bir kemoatraktandır ve pirin proteini de C5a inhibitör aktivitesini artırmaktadır. AAA'lı hastalarda genetik mutasyon sonucu pirin proteinin defektif olması nedeni ile inhibitör eksikliğinin oluştuğunu böylece inflamatuvar yanıtın yetersiz baskılandığını ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediğini, bunun sonucunda da seröz zarlarda inflamasyonun meydana geldiğini öne sürdüler (34).

Barakat ve arkadaşları, AAA'daki bozukluğun katekolamin metabolizması ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir, çünkü sempatomimetik bir ajan olan metaraminol infüzyonu ile akut atağın tetiklendiğini görmüşlerdir (35). Fakat bu hipotezlerin hiçbiri doğrulanmadı.

Günümüzde en kabul gören hipotez, pirinin apoptozla ilişkili bir proteine (ASC) ve kaspaz-1'e bağlanmasıdır. Bu, IL-1β'nın (interlökin) aktivasyonunu ve dolayısıyla

inflamatuvar yolları inhibe eder. MEFV genindeki mutasyon, pirin proteininin işlevini bozar, bu da IL-1 β 'nın ve ardından tüm inflamatuvar yolun aktivasyonuna yol açar (36).

Son çalışmalar ise, pirinin Rho-GTPazlardaki bakteriyel modifikasyonları tanıdığını göstermiştir, bu da inflamasyon aktivasyonuna ve IL-1 β 'da artışa neden olur. Pirin, Rho modifikasyonunu doğrudan tanımaz, ancak muhtemelen aktin hücre iskeleti yolundaki bir aşağı akış olayı olan Rho efektör kinazdan etkilenir (37). Park ve arkadaşları bu mekanizmaları daha da aydınlatmıştır (38). RhoA'nın bir efektörü olan güçlü bir protein kinaz C inhibitörü olan staurosporinin, NLRP3, NLRC4 veya AIM2 inflamazomundan bağımsız, ancak pirin inflamazomuna bağımlı olan IL-1 β salınımını indüklediğini gösterdiler (38). Bu veriler, mutasyonların pirin fonksiyonu üzerindeki etkisini ve RhoA'nın pirini inhibe eden aşağı akış olayını aydınlatmaktadır. Aktif pirin, ASC oligomerizasyonunu teşvik eder ve IL-1 β üretimi ile sonuçlanan bir kaspaz-1 aktive edici kompleks oluşturur.

HücreSEL düzeyde baktığımızda AAA ataklarında nötrofili ve nötrofillerin inflamasyon bölgelere göçü olduğunu biliyoruz (39). Gohar ve ark. M694V pozitif hastaların in vitro uyarılmamış nötrofillerinin, sağlıklı kontrollerden alınan nötrofillere kıyasla spontan olarak daha fazla S100A12, IL-18 ve kaspaz-1 salgıladığını göstermiştir (40). Başka bir çalışmada, AAA ataklarının, aktif IL-1 β içeren nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NETs) salınması ile karakterize edildiği gösterilmiştir. Bu NETs yapıları AAA ataklarının ilk saatlerinde gözlenir ve inflamatuvar atak düzeldikçe geriler. NETs'lerin negatif geri bildirim mekanizmasıyla kendi nesillerini kısıtladıklarını; böylece AAA ataklarının kendi kendini sınırlayan doğasının bir açıklaması olabileceklerini gösterdiler (39).

2.1.5 Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz ateşi kendi kendini sınırlayan, 12-72 saat süren ve ateş, periton, plevra, sinoviyum gibi seröz zarların akut inflamasyonu şeklinde ortaya çıkan ataklarla seyreden bir hastalıktır. Ataklar arası düzensizdir ve ataklar arasında hastalar genellikle tamamen iyi hissederler (32). İlk klinik atak genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkar. Hastaların %90'ı yirmi yaşından önce semptomatik

hale gelir (32). Kırk yaşından sonra hastalığın ilk belirtileri oldukça nadirdir ve genellikle hafif bir hastalık seyri ile karakterizedir (5).

Ailesel Akdeniz ateşinin kanonik belirtileri ateş, serozit, artrit ve eritem benzeri erizipeldir (41). Ek olarak, AAA'da nörolojik, trombotik ve oküler hastalık gibi çok çeşitli klinik bulgular rapor edilmiştir ve bunlar "kanonik olmayan belirtiler" olarak adlandırılır (42).

Klinik olarak AAA üç fenotipe ayrılır. Tip 1; ateş, peritonit, sinovit, plörit, perikardit, orşit veya menenjit gibi serozit epizotları olmak üzere tekrarlayan kısa inflamasyon atakları görülmesidir, tip 2; asemptomatik bir bireyde hastalığın ilk klinik belirtisi olarak amiloidoz gelişmesi ile karakterizedir. AAA veya AA amiloidoz belirtileri veya semptomları olmadan "sessiz" homozigot veya bileşik heterozigot olarak iki MEFV mutasyonunun saptandığı durum ise tip 3 olarak adlandırılır (43).

Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır (44).

Ailesel Akdeniz ateşi belirtilerinin görülme sıklığı, yaş grubu, coğrafi bölge ve etnik popülasyona göre farklılık gösterir. Bununla birlikte, ateş ve peritonit, tüm yaş ve etnik gruplarındaki hastaların %90'ından fazlasında bildirilen en yaygın belirtilerdir (45).

Ateş: AAA hastalarının yaşadığı ateş tipik olarak 38 C'nin üzerindedir ve genellikle 2-3 gün sürer (46). AAA ile ilişkili ateş aniden başlar, saatler içinde yükselir ve aynı gün içinde kendiliğinden düzelir. Ateş paterni, AAA'yı enfeksiyöz nedenler ve diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayırmaya yardımcı olabilir (47). Ateş tek başına ortaya çıkabilir veya diğer AAA belirtilerine eşlik edebilir. Nadir durumlarda nedeni bilinmeyen ateş olarak ele alınabilecek tek veya ilk semptom olabilir (45,48).

Karın Ağrısı: Karın ağrısı AAA hastalarının yaklaşık %90'ında görülen bir semptomdur (49). Ağrı genellikle yaygındır, 12–48 saat içinde düzelir ve fleksiyonla rahatlar (46).

Abdominal semptomlara sıklıkla ateş eşlik eder ve hafif rahatsızlıktan, distansiyon, şiddetli ağrı ile rijiditeye kadar geniş bir spektrumda olabilir (32). Fizik muayenede batında hassasiyet, defans, rebound ve barsak seslerinde azalma görülür. Bu, akut batın nedenlerinden klinik olarak ayırt edilemeyen bir acil durum senaryosudur. Bu nedenle, AAA hastalarında açıklanamayan batın cerrahisi öyküsü yaygındır (50). Gereksiz laparotomilerin neden olduğu yapışıklıkların yanı sıra daha önce abdominal cerrahi öyküsü olmayan hastaların %2'sinde tekrarlayan peritoneal inflamasyona bağlı spontan ince bağırsak obstrüksiyonu gelişebilir (51).

Artrit ve artralji: Artrit AAA'daki en yaygın bulgulardan biridir. Sefarad Yahudilerinin %75'inde görülürken Türk, Arap ve Ermenilerde ise bu oran daha azdır. Artritli AAA hastalarında başlangıç yaşı genellikle daha düşüktür ve erizipel benzeri eritem ve miyaljiler daha sıktır (52,53). Artralji ise artritten daha sık görülen bir semptomdur (54).

Çoğunlukla kalça, diz veya ayak bileği eklemleri dahil olmak üzere alt ekstremitelerin büyük eklemleri etkilenir (18). Nadiren omuz, temporomandibular veya sternoklaviküler eklemler de tutulabilir (55).

Genellikle tek seferde yalnızca bir eklem etkilenir(monoartrit). Bununla birlikte, art arda gelen ataklar farklı eklemleri tutabilir, bu nedenle çoğu hastada hastalıklarının seyri sırasında üç ila altı eklem tutulmuştur (41).

Atak aniden şiddetli ağrı ve hassasiyetle başlar. Kısa ataklarda, her zaman olmasa da şişlik, lokal ısı artışı ve kızarıklık sıklıkla mevcuttur. Etkilenen eklem hareketsiz tutulur (41). İki veya üç gün sonra şikayetler azalmaya başlar ve eklem genellikle bir hafta içinde, daha nadiren bir ay içinde belirti ve semptomlardan kurtulur (44).

Genellikle kemik erozyonuna veya eklem tahribatına neden olmazlar (56). Eklem aralığında nötrofilden zengin steril bir sinovyal efüzyon mevcuttur. Uzamış artrit; hastaları %5'inden daha azında görülür ve hastaların küçük bir kısmında özellikle kalça eklemleri söz konusu olduğunda kalıcı hasar meydana gelebilir (56).

İnflamatuvar bel ağrısı ve radyografik olarak sakroiliiti olan AAA'lı hastalar AAA spondiloartropatisi (SpA) olarak kabul edilir (57). AAA hastalarının sakroiliit sıklığı, farklı etnik topluluklar arasında %0,4 ile %10,5 arasında değişmektedir (58). Etnik kökenden bağımsız olarak, negatif HLA-B27 antijeni ve vertebral tutulumunun olmaması, AAA SpA'lı hastaların ana özellikleridir (59,60). Eklem atakları, M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha yaygındır ve daha şiddetli hastalık ve artmış AA amiloidoz riski ile ilişkilidir (61).

Göğüs Ağrısı: Göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %40'ında, ani başlangıçlı, tek taraflı plörit olarak ortaya çıkan ve tek başına veya peritonit ve ateşle birlikte ortaya çıkabilen plevral ataklar görülür. Hastalar tipik, şiddetli plöretik göğüs ağrısı tarif ederler. Fizik muayene ve akciğer grafisi genellikle bulgu vermez, ancak bazen eksuda oluşabilir ve buna bağlı kosto-frenik açıda küntleşme görülebilir. Ataklar genellikle bir ila üç gün içinde tamamen düzelir (62).

İlk göğüs atağı ya da tekrarlayan ataklarda; plevral inflamasyona eşlik edebilen atelektazi, plevral efüzyon veya eşlik eden diğer semptomların yanlış yorumlanmasından dolayı hastalara hatalı bir akut pnömoni teşhisi konulabilir. Ancak AAA'nın lökosit fonksiyonunu bozmadığı ve enfeksiyona yatkınlık yaratmadığı biliniyor (63). Bununla birlikte tekrarlayan AAA ataklarının nadiren kriptojenik organize pnömoniye (KOP) yol açtığını gösteren çalışmalar mevcut (63).

Perikardit ise hastaların %1-2'sinde görülen nadir bir durumdur. Retrosternal göğüs ağrısı ve nefes darlığı şeklinde belirti verir (44). Kardiyak tamponad çok seyrek olarak ortaya çıkabilir. Elektrokardiyogramda ST elevasyonu, grafide kardiyak siluetin geçici olarak genişlemesi ve ekokardiyografide perikardiyal sıvı birikimi şeklinde bulgu verir. Nadiren, tekrarlayan perikardit, idiyopatik perikardit ile karıştırılabilen AAA'nın tek bulgusu olabilir (64,65).

Erizipel benzeri eritem: Erizipel benzeri eritem (ELE) AAA'nın tek patognomik kutanöz bulgusudur. Aynı bölgede tekrarlayan ve 48-72 saat içinde kendiliğinden düzelen, iyi sınırlı, hassas, eritematöz ve infiltrate plaklarla karakterizedir (66). Genellikle alt ekstremitelerde, ayak bileği, bacağın ekstansör yüzü, ayak sırtında,

unilateral, 5-7 cm çapında büyük lezyonlar şeklinde kendini gösterir. Lezyonlar ağrılı ve genellikle ateşli bir epizot ile birlikte (67). ELE'nin AAA'nın ilk belirtisi olarak ortaya çıktığı nadir durumlar ise tanıda  onemli bir gecikmeye yol açabilir. AAA'da tahmini ELE oranı %5 ile %30 arasındadır. Ayrıca deri altı nodüller, yaygın eritem ve anjiyonörotik  dem de AAA'nın cilt bulguları arasındadır (68).

Kas Bulguları: Eforla ortaya çıkan, genellikle uyluk ve baldırı etkileyen miyalji görülebilir. Ağrı genellikle şiddetli değildir, istirahatle düzelir ve ateşin eşlik etmesi kural değildir (1). Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlara (NSAID) yanıt verir (32).

Uzamı  febril miyalji sendromu (PFMS) ilk kez 1994 yılında, Langevitz ve ark. tarafından, AAA hastalarında 4-6 hafta süren şiddetli miyalji, ateş, karın ağrısı, ishal ve artralji/artrit atakları ile karakterize vaskülitik bir durum olarak tanımlandı (69). PFMS'de laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon belirteçleri belirgin yüksek iken kreatinin fosfokinaz seviyeleri ve çekilen elektromyelografi (EMG) ise normaldir (70). AAA'da temel tedavi kol sisindir ancak PFMS gelişimini  onlemez. PFMS semptomları kortikosteroidler ile dramatik iyileşme gösterir (71).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında başka bir klinik bulgu, uzun süre ayakta kalma, yürüyüş gibi hafif egzersizlerden sonra ortaya çıkan, altta yatan mekanizmanın belirsiz olduğu, egzersizle indüklenen bacak ağrısıdır (ELP). Etkilenen hastaların %30'unda ortaya çıkar, AAA'da karakteristik bir kas-iskelet belirtisidir ve tanı için minör kriterlerden biridir (72).

Vaskülit: AAA hastalarında %2,7-7 prevalans ile IgA vasküliti en sık görülen vaskülittir ve bunu %0,9-1,4 prevalans ile poliarteritis nodosa (PAN) izler. AAA  zellikleri vasküliti olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermez.

