

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM
İNERLÖKİN 33 DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ASİL DEMİREZEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ABDURRAHMAN TUFAN

ANKARA
Aralık 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM
İNTERLÖKİN 33 DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ASİL DEMİREZEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ABDURRAHMAN TUFAN

ANKARA
Aralık 2021

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Asil DEMİREZEN
Baba Adı	Hamdi
Doğum Yeri/Tarihi	Turgutlu/MANİSA 15.01.1992
Diploma Tarihi / Diploma No	10.07.2017 / 201706088
Mezun Olduğu Fakülte	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilimdalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum İnterlökin 33 Düzeyi ile Hastalığın Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Asil Demirezen'in "Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Serum İnterlökin 33 Düzeyi ile Hastalığın Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan anneme, babama ve kardeşime,

Eğitim ve tez sürecimde katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde eğitimime katkısı bulunmuş başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanlarım Prof. Dr. İlhan Yetkin, Prof. Dr. Turgay Arınsoy olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Tez sürecimde desteklerini esirgemeyen tüm Erişkin Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına teşekkür ederim.

Araş. Gör. Dr. Asil DEMİREZEN

Aralık 2021

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ	v
TABLO DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Genetik ve Patogenez	3
2.1.4. Klinik Özellikler.....	6
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	11
2.1.6. Tanı.....	12
2.1.7. Tedavi.....	14
2.1.8. İnterlökin 33 (IL-33)	15
2.1.9. İnterlökin 33 Kaynakları	15
2.1.10. İnterlökin 33 ve İmmunite	16
2.1.11. İnterlökin 33 Etki Mekanizması	18
2.1.12. İnterlökin 33 ve Klinik	19
2.1.13. Hasta Kabul Edilebilir Semptom Durumu (Patient Acceptable Symptom State-PASS).....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23

3.1. Verilerin Tanımlanması ve Analiz.....	23
3.1.1. Verilerin Tanımlanması.....	23
3.1.2. Veri Analizi	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKÇA.....	43
8. ÖZET	55
9. ABSTRACT.....	57
10. EKLER	59
EK 1. Ailevi Akdeniz Ateşi Hasta Bilgi Formu	59
EK 2. Poliklinik Takip Formu	68
EK 3. Otoinflamatuvar Hastalık Aktivite İndeksi	69
EK 4.Ailevi Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlaması	70
11. ÖZGEÇMİŞ.....	71

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tel Hashomer Kriterleri	12
Şekil 2. IL-33 Etki Mekanizması	19
Şekil 3. PASS yanıtı ve CRP ilişkisi	35
Şekil 4. PASS yanıtı ISSF puanı ilişkisi.....	36

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Demografik Veriler	28
Tablo 2. Hastalık Özellikleri	28
Tablo 3. Laboratuvar	30
Tablo 4. Diğer Laboratuvar Bulguları ve IL-33 Arasındaki İlişki	31
Tablo 5. Klinik Özellikler ve Serum IL-33 Düzeyi Arasındaki İlişki.....	31
Tablo 6. PASS Yanıtı ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 7. PASS Yanıtı ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 8. PASS Test Değerlendirmesi.....	34

KISALTMALAR

AA	Amiloid A
AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
AIDAI	Auto Inflammatory Diseases Activity Index
ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfat
AS	Ankilozan Spondilit
AST	Aspartat Aminotransferaz
ASC	Apoptozis ilişkili Spect benzeri protein
BUN	Blood Urea Nitrogen
CARD	Caspase Recruitment Domain
CRP	C Reaktif Protein
DAMPs	Danger Associated Molecular Patterns
ERK	Extracellular Signal Regulated Kinase
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GSDMD	Gasdermin D
HLA B27	Human Leucocyte Antigen B27
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
ILC	Innate lymphoid cell
IL-1RAcP	Interleukin-1 Receptor Accessory Protein
IL1RL1	Interleukin 1 Receptor Like 1

IRAK	Interleukin 1 Receptor Associated Kinase
ISSF	International Severity Score for FMF
JNK	Jun N-Terminal Kinaz
MAP	Mitogen Activated Protein
MEFV	Mediterranean Fever
NFκB	Nuclear Factor Kappa B
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PASS	Patient Acceptable Symptom State
PKN1	Protein Kinaz N1
PKN2	Protein Kinaz N2
PRRs	Cytosolic Pattern Recognition Receptors
RhoA	GTPaz RhoA Guanozin Trifosfataz
SAA	Serum Amiloid A
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
ST2	Suppression of Tumorigenicity 2
TLR	Toll Like Receptor
Th	T Helper
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

1. GİRİŞ-AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, serozit, artrit ve erizipel benzeri döküntü atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır[1]. Monogenik otoinflamatuvar hastalıkların en yaygın olanı olup, genellikle Türk, Yahudi, Arap ve Ermeni kökenli insanlarda görülmektedir[2].

AAA pirin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilidir[1]. MEFV gen mutasyonunun bir sonucu olarak mutasyone pirin, AAA'da atakları tetikleyen başlıca sitokin olan interlökin 1 β 'nin aşırı üretilmesine neden olur[1].

İnterlökin-1 (IL-1) ailesi, birkaç pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinden oluşmaktadır. Pro-inflamatuvar özellikteki IL-1 β , bu ailenin en iyi tanımlanmış üyesidir. IL-1 β , ateş ve immun sistem aktivasyonuna neden olan önemli inflamasyon araçlarından biridir. IL-1 sitokin ailesinin IL-1 β dışında interlökin-18, interlökin-33, interlökin-36 gibi üyeleri de mevcuttur[3].