Ailesel Akdeniz ateşi ve IgA vasküliti olan hastalarda, tek başına IgA vasküliti olan hastalara göre daha fazla invajinasyon (%8,7) görülür ve histolojik analizde daha az IgA birikimi saptanır.

Ailesel Akdeniz ateşi ve PAN'lı hastalarda, tek başına PAN olan hastalara göre vaskülit başlangıcı daha genç yaşta olur, ayrıca perirenal hematoma (%49) ve santral sinir sistemi tutulumu (%31) oranı daha yüksektir (73).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında IgA vaskülit ve PAN'ın yanı sıra, Behçet hastalığı, koroner vaskülit, büyük damar vaskülit (Takayasu arteritine benzer) ve kutanöz vaskülit olan bazı vaka bildirimleri de vardır (74).

Skrotal Tutulum: Tunika vaginalisin inflamasyonu ile ortaya çıkan ateşli skrotal ataklar çocuk ve genç yetişkin AAA hastalarının %5'inden daha azında meydana gelir. Ataklar kısa süreli, kendini sınırlayan, tek taraflı, kırmızı ve ağrılı şişliklerle kendini gösterir ve testis torsiyonu ile karışabilir. Skrotal AAA atağını testis torsiyonundan ayırt etmek için ipuçları; ateş ve ağrının 12 saat içinde kademeli olarak gelişmesi ve sintigrafide hiperperfüzyon görülmesidir (75).

Tüm bu klinik bulguların yanısıra AAA hastalarında aseptik menenjit, oküler tutulum, trombotik belirtiler, tekrarlayan ürtiker, splenomegali de nadiren görülebilir (76).

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Ailesel Akdeniz ateşinin akut ataklarına, sistemik inflamasyonun serum belirteçlerinde yükselme eşlik eder. Yaygın laboratuvar bulguları, nötrofillerin baskın olduğu lökositozun yanı sıra eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA) proteini ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarında yükselme olmasıdır. Ataklar sırasında artan CRP, SAA ve fibrinojen ile uyarılan karaciğerden IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN-gama dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler üretilir (77). Ayrıca bu akut faz serum proteinlerinin ataklar sırasında ve hatta ataklar arasında sürekli yükselmesi AAA'nın en ciddi sekeli olan sistemik amiloidozun gelişmesine zemin hazırlar (78). Ataklar arasında başka türlü açıklanamayan proteinürinin varlığı renal amiloidozu düşündürülebilir. Atak sırasında geçici proteinüri ve mikroskobik hematüri oluşabilir (79).

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda gösterge olarak kullanılır. Ayrıca bazı hastalıklarda sistemik inflamasyonu belirtir. NLR, trombosit lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW), kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere maligniteler, ülseratif kolit, karaciğer sirozu ve sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli durumlarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (80,81). Son çalışmalarda AAA hastalarının ataksız dönemlerinde MPV ve NLR anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (6).

2.1.7 Tanı

Ailesel Akdeniz ateşi için tanısal bir laboratuvar testi yoktur ve klinik bulgular tanı için esastır. Tanı aile öyküsü, hastaların kolşisine yanıtı, tipik özellikte ataklar ve diğer periyodik ateş nedenlerinin dışlanmasına dayanır (4).

Etnik veya ailesel öyküsü olmayan geç başlangıçlı, atipik klinik semptomlar gösteren şüpheli hastalarda AAA tanısını doğrulamak için genetik analiz yararlıdır (82). Ancak kolşisin tedavisine yanıt veren bazı AAA hastalarında mutasyon saptanamaz ya da klinik olarak kesin AAA olan hastaların bir kısmında heterozigot mutasyon vardır veya teşhis edilebilir bir mutasyon yoktur. Bazı etkilenmemiş bireylerde ise iki mutasyon vardır. Sonuç olarak MEFV gen mutasyonları tanıyı destekler, ancak tanı koydurucu bir kriter değildir (83).

Ailesel Akdeniz ateşi için yüksek klinik şüphesi olan bir bireyde hedeflenmiş mutasyon analizi veya tam gen diziliminde iki mutasyonun herhangi birinin tespit edilmemesi durumunda başka bir yararlı tanı seçeneği, atakların sıklığında ve şiddetinde bir azalma olup olmadığını tespit etmek için 4-6 aylık bir kolşisin tedavisi denenmesidir (83,84).

Tüm bu nedenlerle AAA tanısı klinik verilere dayanmaktadır. Tanı koymada Tel- Hashomer ölçütleri kullanılmaktadır (Tablo 1) (85).

Tablo 1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Major kriterler:
1) Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2) Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
3) Kolşisine iyi yanıt
Minör kriterler:
1) Tekrarlayan ateş atakları
2) Erizipel benzeri eritem
3) Birinci derece akrabada AAA varlığı

***Kesin tanı:** 2 major veya 1 major + 2 minör kriter olması

****Olası tanı:** 1 major ve 1 minör kriter olması

1997 yılında Livneh ve Langevitz, Tel- Hashomer kriterlerinden yola çıkarak hasta ve kontrollerin istatistiksel değerlendirmesine dayalı yeni ölçütler geliştirdiler (Tablo 2) (85).

Tablo 2. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Kriterler

Majör Kriterler:	Destekleyici Kriterler:
1-4 arası tipik ataklar *	1. Ailesinde AAA bulunması
1. Yaygın peritonit	2. Etnik köken
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit	3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
3. Tek eklem tutulumu (kalça, diz, ayak bileği)	4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
4. İzole ateş	5. Atakların kendiliğinden geçmesi
5. İnkomplet abdominal ataklar **	6. Ataklar arası belirtilerin olmaması
Minör Kriterler:	7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
1. İnkomplet göğüs atakları **	8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
2. İnkomplet artrit atakları **	9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı	10. Akraba evliliği
4. Kolşisine iyi yanıt	

***Tipik ataklar:** ≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması

****İnkomplet ataklar:** Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması, sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta), karın ağrısı sırasında peritoneal bulguların olmaması, lokalize abdominal ataklar, spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

*****Kesin tanı:** 1 major kriter veya en az 2 minör kriter veya 1 minör 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

2009 yılında ise Yalçinkaya ve Özen genetik olarak doğrulanmış çocuk hasta gruplarıyla kohorta dayalı olarak yaptıkları çalışmada yeni ölçütler oluşturdu. Bu,

AAA'lı çocuklar için sınıflandırma kriterleri geliştirmeye yönelik ilk girişimdir (Tablo 3) (86).

Tablo 3. Yalçinkaya Tanı Kriterleri

KRİTER	TANIM
Ateş	Aksiller ateş > 38 °C, 6-72 saat, ≥ 3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat, ≥ 3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat, ≥ 3 atak
Artrit	6-72 saat, ≥ 3 atak, oligoartrit
Ailede AAA öyküsü	

***Kesin tanı:** 5 kriterden 2 tanesinin olması

Bu geliştirilen AAA tanı kriterleri (Livneh ve arkadaşlarının önerdiği tanı kriterleri, Tel-Hashomer kriterleri, Yalçinkaya (pediatrik kriterler) AAA prevalansının çok yüksek olduğu ülkelerde oluşturulmuştur. Demirkaya ve ark., büyük bir uluslararası kohortta yukarıda belirtilen üç kriterin performansını test etti. Avrupa veya Doğu Akdeniz bölgesindeki çocuklarda tanı için pediatrik kriterlerin iyi bir performans sergilediğini gösterdiler (87). Bununla birlikte yetişkin kriterleri, moleküler analizlerin tanımlanmasından önce geliştirilmiştir ve sadece klinik bulgulardan oluşmaktadır. Ancak bazı durumlarda sadece klinik bulgulara dayalı tanı koymak yeterli olmayabilir ve klinik bulgu ile genetik analizlerin kombinasyonu AAA'lı hastaların tanısını kolaylaştırabilir (88,89).

2.1.8 Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Şiddet Skorlaması

Ailesel Akdeniz ateşi hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, hasta takibi ve tedavi yönetimi için oldukça önemlidir. Kolşisin tedavisi çoğu hastada komplikasyonları

azaltır, ancak terapötik dozlara rağmen düzelmeyen hasta grubunda hastalık ağırlık skorlaması yapılması bu hastaları sınıflamada ve basamak tedavisi oluşturmada yardımcı olabilir (90).

Günümüzde Pras skrolama sistemi, Mor skrolama sistemi ve ailevi Akdeniz ateşi için uluslararası şiddet skrolama sistemi (ISSF) olmak üzere üç hastalık şiddeti skoru vardır.

Pras skrolama sistemi 1998’de AAA’lı erişkin hastalarda hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için kullanılmaya başlandı. Bu skrolama sisteminde hastalığın başlangıç yaşı, atak sayısı, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem, yaşa göre kolşisin dozu ve amiloidoz varlığı yer almaktadır (Tablo 4) (91).

Tablo 4. Pras hastalık şiddet skrolama sistemi

Hastalık Ağırlık Derecesi	Başlangıç yaşı (yıl)	Aylık atak sayısı	Artrit	Erizipel benzeri eritem	Amiloidoz	Kolşisin dozu (mg/gün)
0	>31					
1	21-31	<1				1
2	11-20	1-2	Akut	+		1,5
3	6-10	>2	Kronik		+	2
4	<6					>2*

*2 mg/gün kolşisine yanıtız

**3-5 puan hafif hastalık, 6-9 puan orta hastalık, ≥ 10 şiddetli hastalık

2005 yılında uzman görüşü yerine istatistiksel bir yaklaşım kullanılarak Mor ve ark. tarafından Mor skrolama sistemi geliştirilmiştir. Başlangıç yaşı, kolşisin dozu,

AAA atakları sırasında tutulan bölgelerin sayısı, plöretik atak sayısı ve erizipel benzeri eritemden oluşur (Tablo 5) (92).

Tablo 5. Mor ve ark. tarafından belirlenen hastalık şiddet skorlaması

Kriterler
1. Tek atakta ≥ 1 sistem tutulması
2. Hastalık boyunca ≥ 2 sistem tutulması
3. Remisyon için ≥ 2 mg/gün kolşisin
4. Hastalık boyunca ≥ 2 plöritik atak
5. Hastalık boyunca ≥ 2 erizipel benzeri eritem
6. Başlangıç yaşı <10 yaş

* ≥ 3 kriter ciddi hastalık, 2 kriter orta hastalık, ≤ 1 kriter hafif hastalık

Her iki skorlama sistemi de erişkin hastalara yönelik geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri daha sonra çocuklar için modifiye edilmiştir (90).

Kalkan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pediatrik AAA hastalarında Mor ve Pras skorlama sistemlerinin tutarlılığını karşılaştırdı ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı (93). Bu nedenle, pediatri uzmanları ve klinisyenlerin katıldığı uluslararası bir panelde yeni bir hastalık ciddiyet skorlama sistemi olan ISSF pediatrik ve yetişkin hastalarda kullanılmak üzere oluşturuldu. Bu skorlama sistemi; kronik sekeller (amiloidoz, büyüme-gelişme geriliği, anemi ve splenomegali), organ fonksiyon bozukluğu (AAA ile ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri), AAA ile ilişkili organ yetmezliği, atak sıklığı, atak süresi, yüksek akut faz reaktanları, bir akut atak

sırasında ikiden fazla bölgenin tutulumu, hastalık boyunca ikiden fazla farklı tipte atak ve eforla bacak ağrısı olmak üzere dokuz madde içerir (Tablo 6) (94).

Tablo 6.Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi

Kriterler	Puan
1. Kronik sekel varlığı (amiloidozis, büyüme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2. Organ disfonksiyonu (AAA ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	1
3. Organ yetmezliği (kardiyak, renal gibi AAA hastalığına sekonder)	1
4a*. Atak sıklığı (ayda ortalama 1 veya 2 atak sayısı)	1
4b*. Atak sıklığı (ayda ortalama 2'den fazla atak olması)	2
5. Akut faz reaktanlarında artış (CRP, SAA, ESH, fibrinojenden herhangi biri) atak olmadığı dönemde veya son ataktan 2 hafta sonra (bir ayda en az iki kez)	1
6. Akut atak sırasında ikiden fazla tutulumun olması (perikardit, plevrit, peritonit, sinovit, testis tutulumu, miyalji, erizipel benzeri eritem)	1
7. Hastalık süresince ikiden fazla farklı tipte atak geçirmiş olmak (perikardit, plevrit, peritonit, sinovit, testis tutulumu, miyalji, erizipel benzeri eritem)	1
8. Atak süresi (72 saatten uzun süren yılda en az 3 atak)	1
9. Eforla bacak ağrısı (uzun süre ayakta kalma ve/veya egzersiz sonrası, diğer nedenler dışlandıktan sonra)	1