İnterlökin- 33 (IL - 33) hem homeostaz hem de inflamasyon durumunda endotelial hücrelerde, epitelyal hücrelerde ve fibroblast benzeri hücrelerde eksprese edilen IL-1 ailesinden nükleer bir sitokindir[4]. İnterlökin-33'ün romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit gibi birçok romatolojik hastalık patogenezinde de yer aldığı bilinmektedir[5].

AAA'da atakları tetikleyen başlıca sitokin IL-1 β 'dır ancak literatürde IL-1 sitokin ailesinin üyesi olan IL-33'ün AAA klinik ve laboratuvar özellikleri ile olan ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Hasta kabul edilebilir semptom durumu ise özellikle romatolojik hastalıklarda basit bir soru ile hastalık durumunun değerlendirilmesini sağlayan güvenilir bir yöntemdir. Doğru şekilde uygulandığında hastaların genel durumunu yansıtabilmekte ve bazı rutin değerlendirmeleri kolaylaştırabilmektedir[6-8]. AAA tanılı hastalarda, hastalık durumunu değerlendirmede daha önce hasta kabul edilebilir semptom durumunun kullanıldığı gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada AAA tanılı hastalarda serum IL-33 düzeylerine bakarak hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları ile IL-33 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek, yine bu hastalarda hasta kabul edilebilir semptom durumunun kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrar eden ateş, serozit, artrit ve erizipel benzeri döküntü ataklarının görüldüğü genetik otoinflamatuvar bir hastalıktır[9].

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi en yaygın görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Özellikle Akdeniz havzası bölgesinde Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefarad Yahudileri arasında sık görülmektedir[2]. Akdeniz havzası dışında İran, İngiltere, Almanya, İspanya, Amerika Birleşik Devletleri, Brezilya, Avustralya ve Japonya gibi dünyanın diğer bölgelerinden de nadir ancak önemli sayılarda hasta bildirilmektedir[2, 10-12].

İsrail ve Ermenistan'da sıklığı kabaca 1-2/1000 iken[13, 14], Türkiye'deki sıklığı ülkemizde yapılan bir çalışmada yaklaşık 1/1000 olarak rapor edilmiştir[15]. AAA ülkemizde daha çok İç Anadolu, Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir[16].

2.1.3. Genetik ve Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi pirin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. MEFV 1992 yılında 16. kromozom üzerinde (16p13.3)

tanımlanmıştır[17]. 10 eksondan oluşan genin, günümüze kadar çoğu ekson 10'da bulunan 298 varyantı gösterilmiştir[18]. En çok gözlenen varyantlar ekzon 10 üzerinde görülen M680I, M694V, M694I, V726A ve ekzon 2 üzerinde gösterilen E148Q'dur[18-21]. Tanımlanan bu varyantların büyük kısmının spesifik bir klinik fenotipi yoktur ancak M694V varyantı en şiddetli klinik fenotiple ilişkilidir [22].

MEFV geni 781 aminoasitlik, sitoplazma ve nükleusta çeşitli izoformları bulunan pirin ya da marenostrin adı verilen proteini kodlamaktadır[23]. Pirin PYD, bBOX, CC ve B30.2/SPRY'yi içeren en az dört fonksiyonel bölgeden oluşmaktadır[24].

Pirin proteininin esas rolü inflamasyonun düzenlenmesidir ve çoğunlukla nötrofil, monosit ve dendritik hücreler gibi immün hücrelerde bulunur. Pirinin ekspresyonu IFN- γ , TNF- α , IL-4 ve IL-10 gibi çeşitli sitokinler tarafından uyarılmaktadır[25].

Aktivasyonu sonrası pirin diğer hücresel proteinlerle oligomerize olarak pirin inflamazomu olarak adlandırılan çoklu protein sinyal komplekslerini oluşturur. Pirin PYD kısmıyla apoptozis ilişkili spect benzeri protein (ASC) ile etkileşir, ASC'de bulunan caspase recruitment domain (CARD) denilen kısım ise kaspaz-1'i aktif hale getirmektedir. Aktif kaspaz-1, interleukin 1 β ve IL-18 gibi sitokinlerin salınımına neden olarak piroptoz olarak bilinen nekrotik tipte bir hücre ölümünü başlatır. Piroptoz, kaspaz-1 tarafından bölünmesi üzerine hücre membranında büyük geçirgenlik porları oluşturan Gasdermin-D (GSDMD) proteini neden olur[26-28].

Çekirdekdeki pirinin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Sitoplazmik pirin ise hücre iskeletinde yer alan mikrotübüllerle etkileşime girer. Sitoplazmik pirin patojen ya da konak kaynaklı tehlike sinyallerini (pathogen/danger-associated molecular patterns, PAMPs/DAMPs) tanıyan sitozolik paternde reseptör grubuna ait (cytosolic pattern recognition receptors, PRRs) doğal immun yanıtı kontrol eden bir proteindir. Sitoplazmik pirin PAMPs/DAMPs'ları direkt tanımamakta olup daha ziyade bunlarla ilişkili meydana gelen hücre içi değişiklikleri algılar, bu durum da hücrelerdeki RhoA GTPaz'ı modifiye eder. Normal koşullarda RhoA GTPaz pirini bağlayan ve fosforile eden serin treonin kinaz PKN1 ve PKN2'yi aktive eder. Fosforile pirin inhibitör 14-3-3 proteinlerine bağlanır ve bu durum pirini inflamazom oluşumuna neden olmayacak şekilde, inaktif halde tutar[25].