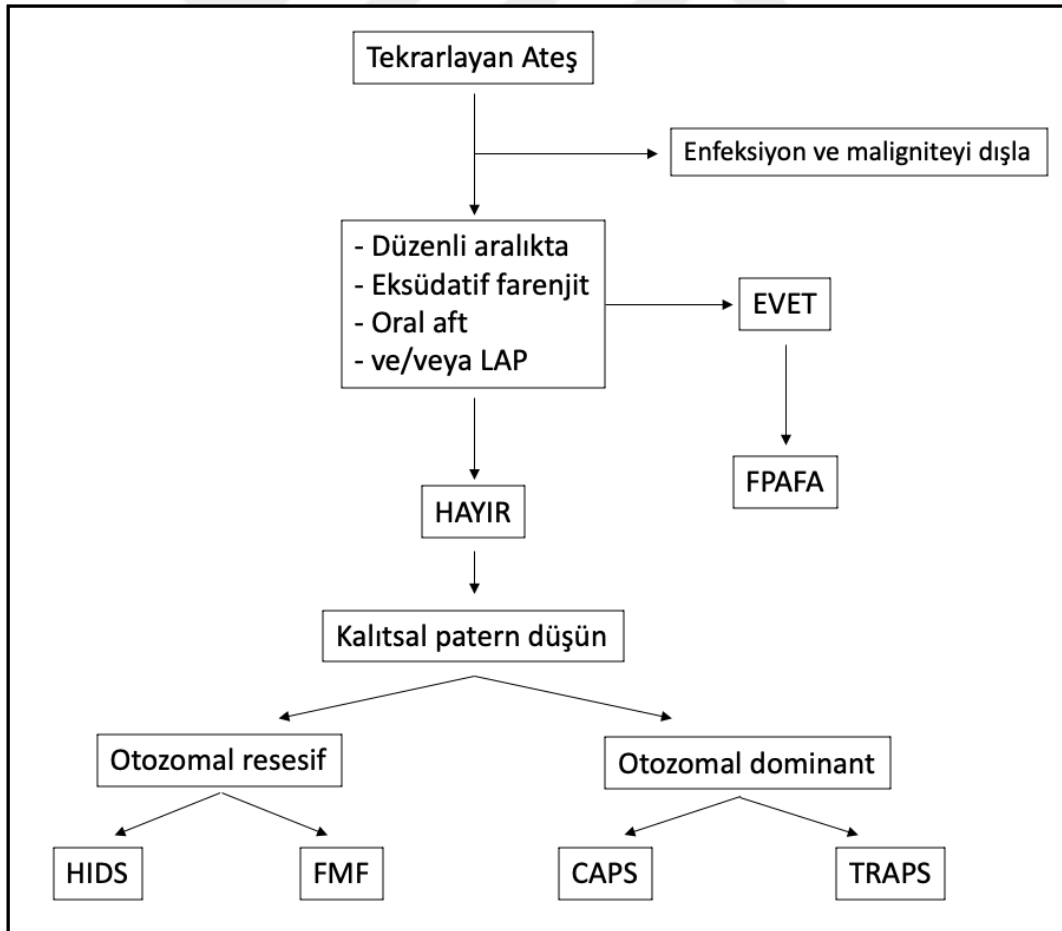
* ≥ 6 puan: şiddetli hastalık, 3-5 puan: orta şiddetli hastalık, ≤ 2 puan: hafif şiddette hastalık

**4a/4b kriterlerine tanımlamaya göre 0, 1 veya 2 puan verilebilir.

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Ailesel Akdeniz ateşi düşünülen bir hastada semptomlara yönelik ayırıcı tanı yapılması hayati önem arz eden akut durumları belirlemek ve tedavi etmek, AAA tedavisinde gecikmeyi engelleyip amiloidoz riskini en aza indirmek için son derece önemlidir. Ayırıcı tanı, hastanın baskın klinik özelliklerine göre değişir.

Tekrarlayan ateşi olan bir hastada ilk adım olarak enfeksiyonlar ve maligniteler ekarte edilmelidir (95). Daha sonra ise tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), hiperimmünoglobulin D sendromu (HIDS), Muckle–Wells sendromu (MWS), ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS), kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler hastalık (CINCA), PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati) sendromu gibi diğer ailesel periyodik ateş sendromları ile ayırıcı tanı düşünülmelidir (Şekil 1) (95).



Şekil 1. Tekrarlayan ateş ayırıcı tanı şeması

Tekrarlayan ateş ile B ve T hücrelerinin monoklonal genişlemesi, monositoz veya makrositoz bulunması maligniteleri AAA'dan ayırabilir. Lenfomalı hastalarda tipik olarak splenomegali, lenfadenopati veya artmış laktat dehidrojenaz seviyeleri gibi ek bulgular da vardır.

TRAPS otozomal dominant bir hastalıktır. Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlar. Bu tekrarlayan ateşli ataklar, döküntü, periorbital ödem, kas-iskelet ağrısı ve karın ağrısı ile karakterizedir.

HIDS'te mevolonat kinaz eksikliği vardır. Kanda immünglobulin D seviyesi yükselir. Peritonit görülmez ve kendini sınırlayan tekrarlayan ateş, sinoviyal ve serozal inflamasyon, döküntü, üveit veya konjunktivit görülür.

MWS ve FCAS'ta ürtikeryal döküntü belirgindir. PFAPA sendromunda periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati görülmektedir. Ancak karın ağrısı çok sık görülmez. Kolşisine yanıt olmamasına rağmen steroid tedavisine iyi yanıt verir (4,32).

Ailesel Akdeniz ateşi, özellikle çocukluk çağında sadece artritle seyredebildiği için septik artrit, akut romatizmal ateş, juvenil idiyopatik artrit (JİA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve viral enfeksiyonlar ile karışabilir (96). JİA yüksek ateş, döküntü, serozit ve lenfadenopati gibi özellikler gösterir. Artrit genellikle başlangıçta belirgindir, ancak bazen haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. AAA'dan farklı olarak, hastalar genellikle birkaç gün sonra düzelmeyen belirli bir günlük ateş paternine sahiptir. SLE'li hastalarda AAA'dan farklı olarak, hipokomplementemi, glomerülonefrit ve olası sitopeni ile antinükleer antikorlar (ANA) bulunur (97).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında akut batın tablosuna çok benzeyen karın atakları görülebilir. Bu nedenle akut karına neden olan herhangi bir nedenle karıştırılabilir. Posterior periton tutulumu nedeniyle renal kolikten ve akut pelvik inflamatuvar hastalıktan da ayırt edilmelidir (98).

Bunların yanısıra skrotal tutulum ile başvuran hastaların ise testis torsiyonundan, göğüs ağrısı ile başvuran hastaların pnömoni ve pulmoner emboliden ayırt edilmesi son derece önemlidir (97).

2.1.10 Amiloidoz

Amiloidoz, ilk olarak 1854'te Virchow tarafından, ışık mikroskopunda gözlemlendiğinde selüloza benzeyen fibriler maddelerin hücre dışı birikimi olarak tanımlandı. Amiloid birikintileri, Kongo kırmızısı boyası ile polarize ışık mikroskobu altında çift kırınım ile elma yeşili refle verir (99).

Ailesel Akdeniz ateşindeki amiloidoz tipi, AA amiloidozu olarak da bilinen sekonder amiloidozdur ve hastalığının en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonudur. Sekonder amiloidozdaki öncü protein ise serum amiloid A proteini (SAA) ve tipik olarak immünoglobulin olmayan bir fibriler protein yapısına sahiptir (100). Bu serum amiloid A proteini (SAA), inflamatuvar süreçlerin bir parçası olarak pro-IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler aracılığı ile karaciğerden üretilir. Ayrıca SAA'nın, NLRP3'ü ve ardından kaspaz-1'i doğrudan aktive ederek, otoinflamatuvar hastalıklarda olası bir patojenik rol oynadığı düşünülmektedir. SAA titresinin aralıklı değerlendirilmesi, CRP veya ESH'ye kıyasla ataksız dönemlerde bile subklinik inflamasyonu saptamada daha yüksek duyarlılığı nedeniyle AAA hastalarının klinik yönetiminde merkezi bir role sahiptir. Ayrıca sekonder amiloidozun başlangıcı için öngörücü bir faktör olarak kabul edilmese de SAA, bu komplikasyonu halihazırda geliştirmiş olan hastaların takibinde güvenilirlik göstermiştir (101). Lachmann ve ark. ≥ 155 mg/L SAA konsantrasyonuna sahip AA amiloidoz hastalarının, inflamasyonun daha etkin kontrollü SAA titresi <4 mg/L olan hastalara göre ölüm riskini 17,7 kat daha fazla olduğunu gösterdi (77). Sarkisyan ve ark. koroner kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon, inme, vaskülit (poliarteritis nodosa, IgA vaskülit, liveoid), Raynaud fenomeni olan 30 AAA hastasında, vaskülopatik olmayan AAA hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, SAA düzeylerinin endotelin-1 (ET-1) düzeyleri ile korele olarak arttığını göstermiştir. SAA'nın endotel hasarının bir işareti olabileceğini öne sürmüşlerdir (102).

Ailesel Akdeniz ateşinde Amiloid A'nın renal birikimine bağlı sekonder amiloidoz (AA), hastaların %8,6'sına varan oranlarda görülür ve en korkulan komplikasyondur. Çünkü hastalar tedavi edilmezse, tedaviye uyumlu değilse veya kolşisine yanıt vermiyorsa, proteinürinin başlangıcından itibaren 5-10 yıl içinde son dönem böbrek hastalığına (SDBH) gidiş görülebilir. Ayrıca kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi de tutulabilir. Mikroalbuminürinin tespiti, AAA'da böbrek yetmezliğinin ilk sinyalidir (99).

Serum amiloid A proteini (SAA) subklinik inflamasyonun ve tedaviye uyumun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kolşisinin ötesinde, IL-1 inhibitörleri anakinra ve kanakinumab ve anti-IL-6 tocilizumab gibi yeni monoklonal antikolar, AAA tedavisini optimize etmede ve AA amiloidozunun önlenmesinde veya kontrolünde bir anahtar olabilir (99).

2.1.11 Tedavi

Ailesel Akdeniz ateşinde tedavinin amacı; yaşam kalitesini iyileştirmek, atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak ve kronik/subklinik inflamasyonu en aza indirerek AA amiloidoz başta olmak üzere uzun vadeli hasarı önlemektir (103).

1972 yılında Özkan ve Goldfinger tarafından ayrı ayrı yapılan çalışmalarda kolşisinin AAA tedavisinde kullanılabileceği, daha sonra Zemmer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kolşisin profilaksisinin AAA ataklarını ve AA amiloidoz riskini azalttığı gösterildi (104,105).

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ise kolşisinin AAA tedavisindeki güvenliğini ve etkinliğini somutlaştırmaktadır. Kolşisin tedavisine uyan hastalarda atakların tam olarak kontrol altına alınmadığı durumlarda bile uzun dönemde amiloidoz riski %1'den azdır (106,107).

Kolşisin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, mikrotübül polimerizasyonu, adezyon molekülleri, nötrofil kemotaksisi ve NLRP3 inflazomu üzerinde inhibe edici işlevleri vardır (108). Kan konsantrasyonları <7 ng/mL olduğunda çoğu AAA hastasında klinik olarak etkili olmakla birlikte dar bir terapötik

indekse sahiptir, >10 ng/mL konsantrasyonlarda ciddi toksisitelere, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilir (109). 1-1,5 mg/gün oral dozlar çoğu hastada atakların ve AA amiloidozun önlenmesi için en uygun dozdur. Hastalar ilacı sürekli almalıdır, çünkü tek bir dozu kaçırmak bile birkaç gün içinde akut atağa yol açabilir. Hasta ishalden şikâyet etmedikçe tüm dozu bir defada alması önerilir; yaşam kalitesini etkileyen ishal varlığında ise doz günde ikiye bölünmelidir.

2007 yılında literatür analizi ve uzman görüşü temelinde AAA'lı çocuk ve ergenlerde kolşisin kullanımı üzerine bir konsensus bildirisi yayınlanmıştır (110).

Önerileri:

- Ailesel Akdeniz ateşi tanısı konan çocuklara tanı konulur konulmaz kolşisin başlanmalıdır ve ömür boyu devam ettirilmelidir. (Derece III).
- Önerilen oral başlangıç dozları: $\leq 0,5$ mg/gün (5 yaşından küçük çocuklar için), 1,0 mg/gün (5-10 yaş arası çocuklar için), 10 yaşın üzerindeki hastalar 1,0 mg/günden fazla kolşisin alabilirler (Derece III). Kolşisin dozu kademeli bir şekilde (örn. 0,25 mg/adım) artırılmalıdır. En fazla 2mg/güne çıkılmalıdır.
- Yüksek riskli hastalarda (örn. böbrek nakli sonrası, amiloidozlu hastalar), daha yüksek kolşisin dozları (>2 mg/gün) klinik semptomları kontrol etmek için gereken dozdan bağımsız olarak verilebilir. Ancak kreatinin normal olmalıdır. Aksi takdirde doz azaltılmalıdır.
- Şiddetli renal hastalığı olan hastalar için (GFR <10 mL/dk) doz %50 azaltılmalıdır. Kolşisin doz aşımı böbrek veya karaciğerde işlev bozukluğu gibi birçok yan etkiye neden olabilir. (Derece III).

Kolşisinin en yaygın yan etkileri gastrointestinaldir. Kolşisinin terapötik oral dozları kramp, karın ağrısı, ishal ve kusmaya neden olabilir. Nadir yan etkileri kemik iliği baskılanması ve nöromiyopatidir. Kolşisin doz aşımı ise dehidratasyon ilişkili kolera benzeri sendrom ve akut renal yetmezlik, alopesi, kemik iliği yetmezliği, hepatosellüler yetmezlik, epileptik nöbetler, koma ve ölüme neden olabilir (111). Kolşisinin çoğu yan etkisi doz bağımlıdır. Bununla birlikte sitokrom CYP3A4'ü inhibe

ederek metabolize olan ilaçlarla birlikte alındığında hastalarda standart dozda da kolşisin toksisitesi gelişebilir (112).

Kolşisin, hastaların %60'ından fazlasında atakları önler ve kalan %20-30'unda atak sayısını önemli ölçüde azaltır. Hastaların yüzde beş ila onu ise kolşisin tedavisine yanıt vermez, ancak bu hastaların çoğu tedaviye uyumsuzdur. Kolşisin dirençli olgularda diğer tedavi seçenekleri denenebilir.