AAA'da bu etkileşimler MEFV genindeki mutasyonlar nedeniyle bozulur, bu durum proinflamatuvar bir pirin oluşumunu kolaylaştırır. Pirin inflamazomunun aşırı aktivasyonu da AAA'da gözlenen tipik ateş ataklarına neden olur[25, 29].

İnterlökin-1 sitokin ailesi, birkaç proinflamatuvar ya da anti-inflamatuvar proteinden oluşmaktadır. AAA patogenezinde yer alan ve proinflamatuvar özellikte olan IL-1 β bu ailenin en iyi karakterize edilmiş üyesidir. IL-1 reseptörü 1'e bağlanarak ateş ve immün aktivasyona neden olmaktadır[3].

IL-1 β 'nın potansından dolayı salgılanması sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. İlk olarak biyolojik olarak inaktif proformunun transkripsiyonu tümör nekrozis faktör (TNF), toll like reseptör (TLR) ya da olgun IL-1 α , IL-1 β tarafından oluşturulan IL-1 reseptör aktivasyonu ile indüklenir. IL-1 β 'nın salgılanması için inflamazom aktivasyonu benzeri ikinci bir uyarana da gereklidir,

inflamazom aktivasyonu sonrası aktif hale geçen kaspaz-1 inaktif durumdaki pro-IL-1 β 'yı olgun formuna bölmekte ve tüm bunlar neticesinde IL-1 β salgılanmaktadır[3].

AAA patogenezinde yer alan IL-1 β 'nın da dahil olduğu IL-1 ailesinin IL-18, IL-33, IL-36 gibi çok sayıda üyesi bulunmakta ve bu sitokinler pek çok romatolojik hastalığın patogenezinde yer almaktadır[3, 5].

2.1.4. Klinik Özellikler

Ailevi Akdeniz ateşi tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile kendini gösteren, göğüs, karın ve eklem ağrılarına neden olan otoinflamatuvar bir hastalıktır[9].

Hastalığın tipik klinik özellikleri ateş, serozit, artrit ve erizipel benzeri döküntüyken, nörolojik, trombotik ve oküler hastalık gibi tipik olmayan klinik özellikler de bu hastalıkta rapor edilmiştir[30, 31]. Ateş ve peritonit tüm yaş grupları ve etnik kökenlerde en sık görülen klinik manifestasyonlardır [2, 32].

Ailevi Akdeniz ateşi atakları hastaların yaklaşık % 90'ında 20 yaşından önce başlar[30]. Atakların ortalama başlangıç yaşı 3-9 yaş arasındadır[1]. AAA'da yaşamın ilk yıllarında atakların ortaya çıkması mevalonat kinaz eksikliği gibi diğer otoinflamatuvar hastalıklarda olduğu kadar yaygın değildir[33]. Nadir de olsa hastalık 40 yaşından sonra da ortaya çıkabilmektedir. Geç başlangıçlı bu AAA formu erkeklerde daha sık görülmektedir ve düşük doz kolşisine yanıt verip hafif hastalıkla ilişkilidir[12, 34, 35].

Hastalıkla ilişkili semptomlar 2-4 saat içinde ortaya çıkmakta ve ataklar yaklaşık 12 ila 72 saat arasında sürmektedir. Hastaların ataklar arasında semptomları yoktur, atakların şiddeti ortaya çıkan her yeni atakta değişebilir. İki atak arasındaki süre ise, bir haftadan birkaç yıla kadar değişebilmektedir. Hastalar yaşlandıkça atakların sıklığı ve şiddeti genellikle azalmaktadır[9].

İştahsızlık, sinirlilik, ekstremitelerde uyuşma gibi prodromal semptomlar ataklardan saatler önce hastaların %50'sinde tanımlanmıştır[36]. Bu prodromal semptomlar erkek cinsiyette, peritonit ve artrit atakları öncesinde daha yaygın görülmektedir[37]. Bazen de hastalarda stres, soğuğa maruz kalma, ağır egzersiz, enfeksiyon ve menstruasyon gibi faktörler atakları tetikleyebilmektedir [9].

Ateş, AAA'da en önemli belirtidir[38]. Hastalarda ateş genellikle aniden ortaya çıkar, saatler içerisinde pik yapar ve aynı gün içerisinde kendiliğinden geriler. Bu ateş paterni AAA'yı diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayırmada yardımcı olabilmektedir[39].

Ateş tek başına ortaya çıkabildiği gibi, diğer AAA semptomlarına eşlik de edebilir[40, 41]. Genellikle şiddetli ataklarda ateş 39-40 °C'ye kadar yükselirken, hafif şiddetteki ataklarda daha düşük ateş değerleri olabilmektedir. Genellikle ateş, eşlik eden serozite göre daha kısa sürmektedir[38].

Karın ağrısı atakları hastaların neredeyse %90'ında hastalık seyri boyunca ortaya çıkar ve ikinci en sık görülen atak şeklidir[16, 30].

Hastalar genellikle peritonit atağı esnasında konstipasyon yaşamakta olup, atak sonrası bu tabloyu ishal şikayeti izlemektedir. Atak fizik muayenede defans,

rebound ve azalmış peristaltizm bulguları ile klasik bir akut batın tablosuna benzemektedir. Aslında mevcut tablo geçici bir subileus tablosudur ve ayakta direkt batın grafilinde hava sıvı seviyelerine rastlanabilmektedir[42]. Acil servise karın ağrısı nedeniyle başvuruların yaklaşık %5'i AAA ilişkilidir, bu hastaların yaklaşık üçte birine apendektomi veya kolesistektomi gibi cerrahi işlemler bu başvuruları esnasındaki mevcut klinik tabloları nedeniyle uygulanabilmektedir[43].

Tekrarlayan peritonit atakları hastalarda bağırsak adezyonlarının gelişimine, bu da ileus ya da infertiliteye neden olabilmektedir. Bu geç dönemde gelişen komplikasyon kolşisin tedavisinin kullanımı öncesi daha sık görülmekteyken, kolşisin kullanımı ile birlikte sıklığı azalmıştır[44].

Plörit hastaların yaklaşık %30-50'sinde görülür. Genellikle tek taraflıdır. Hastalar tipik plöritik göğüs ağrısı tarifler. Ağrı sırt, karın ve omuz bölgesine yayılabilir. Fizik muayenede etkilenen tarafta solunum sesleri azalmıştır[45, 46]. Direkt grafilerde etkilenen bölgede geçici küçük miktarda plevral efüzyon gözlenir. Nadiren büyük miktarda efüzyon ve atelektaziler de görülebilmektedir[38]. Ataklar genellikle 1-3 gün içerisinde tamamen düzelmektedir.

Plörit genellikle peritonitle eş zamanlı ortaya çıkmakta olup nadiren perikardit ile birlikte olabilir. Tekrarlayan plörite sekonder adezyonlar nadirdir[47].

Artrit, hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve çocuklar arasında daha sıktır[48]. Çoğunlukla alt ekstremit eklemlerinde ortaya çıkar. Tekrarlayıcı,

deformasyona neden olmayan, monoartrit veya oligoartrit şeklindedir. Bu özellikleri nedeniyle başlangıçta hastalar juvenil idiopatik artrit ya da spondiloartrit tanısı alabilirler. Bir atak esnasında birden fazla eklem tutulabilir ancak oldukça nadirdir[30].

En sık görülen formu akut, kısa süreli, ayak bileği ya da dizde görülen monoartrittir. Atakların yaklaşık olarak yarısında tutulan eklem üzerinde eritemli bir döküntü görülür. Bu döküntü ayağın lateral ya da medial malleollerinde ya da sırtında daha belirgin olabilir. Bu özellik ayırıcı tanı açısından önemlidir[1].

Eklem şikayetleri genellikle 1-3 gün içerisinde pik yapar, bir haftada kendiliğinden azalarak ve sekel bırakmadan iyileşir. Bir kısım hastada ise artrit atağı birkaç hafta ila birkaç ay sürebilir. Uzmanış artrit olan bu hastaların sadece % 2-5'inde eklemde kalıcı değişiklikler meydana gelir ve bu durumda eklem protezi replasman ihtiyacı gelişebilir[30]. Özellikle diz eklemi tutulumunda büyük efüzyonlar görülebilir. Sinovyal sıvı steril ancak nötrofillerden zengindir[30]. M694V mutasyonu olanlarda artrit atakları daha sıktır[49].

Hastalarda sakroileit tespit edilebilir ve HLA B27 spondiloartrit özellikleri gösteren hastaların % 40'ından daha azında pozitifdir[50, 51].

Erizipel benzeri döküntü, AAA'nın en tipik deri bulgusudur. Genellikle ateşle ilişkilendirilen, uzun süreli yürüyüş ya da yolculuklar sonrası ortaya çıkan krural bölgeler, ayak bileği ve sırtında yer alan hassas, eritemli, sıcak, sertleşmiş lezyonlardır[52].

Ailevi Akdeniz ateşi hastaları sıklıkla miyaljiden şikayet ederler. Bu durumun hastaların günlük yaşam kalitelerine etkisi beklenenden daha fazladır. Myalji, şiddetli hastalık ve persistan inflamasyonla ilişkilidir[53, 54].

Myalji ataklarının bazıları uzun süre ayakta durma, yürüme gibi efor gerektiren durumlarla ilişkilidir ve özellikle alt ekstremitelerde görülür. En sık görülen kas semptomu ayakta durma ya da eforla ilişkili baldır kaslarında ortaya çıkan ağrıdır[55].

Akut inflamatuvar miyalji epizodları ve uzamış febril myalji nadir görülür. Uzamış febril myalji, ateş ve ciddi ağrı ile karakterize bir durumdur ve semptomlar bu hastalarda 10 haftaya kadar sürebilmektedir. Uzamış febril myalji çok yüksek akut faz yanıtı, M694V genotipi ve şiddetli hastalıkla ilişkilidir[56].

Myalji atakları olanlarda kas enzimlerinde artış yoktur, elektromiyografi ölçümleri spesifik değildir. Manyetik rezonans görüntülerinde kaslarda inflamasyonun miyofasiyal dağılımıyla ilgili düzensiz ya da yaygın yüksek sinyal intensitesi görülür[1].

Perikardit, AAA'nın nadir görülen (% 1'den az) bir bulgusudur[57].

Orşit, pediatrik yaş grubunda daha sıktır. Akut skrotum çocukların yaklaşık % 2-8'inde teşhis edilir ve bazı hastalarda başlangıç atağı olarak ortaya çıkabilir[58].

Tekrarlayan aseptik menenjit (Mollaret menenjiti) AAA'nın nadir bir belirtisi olarak tanımlanmıştır ancak AAA ile ilişkisi net değildir. Kendi kendini

sınırlayan ateş, baş ağrısı ve menengismus bulguları bu hastalarda gözlenmektedir[59].

Amiloid olmayan böbrek hastalığı AAA'nın nadir fakat iyi bilinen bir belirtisidir[16].

Ailevi Akdeniz ateşi tanılı hastaların üçte birinde hepatosplenomegali saptanabilir, bu durum hastaların bazılarında AA amiloidoza sekonder olabilir. Amiloidoz AAA'nın artmış mortalite ile ilişkili ana komplikasyonudur. Kolşisin tedavisi ile birlikte, özellikle çocuklarda amiloidoz prevalansı önemli ölçüde azalmıştır[60].