Son çalışmalarda, akut atağın erken belirtilerinde interferon alfa (IFN- α) enjeksiyonunun fayda sağladığı gösterilmiştir (113). IFN- α kolşisine dirençli AAA hastalarının tedavisinde kullanılmak için nispeten güvenli bir ilaçtır fakat AAA atakları beklenmedik bir şekilde başladığından atağın erken evrelerinde bu ilacı kullanmak çok zordur. Ayrıca, AAA genç yaşta başlayan ve ömür boyu süren bir hastalık olduğu için sürekli interferon uygulaması maliyet etkin ve uzun süre uygulanabilir bir tedavi yöntemi değildir. Bu nedenle, diğer ilaçlara dirençli AAA hastalarının tedavisinde interferon son seçenek olarak tutulmalıdır (109).

IL-1 reseptörünün bir homologue olan anakinra ve anti-IL-1 β monoklonal antikoru olan kanakinumab, IL-1a ve IL-1 β 'nin IL-1 reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Pirin, proinflatuar sitokin olan IL-1 β 'yı aktive etmede bir role sahip olduğundan ve IL-1 β 'nin AAA patogeneğinde rolü olabileceğinden, anakinra ve kanakinumab kolşisine dirençli AAA hastalarında yeni bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (36,114). Kolşisine dirençli AAA hastalarında anakinra ile semptomların ve akut faz reaktanlarının hızla gerilediği bildirilmiştir (115). Bununla birlikte yan etki olarak, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve enfeksiyon riskinde artış vardır (116). Anakinra etkili bir ajan olduğundan kolşisine dirençli hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Ancak maliyetinin yüksek olması yaygın kullanımını önleyebilir (117).

EULAR ve Fransız/İsrail konsorsiyumunun kılavuzları, IL-1 blokajının kolşisine dirençli veya intoleransı olan hastalar için umut verici bir ikinci basamak yaklaşım olabileceğini öne sürdü. Bu kılavuzlar, inflamasyon tek başına kolşisin ile kontrol edilemediğinde amiloidoz riskini azaltabileceğinden, kolşisinin IL-1 inhibitörü ile birlikte uygulanmasını önermektedir (118,119).

Etanercept, infliximab gibi TNF bloke edici ajanlar da diğer tedavi seçenekleri arasındadır (120,121). Bu ajanların enfeksiyon riskini (özellikle tüberküloz) artırması yanı sıra nadiren lökopeni, trombositopeni veya hepatit B alevlenmesi, demiyelinizan hastalıklar ve neoplastik hastalıklar ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Bu nedenle AAA tedavisinde bu ajanların yan etkileri ve yüksek maliyetleri göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2 Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti terimi, Akdeniz bölgesinin zeytin yetiştirilen bölgelerinde bulunan ve 1960'larda ve sonrasında tanımlanan beslenme modellerini ifade eder. Akdeniz diyetinin birkaç çeşidi olsa da yüksek tekli doymamış yağ oranı, sebze, meyveler, baklagiller ve tahılların yüksek tüketimi, orta düzeyde etanol tüketimi, çoğunlukla peynir şeklinde olmak üzere süt ve süt ürünlerinin ılımlı tüketimi ve et ve et ürünlerinin düşük tüketimi gibi bazı ortak bileşenler tanımlanabilir (122). Artan kanıtlar, koroner kalp hastalığı, metabolik hastalıklar ve bazı kanser türleri için Akdeniz diyetinin sağlığa yararlı olduğunu göstermektedir (123,124).

Yapılan biyokimyasal, klinik ve epidemiyolojik araştırmalar, Akdeniz diyetinin sağlık yararları için sağlam bir biyolojik temel sağlamıştır. Alkollü içeceklerin makul ölçülerde içilmesinin muhtemelen serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerini artırarak koroner kalp hastalığı (KKH) riskini azalttığı tespit edilmiştir (125). Yüksek HDL kolesterol seviyeleri muhtemelen KKH'nın önlenmesi için düşük serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve toplam kolesterol seviyeleri kadar önemlidir. Ayrıca zeytinyağı da dahil olmak üzere tekli doymamış yağ asitlerinin HDL kolesterolü çoklu doymamış yağ asitlerinden ve karbonhidrattan önemli ölçüde daha fazla yükselttiği, böylece onu optimal bir enerji üreten besin haline getirdiği gözlemlenmiştir (126).

Bazı epidemiyolojik kanıtlar, sorumlu bileşiklerin veya mekanizmaların tümü belirlenemese de sebze ve meyve tüketiminin bazı kanser türlerinin riskini azalttığını göstermektedir (127,128).

Yunanistan'da yapılan bir araştırma, zeytinyağı türevi tekli doymamış yağ asidi tüketiminin kemik mineral yoğunluğunu artırabileceğini ve osteoporoz riskini azaltabileceğini öne sürüyor (129).

Ayrıca Akdeniz diyetine benzer beslenmesinin inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve inflamatuvar hastalıklarda etkili olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (10,11).

2.2.1 Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi (KIDMED)

Çocuklar ve ergenler için Akdeniz diyetine bağlılık İspanya'da %4,2 (130), Yunanistan'da %14,9 ile %27 arasında (131), İtalya'da %23,0 ile %33,0 arasındadır (132). Bu sonuçlara göre coğrafi bölgenin yüksek uyum için önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Genel olarak, çocuklarda ve ergenlerde Akdeniz diyetine ortalama bağlılık oranı %40 ila %50 arasındadır ve yaşla birlikte azalır (133).

Genç yetişkinlik; kişisel gelişim ve kimlik geliştirme gibi büyük değişimlerle ve karar vermede artan özerklik düzeyleriyle karakterize edilir, 18-25 yaş arası dönem olarak tanımlanır. Bu yaştaki insanlar, genellikle yüksek miktarda fast food ve şekerli içecek tüketiminin eşlik ettiği, besin değeri açısından zayıf bir diyetle sahip olma eğilimindedir (134). Ayrıca, yiyecek seçiminde genellikle sosyoekonomik durum etkilidir. Ebeveynleri daha yüksek sosyoekonomik düzeyde olan gençlerin, Akdeniz diyetine daha yüksek bağlılık gösterme eğilimi vardır (135). Diyet kalitesi ileri yaşlarda bir dizi kronik hastalık riski oluşturabileceğinden, özellikle genç yetişkinler ve çocuklar için tasarlanmış uygun, güvenilir diyet değerlendirme aracı oluşturmak gereklidir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, KIDMED anketinin Akdeniz diyetine bağlılığı değerlendirmek için en yaygın kullanılan puanlama sistemlerinden biri olduğunu göstermiştir (136,137). KIDMED anketi 2004 yılında Public Health Nutrition'da yayınlanmıştır ve çocuklarda ve ergenlerde Akdeniz diyetine uyumu değerlendirmek için araştırmacılar, beslenme uzmanları ve eğitimciler tarafından uzun süredir kullanılmaktadır.

KIDMED 16 soruluk bir teste dayanır ve kendi kendine uygulanabilen veya görüşme yoluyla (çocuk doktoru, diyetisyen vb.) yürütülebilir. Akdeniz diyeti ile ilgili olumsuz çağrışımları ifade eden sorulara -1, olumlu yönü olanlara +1 değeri verilir. Değerlerin toplamına göre optimal Akdeniz diyeti, iyileştirme gerekli Akdeniz diyeti ve çok düşük diyet kalitesi şeklinde gruplandırılır (130,138).

2.2.2 Beslenme Davranış Ölçeği

Beslenme davranış ölçeği 1995 yılında, Çocuk ve Ergenler için Kardiyovasküler Sağlık Çalışması (CATCH) kapsamında geliştirildi ve daha sonrasında ülkemize uyarlandı (139). Ölçek az yağlı/ tuzlu ve çok yağlı/ tuzlu besin seçeneklerinin olduğu resimli 14 maddeden oluşmaktadır. Çocuklara besinler gösterilerek iki besin arasından hangisini daha çok (sık) yediği sorulur. Ölçek maddeleri sağlıklı besin için -1, sağlıklı besin için +1 değer almaktadır, toplam puanı -14, +14 arasındadır. Öleekten alınan toplam puanın yüksek olması sağlıklı beslenme alışkanlığını göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

“Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocuklarda Akdeniz diyetinin hastalık seyrine etkisi” konulu bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 18.05.2022 tarih ve 2022/18-02 sayılı kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

3.2. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma kesitsel tipte bir araştırmadır.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Mart 2022 – Şubat 2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı’nda gerçekleştirilmiştir.

3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı’nda Ailesel Akdeniz ateşi tanısı ile takip edilen hastalar bu klinik araştırmanın evrenini oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemine, Mart 2022 – Şubat 2023 tarihleri arasında Ailesel Akdeniz ateşi tanısı ile rutin poliklinik izlemi için başvuran 7 – 18 yaş arası hasta grubu oluşturmaktadır. AAA tanısı ile takip edilen toplam 95 hasta taranmış ve bu hastaların 91’i çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Dört hasta tanı anı genetik analiz ve klinik bulgularına ulaşamadığından analize dahil edilmemiştir.

3.4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tel- Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı olup tanı anında veya takip – tedavi sürecinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Romatoloji Bilim Dalı’na başvurmuş olmak
- 7 – 18 yaş aralığında olmak
- En az iki haftadır atak geçirmemiş olmak

3.4.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Tanı anı laboratuvar, genetik ve klinik bulgu sonuçlarına ulaşamayan hastalar
- Ailesel Akdeniz ateşi atağı geçirmekte olan hastalar
- Ailesel Akdeniz ateşi hastalığına yönelik kullanılan kolşisin ve IL-1 antagonistleri dışında herhangi bir ilaç kullanan ve/veya başka bir kronik hastalığı olan hastalar

3.5. Verilerin Toplanması

Araştırmada katılımcıların velisinden ve kayıtlarından alınan bilgiler doğrultusunda cinsiyet ve ailede AAA öyküsü varlığı kaydedilmiştir. AAA semptomlarının başlangıç yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, izlem süresi, ilaç bilgileri, MEFV mutasyon sonucu, hemogram parametreleri, CRP düzeyleri bağımsız değişkenlerdir ve DEÜTF Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nın arşivinde yer alan hasta dosyalarından (son ataksız vizitteki değerleri olacak şekilde) elde edilmiştir. Hastalara poliklinik vizitleri sırasında “Akdeniz Diyet Kalitesi Ölçeği (KIDMED)” ve “Beslenme Davranış Ölçeği” olmak üzere iki beslenme anketi uygulanmıştır, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılarak CDC (Amerika Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi)'nin persentil eğrilerine uygun olarak vücut kitle indeksi (VKİ) ve VKİ persentilleri hesaplanmıştır. Olguların vücut kitle indeksleri, AAA ciddiyet skoru ve son yıldaki atak sayısı bağımlı değişkenlerdir. Akdeniz Diyet Kalitesi Ölçeği Ek-3'te ve Beslenme Davranış Ölçeği Ek-4'te sunulmuştur. AAA ciddiyet skoru olarak Pras skorlama sistemi kullanılmıştır (Tablo 4).

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (statistical package for the social science) 24.0 for Windows” paket programı kullanılarak yapıldı. Kolmogrov Smirnov Testi yapılarak gruplar arası dağılıma bakıldı. Genel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı bağımlı gruplar için bağımlı Student's T testi kullanılarak bağımsız grupların analizi için bağımsız Student's T testi analiziyle değerlendirildi.

Parametreler arası korelasyon olup olmadığını saptamak için Pearson Korelasyon analizi yapıldı. Sonuçları yüzde ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. P değerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.05$).



4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler ve Semptomlar

Akdeniz Diyeti kalite indeksi (KIDMED)'nden aldıkları puana göre hastalar üç gruba ayrıldı (Grup 1: ≤ 3 , Grup 2: 4-7, Grup 3: ≥ 8). Üç grup arasında cinsiyet, aile öyküsü, MEFV homozigot gen mutasyonu varlığı, VKİ persentili, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve kolşisin direnci açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. KIDMED'e göre demografik veriler ve semptomlar

	Grup 1 KIDMED ≤ 3 n=33(36,2)	Grup 2 KIDMED4-7 n=30(32,9)	Grup3 KIDMED ≥ 8 n=28(30,7)	p-değeri
Cinsiyet(kadın)	13(39,3)	12(40)	10(35,7)	0.778
Aile öyküsü +	21(63)	19(63,3)	16(57,1)	0.614
MEFV homozigot mutasyon +	6(18,1)	10(33,3)	9(32,1)	0.211
VKİ persentil (≥ 85)	9(27,2)	9(30)	8(28,5)	0.904
Ateş	22(66,6)	21(70)	18(64,2)	0.860
Karın ağrısı	29(87,8)	26(86,6)	24(85,7)	0.804
Göğüs ağrısı	1(3,0)	6(20)	2(7,1)	0.523
Artrit	7(21,2)	9(30)	5(17,8)	0.798
ELP	18(54,5)	15(50)	13(46,4)	0.528
Kolşisin direnci	5(15,1)	7(23,3)	6(21,4)	0.524

*KIDMED; Grup 1: ≤ 3 çok düşük kalitede beslenme, Grup 2: 4-7 geliştirilmesi gereken beslenme, Grup 3: ≥ 8 optimal kalitede beslenme

**Veriler n, sayı ve parantez içi yüzde olarak verilmiştir.

***Üç gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır.

Beslenme davranış ölçeği (BDÖ)'nden aldıkları puana göre hastalar iki gruba ayrıldı (Grup 1: ≤ 0 , Grup 2: > 0). İki grup arasında cinsiyet, aile öyküsü, MEFV homozigot gen mutasyonu varlığı, VKİ persentili, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve kolşisin direnci açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Beslenme Davranış Ölçeğine göre demografik veriler ve semptomlar

	Grup 1 BDÖ ≤ 0 n=47 (51,6)	Grup 2 BDÖ > 0 n=44 (48,3)	p-değeri
Cinsiyet(kadın)	17(36,1)	18(40,9)	0.672
Aile öyküsü +	31(65,9)	25(56,8)	0.396
MEFV homozigot mutasyon +	13(27,6)	12(27,2)	0.967
VKİ Persentil ($\geq \%85$)	16(34,0)	10(22,7)	0.235
Ateş	32(68,0)	29(65,9)	0.826
Karın ağrısı	42(89,3)	37(84,0)	0.543
Göğüs ağrısı	5(10,6)	4(9,09)	0.806
Artrit	14(29,7)	7(15,9)	0.140
ELP	29(61,7)	17(38,6)	0.036
Kolşisin direnci	12(25,5)	6(13,6)	0.193

*Beslenme davranış ölçeği Grup 1: ≤ 0 , Grup 2: > 0

**Veriler n, sayı ve parantez içi yüzde olarak verilmiştir.

***İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır.

Ancak, egzersizle indüklenen bacak ağrısı (ELP) açısından anlamlı bir fark saptandı ($p = 0.036$). Grup 1'de ($BDÖ \leq 0$) 29 hastada ELP varken, Grup 2'de ($BDÖ > 0$) 17 hastada ELP tespit edildi (Tablo 8). Bu sonuç, beslenme davranışının AAA hastalarında ELP riskini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

4.2 Beslenme Davranış Ölçeği ile İlgili Bulgular

Ailesel Akdeniz ateşi hastaları beslenme davranış ölçeği (BDÖ) puanlarına göre Grup 1 ($BDÖ \text{ puanı} \leq 0$) ve Grup 2 ($BDÖ \text{ puanı} > 0$) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında AAA hastalık ciddiyet skoru (Pras) açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9). Semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, izlem süresi ve lökosit değeri açısından da iki grup arasında anlamlı farklar bulunmadı.