Ailevi Akdeniz ateşi ilişkili amiloidoz, amiloid A (AA) tipidir. Esas olarak böbrekleri ve gastrointestinal sistemi etkiler. Karaciğer, dalak, kalp, tiroid ve testis de tutulabilir. Renal amiloidoz asemptomatik proteinüri ile kendini göstermekte olup, takibinde son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Amiloidoz Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler ve Ermenilerde daha yaygındır, Araplarda ve Iraklı Yahudilerde ise daha az görülür. Amiloidoz için ana risk faktörleri erkek cinsiyet, M694V ve SAA α/α homozigotluğu, ailede amiloidoz öyküsünün varlığıdır[60, 61].

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur ancak C reaktif protein (CRP), fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve beyaz küre sayısı atak esnasında artmaktadır. Atak sonrası bu parametreler genellikle normale dönmekte

ancak bazı hastalarda atak sonrasında da akut faz reaktanları yüksek kalabilmektedir[62].

Atak esnasında idrarda mikroalbuminüri ve hematüri görülebilir. Atak sonrası da devam eden proteinüri varlığında AAA ilişkili amiloidoz akla gelmelidir[62].

2.1.6. Tanı

Ailevi Akdeniz ateşinde tanı klinik, ataklar esnasında ve atakların olmadığı dönemde inflamatuvar belirteçlerin düzeyi, genetik analiz ve kolşisin tedavisine yanıtın değerlendirilmesine dayanmaktadır. Tanıda esas kısmı genetik soyağacı incelemesini de içeren ayrıntılı bir anamnez oluşturmaktadır[1].

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için Tel Hashomer kriterleri kullanılmaktadır[1].

Major Kriterler
1) Serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2) Başka bir predispozan faktör olmaksızın AA tip amiloidoz gelişimi 3) Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler
1) Tekrarlayan ateş atakları 2) Erizipel benzeri eritem 3) Ailede birinci derece akrabalarda AAA varlığı
Tanı
2 major kriter varlığı ya da 1 major ve 2 minör kriter varlığı

Şekil 1.Tel Hashomer Kriterleri

Hastalığın endemik olduğu ÷lkelerde klinik kriterler tanıda yeterlidir[2]. Klinisyenin deneyiminin yeterli olmaması, hastalık belirtilerinin sılık ya da atipik olması halinde klinik kriterler tanının gecikmesine ve zorlaşmasına neden olabilmektedir. Bu durumlarda genetik analiz kesin tanı koydurmamakla birlikte tanıda destekleyicidir[63].

Ailevi Akdeniz ateşı tanısı için en önemli kriterlerden bir diğeri de kolşisin tedavisine yanıttır. Kolşisin tedavisine yanıt Tel Hashomer kriterlerinin tanı aracı olarak kullanılmasından beri tanıda kullanılmaktadır[64, 65].

Kliniğı ve genetik analiz sonuçları net olmayan, ayırıcı tanıda mevcut kliniğı açıklayan daha iyi bir alternatif tanısı bulunmayanlarda tedaviye yanıt değerlendirmek amacıyla kolşisin 3-6 ay süreyle verilebilir. Bu yaklaşımın tanı için sensitivitesi %90, spesifitesi %15 olup yüksek derecede yanlış pozitif tanıya neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalar bu dönemde başka bir tanıya yönlendirebilecek yeni ortaya çıkan semptomlar açısından dikkatle izlenmelidir[66].

Ateş ve karın ağrısı belirtilerinin olduğı çeşitli hastalıklar, birçok otoinflamatuvar hastalık AAA semptomlarını taklit edebilir. Tanı esnasında ve kolşisin tedavisine yanıtsızlık durumunda bu hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmelidir[66].

2.1.7. Tedavi

1972 yılında kolşisinin AAA tedavisinde etkin olduğunun Dr. Emir Özkan ve Samuel Goldfinger tarafından rapor edilmesinden bu yana, AAA tedavisinde kolşisin esas ilaç olarak yer almaktadır[67, 68].

Kolşisinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kolşisin esas olarak mikrotübülleri hedefler, tübülün monomerlerine bağlanarak mikrotübül uzamasını önler ve polimer oluşumunu inhibe eder[69]. Kolşisin RhoA'nın bir aktivatörüdür, bu sayede kaspaz-1'in indüksiyonunu inhibe ederek pirin aktivasyonunu engeller[70].

Kolşisin AAA atakları yanı sıra hastalığın en ciddi komplikasyonlardan biri olan AA amiloidoz gelişimini de engeller[64]. Önerilen maksimum günlük doz çocuklar için 2 mg, yetişkinler için ise 3 mg'dır[71].

Hastaların yaklaşık % 60'ı kolşisin tedavisine yanıt verirken, % 20-30'unda kısmi yanıt mevcut olup, % 5-10'unda ise kolşisine yanıt yoktur[47]. Tedaviye uyumsuzluk tedavi başarısızlıklarında önemli bir konudur. Etkili kolşisin dozu alan tedaviye uyumlu hastaların sadece % 5'i hala aktif hastalığa sahiptir[72].

Kolşisin direnci için net bir fikir birliği olmamakla birlikte, tolere edilebilen maksimum kolşisin dozuna rağmen devam eden aylık ataklar ya da persistan akut faz reaktan yüksekliği kolşisin direnci olarak tanımlanmaktadır[64, 71, 73].

Kolşisin direnci ya da intoleransı olan hastalar biyolojik tedaviler için adaydır. Bu hastalarda IL-1 reseptör antagonisti anakinra, IL-1 β monoklonal

antikoru kanakinumab, IL-1 sinyal yolunu bloke eden füzyon proteini rilonasept, özellikle kronik artrit ve/veya sakroileiti olanlarda ise IL-6 reseptör antikoru tosilizumab ve anti-TNF ajanlar tedavide kullanılabilmektedir[66].

2.1.8. İnterlökin 33 (IL-33)

İnterlökin- 33 (IL-33) hem homeostaz hem de inflamasyon sırasında eksprese edilen, IL-1 ailesine ait sitokinlerden biridir[4]. IL-1 ailesinde yer alan sitokinler, immun yanıt ve inflamasyonun potent başlatıcı ve destekleyicileridir. Bu sitokinlerin düzensiz ekspresyonu inflamasyon, otoimmunité ve alerjik yanıtı ağreve etmektedir. Bununla birlikte IL-1 ailesinde yer alan sitokinler doku onarımının kolaylaştırılması ve homeostazın korunmasında kritik rollere de sahiptir [74].

IL-33, 2003 yılında IL-1 reseptör ailesine ait bir Toll benzeri reseptör ST2 (suppression of tumorigenicity 2)'ye ligand tanımlamak için yapılan araştırmaların sonucunda keşfedilmiştir[75]. IL-33'ün ilk olarak adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık hücreleri aracılığıyla alerjik astım indüksiyonundaki kritik rolü tanımlanmıştır. Bundan yola çıkarak yapılan daha sonraki çalışmalarda ise astım, kardiyovasküler ve alerjik hastalıkları içeren bir dizi hastalıkta IL-33 veya reseptörü ST2'de polimorfizmler olduğu gösterilmiştir[76].

2.1.9. İnterlökin 33 Kaynakları

İnterlökin 33 ilk olarak peyer plakları, tonsiller ve lenf düğümlerinin yüksek endotelial venüllerinde eksprese edilen bir nükleer faktör olarak tanımlanmıştır[75]. Daha sonrasında ise endotel hücreleri, epitel hücreleri,

dendritik hücreler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından da üretildiği gösterilmiştir[77-79].

İnterlökin 33 merkezi sinir sisteminde yer alan astrositler ve oligodendrositlerde de eksprese edilmekte olup, ekspresyonu ve salgılanması merkezi sinir sistemi hasarında artmaktadır[80]. Yağ dokusu, karaciğer, overler, vajina, deri, akciğer, mide ve tükürük bezleri dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki endotelyal hücrelerde de yüksek IL-33 ekspresyonu saptanmıştır[81-85]. Kararlı durumda IL-33 ağırlıklı olarak bu hücrelerin çekirdeğinde bulunur, sitoplazmik lokalizasyonu gösterilmemiştir. İnflamasyon durumunda ise bu hücrelerde IL-33 ekspresyonu indüklenmektedir. Doku hasarı sonrasında da bu hücrelerden efektif bir IL-33 salınımının olduğu düşünülmektedir[86].

Benzer şekilde IL-33'ün ekspresyonu lipopolisakkarit ile indüklenen endotoksin şoku sırasında karaciğerde, alerjik hava yolu inflamasyonu sırasında ise akciğer alveolünde artar[83]. Yine inflamasyon ve hasarlanma sonrası kolonik epitelde ve makuler dejenerasyon sırasında retinal Müller hücrelerinde de bu durum gösterilmiştir[87, 88].

2.1.10. İnterlökin 33 ve İmmunité

İnterlökin 33, tip 2 immunité ve alerjik inflamasyonda yer alan birçok hücreyi aktive etmektedir. Bu hücreler arasında ILC2'ler (doğal lenfoid helper 2 hücreler, IL-33'e yanıt olarak yüksek miktarda IL 5 ve IL 13 üreterek tip 2 immunitéde kritik role sahiptirler), mast hücreleri, T helper 2 hücreleri,

eozinofiller, bazofiller, dendritik hücreler ve aktive makrofajlar dahil çok sayıda immun hücre yer almaktadır[89, 90].

Helmintler gibi hücre dışı patojenler, IL-4 ve IL-5'in aracılık ettiği T helper 2 (Th2) tipi bir inflamasyonu indükler. Th2 yanıtında merkezi bir rolü olan ST2'nin, helmint enfeksiyon modellerinde Th2 yanıtı için vazgeçilmez olduğu gösterilmiştir. IL-33 ise bu enfeksiyonlarda Th2 hücreleri için bir kemoatraktan görevi görmektedir[91].

ILC2'ler hava yolu inflamasyonunu uyarmada anahtar rol oynar. ILC2'ler yüksek miktarda ST2 eksprese eder ve IL-33'e yanıt verir, bu da IL-5 ve IL-13 salınımını indüklemektedir. Hem Th2 hücreleri hem de ILC2'ler tarafından salgılanan IL-5 ve IL-13, alerjik hava yolu inflamasyonunu artıran eozinofillerin toplanmasına neden olur. Hava yolundaki eozinofiller yüksek düzeyde ST2 ifade eder ve akciğer epitel hücreleri tarafından salgılanan IL-33'e yanıt verir[92-94].