Ancak, VKİ değeri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p = 0.016$). Grup 1'de ($BDÖ \text{ puanı} \leq 0$) ortalama VKİ değeri 20.5 ± 3.8 iken, Grup 2'de ($BDÖ \text{ puanı} > 0$) ortalama VKİ değeri 18.3 ± 4.5 olarak bulundu (Tablo 9). Bu bulgu, beslenme davranışının AAA hastalarının vücut ağırlığı üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 9. Beslenme Davranış Ölçeğine göre klinik veriler

	Grup 1 BDÖ≤0 (n=47)	Grup 2 BDÖ>0 (n=44)	p-değeri
AAA Ciddiyet Skoru (Pras)	6.83±2.2	6.45±2.0	0.408
Semptomların başlangıç yaşı(ay)	64.3±38.9	64.9±48.4	0.949
Tanı yaşı(ay)	82.0±43.1	89.5±46.4	0.425
Tanıda gecikme	18.8±21.0	24.5±29.5	0.297
İzlem süresi	56.8±42.6	51.2±42.8	0.530
VKİ	20.5±3.8	18.3±4.5	0.016
Son yıl atak sayısı	1.28±1.4	1.25±1.5	0.933
Kolşisin dozu	0.023±0.014	0.024±0.011	0.663
Hemoglobin	13.1±1.4	13.0±1.3	0.550
Lökosit	6.653±2.023	6.779±2.035	0.767
Nötrofil/Lenfosit oranı	1.87±1.4	1.46±0.7	0.090
Platelet	285,319±70,353	300,454±86,673	0.365
MPV	8.73±0.9	8.49±1.0	0.252
CRP	3.71±4.9	5.07±12.4	0.502

*Beslenme davranış ölçeği; Grup 1: ≤0, Grup 2: >0

**Gruplar arası veriler ortalama±standart sapma ya da ortanca[25persentil-75persentil] şeklinde verilmiştir.

***Bağımsız gruplarda t-testi kullanılmıştır.

Beslenme davranışı ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için AAA hastaları beslenme davranış ölçeğinden aldıkları puana göre Grup 1 ($BDÖ \leq 0$) ve Grup 2 ($BDÖ > 0$) olarak iki gruba ayrıldı. Pras skorlarına göre ise <9 : hafif-orta AAA ciddiyet grubu ve ≥ 9 : ağır AAA ciddiyet grubu olarak ayrıldı. Beslenme davranış ölçeğinden aldıkları puan ile AAA ciddiyet skoru arasında ilişki saptanmadı (Tablo 10) ($p=0.372$).

Tablo 10. Beslenme Davranış Grubu- Ailesel Akdeniz Ateşi Ciddiyet Skoru

		Beslenme Davranış Ölçeği Puanı		p-değeri
		≤ 0 beslenme davranış puanı	> 0 beslenme davranış puanı	
AAA Ciddiyet Skoru	<9 hafif-orta	36	37	0.372
	≥ 9 ağır	11	7	

*İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır.

4.3 Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi (KIDMED) ile İlgili Bulgular

Araştırmada ayrıca KIDMED'e göre de klinik veriler incelendi (Tablo 11). AAA hastaları Akdeniz diyeti kalite indeksinden aldıkları puana göre Grup 1 ($KIDMED \leq 3$, çok düşük kalitede beslenme), Grup 2 ($KIDMED 4-7$, geliştirilmesi gereken beslenme) ve Grup 3 ($KIDMED \geq 8$, optimal kalitede beslenme) olarak üç gruba ayrıldı.

Tablo 11. KIDMED grubuna göre klinik veriler

	Grup 1 KIDMED $\leq$ 3 (n=33)	Grup 2 KIDMED4-7 (n=30)	Grup 3 KIDMED $\geq$ 8 (n=28)	p-değeri
Semptom başlangıç yaşı (ay)	70.7 $\pm$ 49.3	72.3 $\pm$ 45.8	49.3 $\pm$ 28.6	0.079
Tanı yaşı (ay)	92.2 $\pm$ 47.8	91.5 $\pm$ 49.2	71.5 $\pm$ 32.4	0.134
Tanıda gecikme	21.4 $\pm$ 21.0	21.2 $\pm$ 33.5	22.2 $\pm$ 20.8	0.988
İzlem süresi (ay)	50.1 $\pm$ 46.6	46.8 $\pm$ 39.6	66.5 $\pm$ 39.2	0.172
VKİ	19.3 $\pm$ 4.2	19.9 $\pm$ 4.5	19.0 $\pm$ 4.2	0.736
VKİ persentil	48.5 $\pm$ 33.9	55.6 $\pm$ 33.1	49.1 $\pm$ 36.1	0.675
AAA ciddiyet skoru	6.7 $\pm$ 2.2	6.5 $\pm$ 1.8	6.6 $\pm$ 2.3	0.958
Son yıl atak sayısı	1.4 $\pm$ 1.6	1.1 $\pm$ 1.3	1.1 $\pm$ 1.3	0.555
Kolşisin dozu	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.441
Hemoglobin	13.0 $\pm$ 1.4	13.2 $\pm$ 1.3	13.0 $\pm$ 1.4	0.698
Lökosit	7.248 $\pm$ 2.508	6.823 $\pm$ 1.712	5.967 $\pm$ 1.427	0.043
Nötrofil/Lenfosit	2.0 $\pm$ 1.6	1.5 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 0.6	0.137
Platelet	305,181 $\pm$ 74,374	285,933 $\pm$ 76,980	285,035 $\pm$ 85,827	0.522
MPV	8.5 $\pm$ 1.1	8.6 $\pm$ 0.9	8.7 $\pm$ 0.7	0.686
CRP	4.1 [0.2-19.3]	2.55 [0.2-16.7]	6.6 [0.2-62.6]	0.251

*KIDMED; Grup 1: $\leq$ 3 çok düşük kalitede beslenme, Grup 2: 4-7 geliştirilmesi gereken beslenme, Grup 3: $\geq$ 8 optimal kalitede beslenme

** Gruplar arası veriler ortalama $\pm$ standart sapma ya da ortanca[25persentil-75persentil] şeklinde verilmiştir.

***ANOVA testi ile 3 grup karşılaştırılması yapılmış, p<0.05 çıkan değişkenler için post-hoc analiz için Tukey HSD testi kullanılmıştır. p=0.035 (Grup1-Grup3)

Semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, izlem süresi, VKİ değeri, VKİ persentili, AAA ciddiyet skoru, son yıl atak sayısı ve kolşisin dozu açısından üç grup arasında anlamlı farklar saptanmadı (Tablo 11).

Ancak, lökosit değeri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p = 0.043$). Grup 1 ($KIDMED \leq 3$) için ortalama lökosit değeri 6823 ± 1712 ve Grup 3 ($KIDMED \geq 8$) için ortalama lökosit değeri 5967 ± 1427 olarak bulundu (Tablo 11). Bu sonuç, Akdeniz diyetinin AAA hastalarında inflamasyon belirteçlerinden biri olan lökosit düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir.

Akdeniz diyeti ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için AAA hastaları KIDMED'ten aldıkları puana göre KIDMED puanı A: ≤ 3 ; çok düşük kalitede beslenme, >3 ; orta-optimal kalitede beslenme ve KIDMED puanı B: <8 ; orta-düşük kalitede beslenme, ≥ 8 ; optimal kalitede beslenme olarak iki ayrı grup şeklinde analiz edildi. Pras skorlarına göre ise AAA ciddiyet skoru: <9 ; hafif-orta ve ≥ 9 ; ağır AAA ciddiyet grubu olarak analiz edildi. Akdeniz diyeti kalite indeksinden aldıkları puan ile AAA ciddiyet skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. KIDMED Puanı A- Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Ciddiyet Skoru

		KIDMED Puanı A		p-değeri
		≤ 3 çok düşük kalitede beslenme	>3 orta-optimal kalitede beslenme	
AAA Ciddiyet Skoru	<9 hafif-orta	26	47	0.797
	≥ 9 ağır	7	11	

*KIDMED puanı A: ≤ 3 çok düşük kalitede beslenme, >3 orta-optimal kalitede beslenme

**İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 13. KIDMED Puanı B- Ailesel Akdeniz Ateşi Ciddiyet Skoru

		KIDMED Puanı B		p-değeri
		<8 orta-düşük kalitede beslenme	≥8 optimal kalitede beslenme	
AAA Ciddiyet Skoru	<9 hafif-orta	50	23	0.757
	≥9 ağır	13	5	

*KIDMED puanı B: <8 orta-düşük kalitede beslenme, ≥8 optimal kalitede beslenme

**İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır.

Akdeniz diyeti kalite indeksi ile AAA ciddiyyet skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 12, Tablo 13).

Çalışmamızda ayrıca M694V homozigot mutasyonu ile hastaların AAA ciddiyyet skorları ve kolşisin dirençleri karşılaştırıldı (Tablo 14, Tablo 15).

Tablo 14. AAA ciddiyyet skoru-M694V homozigot mutasyon arası ilişki

		M694V Homozigot Mutasyon		p-değeri
		VAR	YOK	
AAA Ciddiyet Skoru	3-5 hafif	2	28	0.000
	6-8 orta	11	32	
	≥9 ağır	12	6	

*İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 15. Kolşisin Direnci-M694V Homozigot Mutasyon arası ilişki

	M694V Homozigot Mutasyon		p-değeri
	VAR	YOK	
Kolşisin Direnci (+)	14	4	0.000
Kolşisin Direnci (-)	11	62	

*İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanılmıştır.

Ailesel Akdeniz ateşi ciddiyyet skoru açısından yüksek puan alan hastalarda; M694V homozigot mutasyon sıklığı, düşük puan alanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p <0.001) (Tablo 14). Kolşisin direnci görülen hastalarda M694V

homozigot mutasyon görülme sıklığı kolşisin direnci görülmeyen hastalara göre yüksektir ($p < 0.001$) (Tablo 15).

Sonuç olarak, bu çalışmada beslenme davranış ölçeği ve Akdeniz diyetinin AAA hastalarında klinik veriler, demografik veriler ve semptomlar üzerindeki etkileri değerlendirildi (Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9, Tablo 11). Bulgular, beslenme davranışının AAA hastalarında vücut kitle indeksini ve egzersizle indüklenen bacak ağrısını etkileyebileceğini göstermektedir (Tablo 8, Tablo 9). Akdeniz diyetinin ise lökosit düzeyleri üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Tablo 11).

Çalışmamızın ikincil sonuçları açısından değerlendirildiğinde AAA ciddiyet skoru olarak yüksek puan alan hastalarda M694V homozigot mutasyon sıklığı düşük puan alanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Ailesel Akdeniz ateşi tanımlı çocuklarda Akdeniz diyetinin hastalık seyrine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Akdeniz diyeti ile AAA hastalarının vücut kitle indeksleri ve egzersizle indüklenen bacak ağrıları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ancak atak sıklığı arasında ilişki gözlenmemiştir. İnflamasyonla ilişkili ciddi komplikasyonların diyet ile en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Bu anlamda çalışmamızın bulgularının literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Literatürde birçok gıdanın ve besleyici olmayan gıda bileşeninin hem akut hem de kronik inflamasyonu modüle ettiğini öne süren önemli miktarda kanıt vardır (140–142). Ayrıca Akdeniz diyeti benzeri yağdan ve tuzdan fakir diyet ile beslenen hastalarda diyet ile KKH, SLE, bazı maligniteler, romatoid artrit (RA), inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gibi hastalıkların ve inflamasyonun ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (143–145). Beslenme alışkanlıklarının, KKH ve kanserin gelişimini etkileyebileceklerine dair kanıtların ardından otoimmün, inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisine büyük ilgi gösterilmiştir.

Lopez-Garcia ve ark. 2004 yılında 732 sağlıklı kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, Akdeniz diyeti benzeri sebze, meyve vb ağırlıklı, yağdan fakir beslenme düzeni ile plazma CRP ve E-selektin konsantrasyonları arasında ters korelasyon olduğunu, yüksek karbonhidrat ve yağ içeren batılı beslenme modeli ile CRP, IL-6, E-selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 plazma konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdi. CRP ve IL-6; sistemik inflamasyonun ve koroner kalp hastalığının, E-selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 ise endotel disfonksiyonunun belirteçleridir. Sonuç olarak, majör diyet kalıplarının, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu belirteçleri ile ilişkisini ortaya koydular (146). Masson ve ark. ise yaptıkları randomize kontrollü çalışma ile postprandiyal lipemi ve glisemi ile IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin plazma konsantrasyonunun arttığını, çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin bir yemekten sonra aynı sitokinlerin daha düşük plazma düzeyleri olduğunu ortaya çıkardı ve kilolu erkeklerde diyetle doymuş yağ asitleri yerine doymamış yağ asitlerinin tercih edilmesinin bu inflamatuvar etkiyi

azaltabileceğini bildirdiler (10). Sureda ve ark. tarafından Akdeniz diyeti alışkanlığı olan yetişkinlerde yüksek adiponektin seviyeleri ve daha düşük leptin, TNF- α , PAI-1 ve CRP seviyeleri bulunarak inflamatuvar belirteçlerin diyet ile ilişkisi ortaya konulmuştur (7). Diyet ile inflamasyon ilişkisini ortaya koyan bu çalışmalar inflamatuvar hastalıklar üzerinde diyetin etkisi hakkında merak uyandırmaktadır. Benzer şekilde çalışmamızda Akdeniz diyet kalitesi indeksine göre çok düşük kalitede beslenen gruptaki lökosit sayısı optimal kalitede beslenen gruptaki lökosit sayısından anlamlı olarak yüksek saptandı ve bu durum Akdeniz diyetinin subklinik inflamasyona olumlu etkisinden kaynaklanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir.

Rambod ve ark. yaptıkları çalışmada otoimmün inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit (RA) ile beslenme ilişkisini araştırdılar. Yeşil çay ve kahve tüketiminin RA'yı önleyebileceğini, tam yağlı süt ve katı yağ tüketiminde artışın ise daha yüksek RA riski ile ilişkili olabileceğini öne sürdüler. Bu nedenle, diyet değişikliği, bu risk ve önleyici faktörlerin dikkate alınmasının yararlı olabileceği ve hastalığı azaltabileceğini belirttiler (147). Bir başka inflamatuvar hastalık olan SLE ile beslenme ilişkisi üzerine çalışma yapan Constantin ve ark. ise yüksek düzeyde PUFA (çoklu doymamış yağ asidi) içeren diyetlerin, SLE ve antifosfolipid sendromlu kadınlarda fetal kayıp ve semptom riskini azalttığını ve ayrıca genel klinik durum üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini ayrıca orta derecede protein alımının, lifli gıda tüketiminin ve vitaminlerin böbrek fonksiyonu, hiperlipidemi, serum CRP düzeyi, hastalık şiddeti üzerine olumlu etkisi olduğunu belirttiler (9). Celiberto ve ark. inflamatuvar hastalık olan İBH ile beslenme ilişkisi araştırmalarında, günlük aşırı kalori alımının, vücut enerji homeostazını olumsuz etkileyerek sistemik inflamasyona neden olan metabolik yük oluşturduğunu ve mevcut İBH tedavilerinin yanında, bağırsağı inflamasyona karşı koruyabilen beslenme ve mikrobiyolojik müdahalelerin, İBH tedavilerinin bir sonraki kaynağı olabileceğini öne sürdüler (148).

RA, SLE, multipl skleroz (MS) ve İBH ile ilgili deneysel modeller ve klinik çalışmalar, işlenmiş gıdalarda tipik olan aşırı tuzun, bağışıklık hücrelerinin aktivitesini bir proinflamatuvar yanıtı sürdürmeye doğru yönlendirebileceği varsayımında hemfikirdir (149–152). Barbaro ve ark. tarafından yüksek tuz alımının dentritik hücrelerde NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla süperoksit üretimini artırdığı ve

inflamasyonu tetiklediği bildirilmiştir (11). Bu çalışmalara ek olarak yapılan deneysel bir çalışma, daha yüksek tuz alımının, T helper (Th) hücrelerinin proinflamatuvar Th17 alt tiplerine farklılaşmasına neden olduğunu ileri sürdü (153). Başka bir çalışma da tuzun Th hücrelerinde DNA demetilasyonu dahil olmak üzere epigenetik değişikliklere yol açtığını ve böylece otoimmüniteye neden olduğunu ortaya koydu. Daha yüksek tuz konsantrasyonu ayrıca makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması, dendritik hücrelerde aşırı aktivasyon ve IL-1 β 'nin aşırı ekspresyonu ile de ilişkilendirildi (154). Diyetin inflamatuvar hastalıkların üzerine etkisini araştıran son çalışmalar ile Akdeniz diyetinin metilasyon profili ve beyaz kan hücrelerinde mikroRNA'ların ekspresyonu gibi inflamasyon modülasyonu ile ilgili olan moleküler parametreleri değiştirdiği gösterilmiştir. Benzer çalışmalarda da Akdeniz diyetinin epigenetik mekanizmalar aracılığıyla anti-inflamatuvar etki gösterip otoinflamatuvar hastalıklar üzerine yararlı etki gösterebileceği üzerine sonuçlar mevcuttur (7,8).

Biz de çalışmamızda literatüre benzer şekilde inflamatuvar bir hastalık olan AAA hastalarında Akdeniz diyeti ile atak sıklığı, hastalık ciddiyeti ve inflamatuvar belirteçler, semptomlar gibi demografik, klinik, prognostik faktörlerin ilişkisini araştırdık.

Diyet ile AAA ilişkisini ilk olarak 1961 yılında Mellinkoff ve ark. ortaya koydular. Sekiz AAA hastasında yaptıkları bir çalışmada, düşük yağlı diyetin ateş ataklarının insidansını büyük ölçüde azalttığını öne sürdüler. Ayrıca diyet uyumsuzluğu ile akut alevlenmeler arasında yakın bir ilişki olduğunu keşfettiler (155). Çalışmamızda hastalarımızın akut faz reaktanları, atak sıklığı, kolşisin dozu ve hastalık şiddetini beslenme davranışı gruplarında benzer gözledik. Literatürden farklı olarak kolşisin yanıtı ile beslenme davranışı arasında ilişkiye rastlamadık. Bu sonucun hasta sayısının azlığından ve yemeklerde tuz ve yağın kantitatif olarak ölçülmemesinden kaynaklandığı düşünüldü.

1974 yılında ise Schwabe ve ark.'nın, 100 Ermeni AAA hastasında yaptıkları çalışmada diyet ve AAA atakları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Bu çalışmada 20 gr /gün yağ içeren diyete bağlılık en büyük sorunu temsil ediyordu ve 46 hastadan sadece 18'i diyeti 2 yıl boyunca tamamen uygulayabildi. Bu nedenle istatistiksel veriler anlamlı kabul edilmedi (156).

Ayrıca bazı yiyeceklerin (yağlı ve tuzlu yiyecekler, inek sütü, mamalar, buğday) AAA ataklarının potansiyel tetikleyicileri olduğu öne sürülmüştür. Anne sütü ve süt, çocuklukta tüketilen ana besin olduğundan, doğuştan gelen bağıışıklığın gelişimindeki önemli rolü göz önüne alındığında, bir çalışma emzirmenin hastalığın ciddiyeti üzerinde bir etkisinin olup olamayacağını değerlendirdi. B. Makay ve E.Ünsal 2009 yılında 81 AAA hastasının anneleri ile yaptıkları bir anket çalışmasında anne sütü almanın ve emzirme süresinin AAA'nın hastalık şiddetine veya hastalık semptomlarının başlamasını geciktirmeye etkisinin olmadığını gösterdiler. İnek sütü ve diğer takviyelerin verilmeye başlandığı yaşla da bir korelasyon gösterilmemiştir (157).

Yenokyan ve ark. 2012 de yaptıkları çapraz vaka karşılaştırma (case-crossover) çalışmasında, yüksek yağ içeren gıda maddelerinin tüketimi ile AAA atakları geliştirme olasılığı arasında negatif, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki buldular. Bu bulgunun olası nedeninin ise, AAA atakları öncesinde iştahsızlık ve herhangi bir gıdanın az tüketilmesi olabileceğini, bu nedenle doğrudan yağ tüketimi ölçümleri kullanılarak veya gıda tüketimi anketleri veya gıda günlükleri kullanılarak gıda tüketimi hakkında daha ayrıntılı sonuçları toplamanın faydalı olabileceğini öne sürdüler (158). AAA hastalarında atak sıklığı üzerine diyetin etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise Karadağ ve ark. hastaların %10'unda yüksek gıda alımının atakları tetikleyici predispozan faktör olabileceğini bildirilmişlerdir (12). Kazem ve ark. 2020 yılında 73 hastada yaptıkları çalışmada düşük yağ, düşük karbonhidrat, yüksek taze meyve ve sebze diyetinin inflamasyonu azaltıp AAA hastalarında genel durumu iyileştirebileceğini ve AAA'da daha iyi prognoz, daha az atak sıklığı ve yoğunluğu sağlayabileceğini öne sürdüler (159). Literatürden farklı olarak çalışmamızda beslenme davranış ölçeği ve Akdeniz diyeti ile atak sıklığı ve AAA ciddiyet skoru arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Bu durumun beslenme alışkanlığını etkileyen ekonomik, etnik ve sosyokültürel farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği ve AAA kliniğinin pek çok epigenetik faktörden etkilenebileceği sonucuna varıldı.

Ekinci ve ark., 2020 yılında çocuk yaş grubu AAA hastalarında yaptıkları bir çalışmada daha az tuzlu veya yağlı öğünleri tercih edenlerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tam kolşisin yanıtı oranı buldular. Ancak diyet öz-yeterlik ve

davranışlarına göre gruplandırılan hastalar arasında semptomlar ve laboratuvar sonuçları açısından farklılık gösteremediler (13). Çalışmamızda Akdeniz diyet alışkanlığı ile hastalık semptomları ve kolşisin direncinin etkilenmemiş olduğu görülmektedir. Literatürde beslenme ile barsak mikrobiyatasında iyileşmenin AAA'lı hastalarda klinik durum ve tedavi direncini olumlu etkileyebileceği bildirilse de bu durumun çalışmaların genellikle erişkin yaş grubunda gerçekleştirilmiş oluşu ve çocuk yaş grubu hasta popülasyonunda gerçekleştirilen klinik çalışma sayısındaki azlık nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Literatürle benzer olarak beslenme davranış puanı ile ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit semptomları arasında ilişki saptamadık. Ancak literatürden farklı olarak beslenme davranışı ile ELP arasında anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca hastalarımızda Akdeniz diyet alışkanlığı yüksek olanların lökosit sayısını anlamlı düşük saptadık. Bu her iki durum Akdeniz diyetinin subklinik inflamasyona olumlu etkisinden kaynaklanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Ek olarak beslenme davranış ölçeği puanı yüksek olan hastalarımızın vücut kitle indeksini anlamlı düşük saptadık. Bu durumun da ELP sıklığının azalmasına katkı sağladığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak; diyet ile AAA'nın klinik seyri arasındaki ilişki hala belirsizdir ve daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyar. Aşırı kısıtlama olmaksızın, zengin, sürdürülebilir bir diyetin kullanılması ve anti-inflamatuvar etkiye sahip takviyeler, AAA hastalarının yaşam kalitesini artırabilen yardımcı bir terapötik strateji olabilir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında ataklara yol açabilecek ve hastalık seyrini etkileyebilecek pek çok epigenetik ve çevresel faktörün rol oynadığı da unutulmamalıdır. Bu nedenle muhtemel risk faktörleri belirlenip, ataklar ile oluşabilecek komplikasyonlar uygun diyet alışkanlıkları ile en aza indirilmeye çalışılmalıdır.

5.1. Çalışmamızın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

İnflamatuvar hastalıklar ile diyet ilişkisi pek çok farklı çalışma ile araştırılmaktadır. Ancak literatürde çocuk yaş grubu hastalarda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuk yaş grubu popülasyonda gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma metodolojimiz geçerlilik ve güvenilirlik ölçeklerine uygun diyet alışkanlığına dair

objektif veriler sağlayan iki ayrı beslenme anketi ile gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle diyet ilişkisi hakkında standardizasyon sağlanmış ve güvenilir objektif veriler ile inflamatuvar hastalık ilişkisi ortaya konulması çalışmamızın bir başka güçlü yönüdür. Ek olarak doğrudan hastalara ya da birinci derece hasta yakınlarına sorulan birebir sorular ile çalışmanın gerçekleştirilmesi de ölçeklerin güvenilir sonuçlanması açısından çalışmamızın güçlü yönlerindendir. Hastalık atak sıklıkları ve semptomlar hakkında yüz yüze görüşme ile bilgi edinilmesi ile çalışma verilerinin arttırılması da yine çalışmamızın güçlü yönlerindedir.