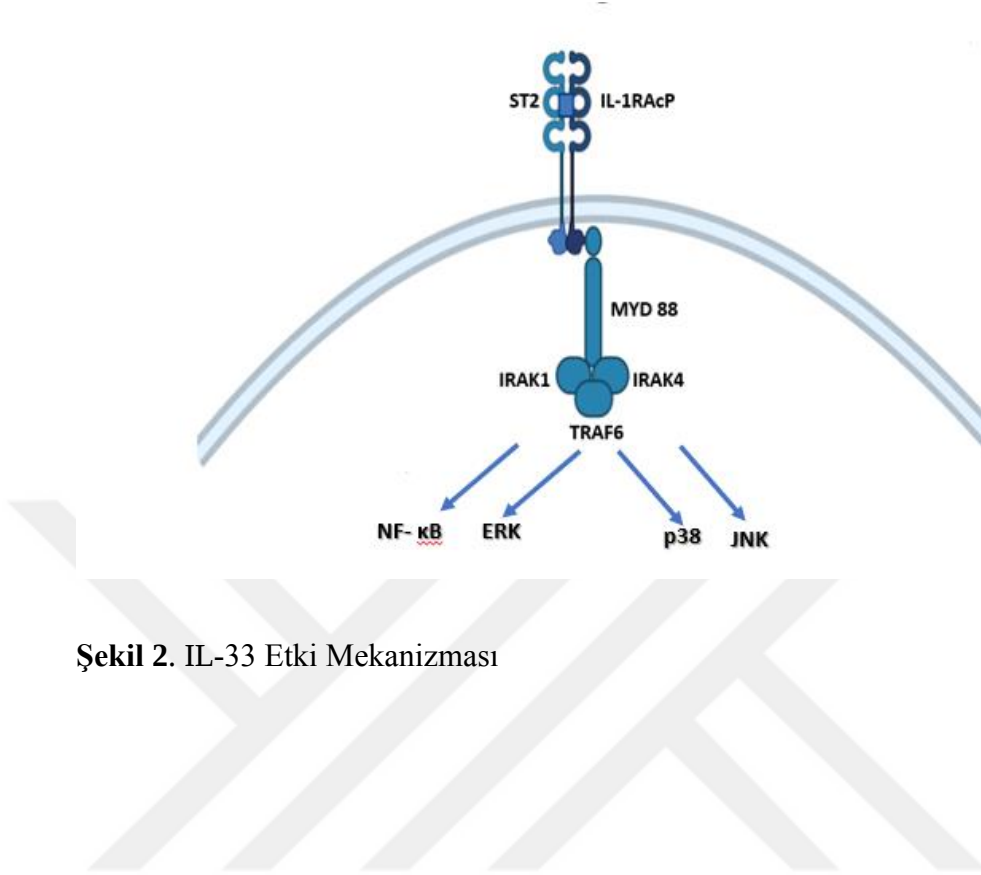
Bakteriler ve virüsler dahil hücre içi patojenler CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, makrofajlar ve B hücreleri tarafından yürütülen tip 1 inflamasyonu uyarır. Son çalışmalar IL-33'ün tip 1 inflamasyon ve sitotoksik T hücre yanıtlarının oluşturulmasında rol oynadığını göstermiştir[95].

İnterlökin 33 ağırlıklı olarak inflame ya da hasarlı dokudan salınır. Bunun yanı sıra IL-33'ün doku hasarını sınırlandırmak için doku onarımına katıldığı da bilinmektedir. IL-33 bağımlı T regulatuar hücre aracılı doku onarımı iskelet kası ve akciğerde gösterilmiştir. İnflamatuar CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri kas dokusunda bu süreci engellerken[96], IL-33 bağımlı T regulatuar hücreler hücre farklılaşması ve kas rejenerasyonu için elverişli bir ortam sağlamıştır[97]. Akciğer

epitel hücresinden salınan IL-33 ise akciğerde bulunan T regülatuar hücreleri uyarak hasarlı akciğer epitelinin onarımını kolaylaştırmış ve enfeksiyon sonrası akciğer fonksiyonlarını iyileştirmiştir[98].

2.1.11. İnterlökin 33 Etki Mekanizması

IL-1 ailesinin çoğu üyesi, heterodimerik reseptörlere bağlanarak sinyal verir. IL-33, IL-1 α , IL-1 β ve IL-36; IL-1RAcP adı verilen ortak bir reseptör zincirini kullanır. Bunun aksine, ST2 yalnızca IL-33 tarafından kullanılır. IL-33'ün ST2 (IL1RL1 olarak da adlandırılan, IL1 reseptör ailesinden bir toll like reseptör)'ye bağlanması, IL-1RAcP ile etkileşime girmesine izin verir. IL-33 / ST2 / IL1RAcP kompleksi daha sonra MyD88 adaptörü, IRAK1, IRAK4 kinazlar ve TRAF6 yoluyla sinyallemeye neden olur. Bu sinyalleme nükleer faktör κ B, ERK, p38, JNK gibi mitojenle aktive olan protein kinazları aktive eder. Tüm bu sinyalizasyon yolağı sonucunda IL-33'ün etkileri ortaya çıkmaktadır. Hedef hücrelerde IL-33 tarafından aktive edilen sinyal yolları, IL-1 ve IL-18 tarafından aktive edilenlere çok benzemektedir[77, 89, 99].



Şekil 2. IL-33 Etki Mekanizması

2.1.12. İnterlökin 33 ve Klinik

İnterlökin 33'ün artmış serum düzeyleri inflamatuvar hastalıklar ve kanserde tespit edilebilmiştir. Hepatit B enfeksiyonu[100], psoriasis[101], akut iskemik inme[102] ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde[103] hasta serumunda tespit edilen artmış IL-33 düzeylerinin potansiyel bir diagnostik ve prognostik marker olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarda önerilmiştir.

İnterlökin 33'ün birçok romatolojik hastalık patogenezinde de yer aldığı bilinmektedir[5].