Bunun yanında çalışmamıza ait çeşitli kısıtlılıklar da mevcuttur. Metodolojisi itibari ile bir anket çalışması oluşu, geriye dönük sonuçlar açısından hastaları incelemektedir, bu nedenle çalışma sonuçlarımız ile yeterli klinik çıkarım sağlanamaz. Tek merkezde gerçekleştirilen çalışmamızda hasta sayımız literatürdeki benzer çalışmalara göre daha azdır, ancak ocuk yaş grubu gibi kısıtlı bir popülasyonda çalışma yapma zorluğu da yadsınamaz bu nedenle ulusal, çok merkezli takip çalışması ihtiyaı ile toplumumuzda diyet ile inflamatuvar hastalık ilişkisinin ortaya konma ihtiyaı aşıkardır. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı başlangıç semptomları ile klinik sonuçları değerlendirmesidir, beslenme ilişkili atak sıklığı ve uzun süreli hasta takipleri ile semptomların değerlendirilmesi, inflamatuvar hastalık ve diyet ilişkisini daha net ortaya koyacaktır. Bu nedenle uzun dönemli hasta takip çalışmalarına ihtiyaç göze çarpmaktadır. Son olarak konu ile ilişkili yeterli hasta sayısına sahip, çok merkezli, randomize kontrollü klinik çalışma ihtiyaı mevcuttur. Ancak etik anlamda çocukları belli bir diyetle yönlendirerek randomizasyon gerçekleştirilemeyeceği için böyle bir metodolojik çalışma mümkün değildir. Bu nedenle kliniğimizde takip edilen AAA hastaları davet edilerek bu gerçekleştirilen çalışmamız ile klinik sonuçlara ulaşılmaya çalışılmıştır.

6.SONUÇ

Akdeniz diyeti ve beslenme davranışı ile ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit semptomları ve kolşisin direncinin etkilenmemiş olduğu görülmektedir.

Beslenme davranışı değişikliği ile AAA hastalarının vücut kitle indeksleri ve egzersizle indüklenen bacak ağrıları azaltılabilir.

Yüksek Akdeniz diyet alışkanlığı AAA hastalarında lökosit değerini düşürebilir. Fakat CRP, ESH değerleri, atak sıklığı ve hastalık şiddetini azaltmamaktadır.

M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda hastalık ciddiyet skoru ve kolşisin direnci anlamlı yüksektir.

Akdeniz diyetinin inflamasyon, barsak mikrobiyotası ve pek çok hastalık üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Anti-inflamatuar etkiye sahip Akdeniz diyeti AAA hastalarının atak sıklığını ve hastalık ağırlık skorunu azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırmaya yardımcı bir strateji olabilir. Diyet ile AAA arasındaki ilişki hala belirsiz ve daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duymaktadır. Bu konuda daha geniş çalışma gruplarında daha fazla klinik sonuç üretilmesine ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Onen F. Familial Mediterranean fever. Vol. 26, Rheumatology International. 2006. p. 489–96.
2. Migita K, Asano T, Sato S, Koga T, Fujita Y, Kawakami A. Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management. Vol. 41, Immunological Medicine. Taylor and Francis Ltd.; 2018. p. 55–61.
3. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.presse.2018.05.001>.
4. Kucuk A, Gezer IA Ibayrak, Ucar R, Karahan AY avuz. Familial Mediterranean Fever. Vol. 57, Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové. 2014. p. 97–104.
5. Tufan A, Lachmann HJ. Familial mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: A contemporary review. Vol. 50, Turkish Journal of Medical Sciences. Turkiye Klinikleri; 2020. p. 1591–610.
6. Kelesoglu FM, Aygun E, Okumus NK, Ersoy A, Karapınar E, Saglam N, et al. Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study. Clin Rheumatol. 2016 Nov 1;35(11):2757–63.
7. Sureda A, del Mar Bibiloni M, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompарт I, et al. Adherence to the mediterranean diet and inflammatory markers. Nutrients. 2018 Jan 10;10(1).
8. Arpón A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Marti A, Razquin C, Martínez-González MA, et al. Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells. J Physiol Biochem. 2016 Aug 1;73(3):445–55.

9. Constantin M, Nita I, Olteanu R, Constantin T, Bucur S, Matei C, et al. Significance and impact of dietary factors on systemic lupus erythematosus pathogenesis (Review). *Exp Ther Med*. 2018 Nov 16;
10. Masson CJ, Mensink RP. Exchanging saturated fatty acids for (n-6) polyunsaturated fatty acids in a mixed meal may decrease postprandial lipemia and markers of inflammation and endothelial activity in overweight men. *Journal of Nutrition*. 2011 May 1;141(5):816–21.
11. Barbaro NR, Foss JD, Kryshchal DO, Tsyba N, Kumaresan S, Xiao L, et al. Dendritic Cell Amiloride-Sensitive Channels Mediate Sodium-Induced Inflammation and Hypertension. *Cell Rep*. 2017 Oct 24;21(4):1009–20.
12. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2013 Apr;33(4):893–7.
13. Ekinci RMK, Balci S, Bisgin A, Cetin FT, Tumgor G. The contribution of diet preference to the disease course in children with familial Mediterranean fever: A cross-sectional study. *Reumatologia*. 2020;58(2):81–6.
14. Aydin O, Egeli BH, Ozdogan H, Ugurlu S. Late-onset familial mediterranean fever: single-center experience and literature review. *Intern Emerg Med*. 2022 Aug 1;17(5):1301–6.
15. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial mediterranean fever: Current perspectives. Vol. 9, *Journal of Inflammation Research*. Dove Medical Press Ltd; 2016. p. 13–20.
16. Llobet-Agulló P, Sanromà-Nogués L, Salguero-Pérez IM, Aróstegui JI, Corral-Arboledas S, Coll-Sibina MT, et al. Familial Mediterranean fever in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(1):25–30.
17. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Vol. 18, *Pediatric Nephrology*. 2003. p. 853–9.

18. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. Vol. 61, Arthritis Care and Research. 2009. p. 1447–53.
19. Sarkisian T. Familial Mediterranean Fever in Armenian population [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/5448536>
20. Medlej-Hashim M, Serre JL, Corbani S, Saab O, Jalkh N, Delague V, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Lebanon and Jordan: A population genetics study and report of three novel mutations. Eur J Med Genet. 2005 Oct;48(4):412–20.
21. Belmahi L, Sefiani A, Fouveau C, Feingold J, Delpech M, Grateau G, et al. Prévalence et distribution des mutations de MEFV chez des Arabes originaires du Maghreb souffrant de fièvre familiale méditerranéenne. C R Biol. 2006 Feb;329(2):71–4.
22. Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean fever. Vol. 32, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 254–60.
23. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial mediterranean fever: What have we learned in the past years? Vol. 37, Seminars in Immunopathology. Springer Verlag; 2015. p. 363–9.
24. Di Donato G, D'angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic autoinflammatory diseases: State of the art and future perspectives. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
25. Accetturo M, D'Uggento AM, Portincasa P, Stella A. Improvement of MEFV gene variants classification to aid treatment decision making in familial Mediterranean fever. Rheumatology (United Kingdom). 2020 Apr 1;59(4):754–61.
26. Batu ED, Basaran O, Bilginer Y, Ozen S. Familial Mediterranean Fever: How to Interpret Genetic Results? How to Treat? A Quarter of a Century After the

Association with the Mefv Gene. Vol. 24, Current Rheumatology Reports. Springer; 2022. p. 206–12.

27. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug 1;78(8):1025–32.
28. Sönmez HE, Batu ED, Bilginer Y, Özen S. Discontinuing colchicine in symptomatic carriers for MEFV (Mediterranean FeVer) variants. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb 1;36(2):421–5.
29. Booty MG, Jae JC, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1851–61.
30. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations [Internet]. Available from: www.nature.com/ejhg
31. Yilmaz E, Ozen S, Balcõ B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population [Internet]. Available from: www.nature.com/ejhg
32. Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Mellins ED, Fuhlbrigge RC. Textbook of pediatric rheumatology. 748 p.
33. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Vol. 351, *Lancet*. Elsevier B.V.; 1998. p. 659–64.
34. Matzner Y, Ayesk SK, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M. Proposed Mechanism of the Inflammatory Attacks in Familial Mediterranean Fever [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
35. Barakat MH, Gumaa KA, El-Khawad Nabil AO, El-Sobki I, Fenech FF. Preliminary Communication metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial mediterranean fever.

36. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production [Internet]. 2006. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0602081103
37. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
38. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016 Jul 19;17(8):914–21.
39. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, et al. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 β -mediated inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):269–77.
40. Gohar F, Orak B, Kallinich T, Jeske M, Lieber M, von Bernuth H, et al. Correlation of Secretory Activity of Neutrophils With Genotype in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Arthritis and Rheumatology*. 2016 Dec 1;68(12):3010–22.
41. Sohar E, Gafni J, Heller H. Reviews Familial Mediterranean Fever* A Suruey of 470 Cases and Review of the Literature.
42. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol*. 2015 Sep 26;34(9):1503–11.
43. Camus D, Shinar Y, Aamar S, Langevitz P, Ben-Zvi I, Livneh A, et al. “Silent” carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet*. 2012 Sep;82(3):288–91.

44. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005 Jan 1;84(1):1–11.
45. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: Role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(10):836–8.
46. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. Vol. 24, *Ocular Immunology and Inflammation*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 422–30.
47. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, De Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E, et al. Unexplained recurrent fever: When is autoinflammation the explanation? *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(3):285–96.
48. 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 J Pediatr*. 2016 Nov 1;59:S53–6.
49. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype–genotype correlation. *Rheumatol Int*. 2015 Apr 1;35(4):629–34.
50. Mor A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2594–604.
51. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal Adhesions and Intestinal Obstructions in Patients with Familial Mediterranean Fever-Are They More Frequent? *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Apr;36(5):316–21.
52. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever [Internet]. Vol. 90. 997. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/90/1/37/1549453>

53. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of Familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1416–9.
54. İnce E, Çakar N, Tekin M, Kendirli T İl, Özkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2002;21(6):213–7.
55. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever . *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Nov;22(3):139–50.
56. Savey L, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Familial Mediterranean fever in 2020. Vol. 17, *Nephrologie et Therapeutique.* Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. S119–25.
57. Tufan A, Mercan R, Tezcan ME, Kaya A, Bitik B, Ozturk MA, et al. Enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: Increased prevalence in M694 v variant. *Rheumatol Int.* 2013 Aug;33(8):1933–7.
58. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DÜ, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):41–6.
59. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative Spondyloarthritis in Familial Mediterranean Fever. Vol. 27, *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1997.
60. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, et al. High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: Further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 28;15(1).
61. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Bilici Salman R, Satis H, et al. THE MEFV VARIANTS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND THEIR CLINICAL CORRELATIONS AİLEVİ AKDENİZ

62. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF).
63. Nishiyama M, Takahashi K, Morizumi S, Takahashi Y, Iwamura S, Sumitomo K, et al. Transient and Recurrent Pulmonary Infiltrations Associated with Familial Mediterranean Fever. *Internal Medicine*. 2022;61(22):3415–9.
64. Okutur K, Seber S, Oztekin E, Bes C, Borlu F. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of Familial Mediterranean fever.
65. Yoshioka K, Furumitsu Y, Sano T, Miyamoto T, Agematsu K. Acute pericarditis as the first manifestation of familial mediterranean fever: A possible relationship with idiopathic recurrent pericarditis. *Internal Medicine*. 2014;53(15):1659–63.
66. Kolivras A, Provost P, Thompson CT. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever syndrome: A case report with emphasis on histopathologic diagnostic clues. *J Cutan Pathol*. 2013 Jun;40(6):585–90.
67. Kavukcu S, Türkmen M, Soylu A, Kasap B, Tatli Güneş B. Skin and muscle involvement as presenting symptoms in four children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):857–60.
68. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 Jul;27(7):912–5.
69. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1708–9.

70. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30(2):138–43.
71. Öztürk K, Çakan M. Protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever in children: case-based review. Vol. 41, *Rheumatology International*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 213–8.
72. Eshed I, Kushnir T, Livneh A, Langevitz P, Ben-Zvi I, Konen E, et al. Exertional leg pain as a manifestation of occult spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever: An MRI evaluation. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(6):482–6.
73. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of vasculitis and familial Mediterranean fever. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
74. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. Vol. 6, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2018.
75. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The Changing Face of Familial Mediterranean Fever. 1996.
76. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol.* 2015 Sep 26;34(9):1503–11.
77. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Ruth Gallimore J, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis [Internet]. Vol. 356, *N Engl J Med*. 2007. Available from: www.nejm.org
78. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(1):79–81.

79. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatol Int.* 2016 Apr 1;36(4):483–7.
80. Hu Z De, Chen Y, Zhang L, Sun Y, Huang YL, Wang QQ, et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clinica Chimica Acta.* 2013 Oct 1;425:202–5.
81. Sakallı H, Kal Ö. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2013;32(8):1185–90.
82. Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep.* 2011 Nov;38(8):5065–9.
83. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Vol. 13, *Genetics in Medicine.* 2011. p. 263–9.
84. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Rheumatology.* 2000;14(3):477–98.
85. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879–85.
86. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48(4):395–8.
87. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in

children with periodic fevers: Results from a multicenter international registry. *Journal of Rheumatology*. 2016 Jan 1;43(1):154–60.

88. Tanatar A, Sönmez HE, Karadağ ŞG, Çakmak F, Çakan M, Demir F, et al. Performance of Tel-Hashomer, Livneh, pediatric and new Eurofever/PRINTO classification criteria for familial Mediterranean fever in a referral center. *Rheumatol Int*. 2020 Jan 1;40(1):21–7.
89. Eisenstein EM., Berkun Y., Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever: a critical digest of the 2012-2013 literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Sep;3(3 Suppl 77):103–7.
90. Ozcan G, Cayci S, Celikel Acar B, Basaran O, Aydin F, Elhan AH, et al. Is the performance of the international severity scoring system for familial mediterranean fever in children better than other scoring systems? *Int J Clin Pract*. 2021 Nov 1;75(11).
91. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998 Jan 13;75(2):216–9.
92. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):57–64.
93. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, Polat A, Peru H, Karaoglu A, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: Is it necessary to develop a new one? *Rheumatology*. 2012 Apr;51(4):743–8.
94. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 1;75(6):1051–6.

95. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. Vol. 19, Current Rheumatology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
96. Avar-Aydın PO, Ozcakar ZB, Aydın F, Karakas HD, Cakar N, Yalcinkaya F. The expanded spectrum of arthritis in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2022 May 1;41(5):1535–41.
97. Eldad Ben-Chetrit. Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterraneanfever>.
98. Wekell P, Wester T. Familial Mediterranean fever may mimic acute appendicitis in children. Vol. 38, Pediatric Surgery International. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1099–104.
99. Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and glomerular diseases in familial mediterranean fever. Vol. 57, Medicina (Lithuania). MDPI; 2021.
100. Van Der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Vol. 5, Clinical and Experimental Medicine. 2005. p. 87–98.
101. Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Ayaz NA. The Value of Serum Amyloid A Levels in Familial Mediterranean Fever to Identify Occult Inflammation during Asymptomatic Periods. Journal of Clinical Rheumatology. 2021 Jan 1;27(1):1–4.
102. Sargsyan Y, Sargsyan A. Endothelial biomarkers in patients with familial Mediterranean fever associated vascular disease and vasculopathy. Pediatric Rheumatology. 2015 Sep 28;13(1).
103. 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* (United Kingdom). 2017 Sep 1;56(9):1597–606.
104. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972; 287:1302.
 105. Zemer D, Pras M, Sohar E et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986; 314:1001–5.
 106. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic Colchicine Therapy in Familial Mediterranean Fever A Controlled, Double-Blind Study [Internet]. Available from: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19492/>
 107. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever: a doubleblind trial. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(18):934–7.
 108. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: Old and New. Vol. 128, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2015. p. 461–70.
 109. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl. 67): S77–86.
 110. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. Vol. 119, *Pediatrics*. 2007.
 111. Misra DP, Gasparyan AY, Zimba O. Benefits and adverse effects of hydroxychloroquine, methotrexate and colchicine: searching for repurposable drug candidates. Vol. 40, *Rheumatology International*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1741–51.

112. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: The dark side of an ancient drug. Vol. 48, *Clinical Toxicology*. 2010. p. 407–14.
113. Tunca M, Akar S, Soy Turk M. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial The impact of diabetic conditions on collagen structure View project [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/8204147>
114. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. Vol. 47, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2017. p. 115–20.
115. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
116. Lipsker D, Lachmann H. IL-1 inhibition in cryopyrin-associated periodic syndrome and beyond: A million dollar question about the injection schedule of biotherapies. Vol. 223, *Dermatology*. 2011. p. 119–21.
117. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr*. 2008 Jun;167(6):695–6.
118. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 1;75(4):644–51.
119. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):387–91.

120. Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, Yalçinkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: Case series with long term follow-up. Vol. 31, Clinical Rheumatology. 2012. p. 1267–71.
121. Sakallioglu O, Duzova A, Ozen S, Sakallioglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever.
122. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy Traditional Mediterranean Diet: An Expression of Culture, History, and Lifestyle [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/55/11/383/1831631>
123. B Rimm UE, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men.
124. Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. British Journal Of Nutrition [Internet]. 2000 Dec 1;84(6):205–9. Available from: <http://www.ingentaselect.com/rpsv/cgi-bin/cgi?ini=xref&body=linker&reqdoi=10.1079/096582197388554>
125. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, mono-unsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man.
126. Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. Lancet. 1987 Jan 17;1(8525):122–5.
127. Lipworth L, Mari'a M, Marti'nez EM, Angell J, Hsieh CC, Trichopoulos D. REVIEW Olive Oil and Human Cancer: An Assessment of the Evidence 1. 1997.
128. Olive oil and breast cancer. 1995.

129. Bautista D, Obrador A, Moreno V, Cabeza E, Canet R, Benito E, et al. Ki-ras Mutation Modifies the Protective Effect of Dietary Monounsaturated Fat and Calcium on Sporadic Colorectal Cancer [Internet]. Vol. 6. 1997. Available from: <http://aacrjournals.org/cebp/article-pdf/6/1/57/2289425/57.pdf>
130. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004 Oct;7(7):931–5.
131. Costarelli V, Koretsi E, Georgitsogianni E. Health-related quality of life of Greek adolescents: The role of the Mediterranean diet. *Quality of Life Research.* 2013 Jun;22(5):951–6.
132. Santomauro F, Lorini C, Tanini T, Indiani L, Lastrucci V, Comodo N, et al. Adherence to mediterranean diet in a sample of tuscan adolescents. *Nutrition.* 2014 Nov 1;30(11–12):1379–83.
133. Sahingoz SA, Sanlier N. Compliance with Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) and nutrition knowledge levels in adolescents. A case study from Turkey. *Appetite.* 2011 Aug;57(1):272–7.
134. Nelson MC, Story M, Larson NI, Neumark-Sztainer D, Lytle LA. Emerging adulthood and college-aged youth: An overlooked age for weight-related behavior change. Vol. 16, *Obesity.* 2008. p. 2205–11.
135. Novak D, Štefan L, Prosoli R, Emeljanovas A, Mieziene B, Milanović I, et al. Mediterranean diet and its correlates among adolescents in non-mediterranean European countries: A population-based study. *Nutrients.* 2017 Feb 22;9(2).
136. Iaccarino Idelson P, Scalfi L, Valerio G. Adherence to the Mediterranean Diet in children and adolescents: A systematic review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2017 Apr 1;27(4):283–99.

137. Štefan L, Prosoli R, Juranko D, Čule M, Milinović I, Novak D, et al. The reliability of the mediterranean diet quality index (KIDMED) questionnaire. *Nutrients*. 2017 Apr 23;9(4).
138. Altavilla C, Caballero-Perez P. An update of the KIDMED questionnaire, a Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. Vol. 22, *Public Health Nutrition*. Cambridge University Press; 2019. p. 2543–7.
139. Parcel GS, Edmundson E, Perry CL, Feldman HA, O'Hara-Tompkins N, Nader PR, et al. Measurement of Self-Efficacy for Diet-Related Behaviors Among Elementary School Children. *Journal of School Health*. 1995;65(1):23–7.
140. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Vol. 8, *Nature Reviews Immunology*. 2008. p. 349–61.
141. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: An integrated view. Vol. 5, *EMBO Molecular Medicine*. 2013. p. 661–74.
142. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A Consideration of Biomarkers to be Used for Evaluation of Inflammation in Human Nutritional Studies. *British Journal of Nutrition*. 2013 Jan;109(SUPPL. S1).
143. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. Vol. 7, *Nutrients*. MDPI AG; 2015. p. 9139–53.
144. Mazza E, Ferro Y, Pujia R, Mare R, Maurotti S, Montalcini T, et al. Mediterranean Diet In Healthy Aging. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2021 Sep 1;25(9):1076–83.
145. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients*. 2021 Jun 1;13(6).

146. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction 1-3. Vol. 80, *Am J Clin Nutr*. 2004.
147. Rambod M, Nazarinia M, Raieskarimian F. The impact of dietary habits on the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct 1;37(10):2643–8.
148. Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, Bosman ES, Jacobson K, Sly LM, et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. Vol. 155, *Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 36–52.
149. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH 17 cells. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):518–22.
150. Noubade R, Krementsov DN, Del Rio R, Thornton T, Nagaleekar V, Saligrama N, et al. Activation of p38 MAPK in CD4 T cells controls IL-17 production and autoimmune encephalomyelitis. *Blood*. 2011 Sep 22;118(12):3290–300.
151. Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, Linington C, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis. *Journal of Experimental Medicine*. 2003 May 5;197(9):1073–81.
152. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: A Call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):1138–43.
153. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, et al. Induction of pathogenic TH 17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):513–7.

154. Krementsov DN, Case LK, Hickey WF, Teuscher C. Exacerbation of autoimmune neuroinflammation by dietary sodium is genetically controlled and sex specific. *FASEB Journal*. 2015 Aug 1;29(8):3446–57.
155. Mellinkoff SM, Schwabe AD, Lawrence JS, Angeles L. A Dietary Treatment for Familial Mediterranean Fever [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
156. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Dec;53(6):453–62.
157. Makay B, Ünsal E. Does breast-feeding affect severity of familial Mediterranean fever? *Clin Rheumatol*. 2009 Dec;28(12):1389–93.
158. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial mediterranean fever: Application of the case-crossover design. *Am J Epidemiol*. 2012 May 15;175(10):1054–61.
159. Kazem Y, Zarouk WA, Hamed K, Tosson AMS, Essa HA, El-Bassyouni HT. The Effect of Anti-inflammatory Diet and Vitamin D Supplementation on the Amelioration of the Clinical Status and Cognitive functions of Familial Mediterranean Fever Patients [Internet]. Vol. 66, *Kobe J. Med. Sci*. 2020.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul İzin Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr. Balahan Makay

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goack@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7204-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Akdeniz Diyetinin Hastalık Seyrine Etkisi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Balahan Makay Çocuk Romatolejisi B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/18-02	Tarih:18.05.2022			
	Doç.Dr. Balahan Makay'ın sorumlusu olduğu "Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Akdeniz Diyetinin Hastalık Seyrine Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒

Ek-2. Olgu Veri Kayıt Formu

Demografik veriler ve tanı bilgileri	
Tarih	
Cinsiyet	E ☐ K ☐
Dosya- Hasta No	
Semptomların başlangıç yaşı(ay)	
Tanı yaşı	
Tanıda gecikme süresi	
İzlem süresi	
Ailede AAA öyküsü	Var: ☐ Yok: ☐
MEFV mutasyonu	
VKI (Kilo/boy ²)	
VKI persentil (%)	

Klinik ve Tedavi	
Atak Semptomları	Ateş: ☐ Karın ağrısı: ☐ Göğüs ağrısı: ☐ Artrit: ☐
Atak arası Artralji/myalji (Egzersizindüklediği bacak ağrısı)	Var: ☐ Yok: ☐
AAA ciddiyet skoru	
Son yıldaki atak sayısı	
Kolşisin dozu:	mg/kg/g
Biyolojik ilaç	Kanakinumab: ☐ Anakinra: ☐

Hemogram parametreleri		Biyokimya profili	
Hb		CRP	
Lökosit		SAA	
Nötrofil/lenfosit oranı			
Platelet			
MPV			

AAA hastalık ciddiyet skoru:

Ağırlık derecesi	Başlangıç yaşı (yıl)	Aylık atak sayısı	Artrit	Erizipel benzeri eritem	Amiloidoz	Kolşisin dozu (mg/G)
0	>31					
1	21-31	<1				1
2	11-20	1-2	Akut	+		1.5
3	6-10	> 2	Kronik		+	2
4	<6					>2

Ek-3. Akdeniz Diyet Kalitesi İndeksi (KIDMED)

Maddeler	Puan
1. Her gün bir meyve yer ya da meyve suyu içer misiniz?	+1
2. Her gün ikinci bir meyve yer misiniz?	+1
3.Düzenli olarak her gün bir kere taze veya pişmiş sebze yer misiniz?	+1
4.Düzenli olarak her gün birden fazla taze veya pişmiş sebze tüketir misiniz?	+1
5.Düzenli olarak haftada en az 2-3 kez balık yer misiniz?	+1
6.Haftada birden fazla fast-food (hamburger vb.) restoranlara gider misiniz?	-1
7. Kuru baklagilleri sever ve haftada bir kereden fazla yer misiniz?	+1
8. Haftada 5 kereden fazla pirinç veya makarna yer misiniz?	+1
9. Kahvaltıda kahvaltılık gevrek ya da tahıl ürünleri (ekmek) yer misiniz?	+1

10. Haftada en az 2-3 kez yağlı tohum (fındık, fıstık gibi çerez) yer misiniz?	+1
11. Evde zeytinyağı kullanır mısınız?	+1
12. Kahvaltıyı atlar mısınız?	-1
13. Kahvaltıda süt ve süt ürünleri (süt, yoğurt vb.) tüketir misiniz?	+1
14. Kahvaltıda hazır satılan poğaç vb. fırın veya pastane ürünleri yer misiniz?	-1
15. Günde 2 porsiyon/ kâse yoğurt ve/veya peynir (40 g) tüketir misiniz?	+1
16. Her gün birkaç kez tatlı ve şeker/şekerleme yer misiniz?	-1

Ek-4. Beslenme Davranış Ölçeği

AÇIKLAMA: İki yiyecekten en sık yediğinizi seçip daire içine alınız.

- | | | |
|----|--|---|
| 1. | ☐ kurabiye | ☐ elma |
| 2. | ☐ sosisli sandviç | ☐ tavuk |
| 3. | ☐ yağlı patlamış mısır | ☐ yağsız patlamış mısır |
| 4. | ☐ peynirli sandviç | ☐ yağda kızarmış yumurtalı ekmek |
| 5. | ☐ çikolatalı pasta | ☐ portakal |
| 6. | ☐ dondurma | ☐ meyveli buzlu dondurma |
| 7. | ☐ şekerli (tatlı) çörek | ☐ kepekli ya da tam buğdaylı ekmek |



8. ☐ hindi, balık



☐ salam, sucuk, sosis



9. ☐ yağlı süt



☐ az yağlı ya da yağsız süt



10. ☐ tuzsuz



☐ tuzlu



11. ☐ dondurma



☐ dondurulmuş ya da normalyoğurt



12. ☐ kepekli ya da tam buğdaylı ekmek



☐ yağda kızarmış yumurtalı ekmek



13. ☐ sıvı (bitkisel) yağ



☐ katı yağ (tereyağ, margarin)



14. ☐ mayonez ve ketçaplı hamburger



☐ mayonezsiz ve ketçapsız hamburger