İnterlökün 33'ün romatoid artrit (RA) patogeneğinde rol aldığını gösteren çok fazla sayıda kanıt vardır[104]. Romatoid artritli hastaların sinovyumunda yüksek IL-33 seviyeleri gösterilmiş olup, ayrıca hastalığın başlangıcında bir ST2 bloke edici antikor ile tedavi artrit şiddetini azaltmış ve eklem yıkımını hafifletmiştir[105]. Anormal derecede yüksek IL-33 seviyeleri orta-düşük aktivite grubuna ya da sağlıklı gönüllülere kıyasla hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermiş olup, sinovyal sıvı için IL-33 seviyeleri serumdakinden daha yüksek saptanmıştır[106].

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'da ise aktif hastalığı olanlarda serum ST2 düzeyleri, aktif hastalığı olmayanlara veya sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek, serum IL-33 düzeyi ise SLE hastaları ve kontroller arasında karşılaştırılabilir olmayan düzeylerde saptanmıştır[107]. Bununla birlikte bir başka çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında SLE hastalarında serum IL-33 seviyesinin önemli ölçüde arttığı, ayrıca serum sST2 düzeyinin SLEDAI, anti-ds DNA antikor ve prednizolon dozu ile pozitif ancak C3 ile negatif olarak yakın korelasyon gösterdiği, hastalık aktivitesindeki değişime duyarlı olduğu görülmüştür[108].

Ankilozan spondilit (AS) hastalarında da serum IL-33 düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Aktif olmayan AS hastaları ile karşılaştırıldığında, aktif AS'li hastalarda serum IL-33 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur[109].

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında IL-33 ile ilgili yapılmış tek çalışma Ekim 2020'de yayınlanmıştır. Çalışmaya alınan AAA hastalarının yapılan gen

analizlerinde yaklaşık %19’unda IL1RL1 geninde delesyon için taşıyıcılıklarının mevcut olduğu, kontrol grubunda ise bu taşıyıcılığın olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma IL-33’ün AAA patogenezinde yer alabileceğini desteklemektedir[110].

2.1.13. Hasta Kabul Edilebilir Semptom Durumu (Patient

Acceptable Symptom State-PASS)

Hasta kabul edilebilir semptom durumu, doğru şekilde uygulandığında hastaların genel durumunu yansıtabilen ve bazı rutin değerlendirmeleri basitleştirebilen çok hızlı bir testtir. Daha önce yapılan çalışmalarda PASS’in çeşitli romatolojik hastalıklarda (ankilozan spondilit, osteoartrit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, psöriatik artrit gibi) hastalık durumunun değerlendirilmesinde basit ve güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir[6-8, 111, 112].

PASS’i değerlendiren soru bu çalışmalarda iki farklı şekilde kullanılmıştır.

“Hastalığınızın son 48 saat içinde size olan tüm etkilerini düşünün. Önümüzdeki birkaç ay içinde son 48 saat içinde olduğunuz gibi kalacak olsaydınız, bu durum sizin için kabul edilebilir mi ?”

“Günlük yaşamınız boyunca yaptığınız tüm aktiviteleri, ağrı düzeyinizi ve fonksiyonel bozukluğunuzu dikkate alarak mevcut durumunuzun sizin için tatmin edici olduğunu düşünüyor musunuz ? ”

Bu sorulara evet ya da hayır yanıtı, hastanın mevcut semptom durumuyla ilgili memnuniyetinin bir göstergesi olarak kullanılmıştır[6-8, 112].

Yapılan alışmalar PASS'ın hastanın bakış açısından hastalık durumunun değerlendirilmesinde hastalık aktivitesi indekslerine potansiyel bir alternatif olarak kabul edilebileceğini göstermektedir. Yine bu çalışmalarda sürekli değişken analizinden ziyade ikili değişken analizi gerektirmesi, tek maddeli olup inflamasyonun nesnel belirteçlerinin yerini alacak kadar kapsamlı olmaması, katı ölçütlere sahip hastalık aktivite indeksleri ile düşük uyumu ve bu nedenle remisyon kavramını tam olarak karşılamaması PASS'ın dezavantajları olarak görülmüştür[6-8, 112].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Verilerin Tanımlanması ve Analiz

3.1.1. Verilerin Tanımlanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda klinik takiplerine devam eden AAA tanılı hastalara çalışmayla ilgili bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. AAA tanılı ve 18-65 yaş arasında olmak, çalışmaya dahil olmayı kabul etmek araştırmaya alınma kriterleriydi. AAA dışında inflamatuvar hastalığı olmak, 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olmak, çalışmaya katılmayı kabul etmemek ise araştırmadan dışlama kriterleriydi.

Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilmesi ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine rutin kontrol amacıyla başvurmuş ek herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan, ailesinde AAA öyküsü olmayanlara çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılmak istediğini belirtenlerden yazılı onam alınarak yapıldı.

Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde, 65 yaş ve altında AAA tanısı olan 54 hasta ve 29 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalar ile rutin poliklinik kontrollerinde görüşülüp, bu çalışma için hazırlanmış hasta kabul edilebilir semptom durumunu sorgulayan soruyu da içeren formlar her hasta için dolduruldu. (Formlar ekte verilmiştir.)

Ailevi Akdeniz Ateşi ile takipli hastalarda her poliklinik kontrolünde rutin çalışılmakta olan tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin amino

transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), albümin, C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon düzeyleri çalışmaya katılan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde ölçüldü. Ayrıca çalışma kapsamında hem hasta hem de sağlıklı gönüllülerde IL-33 düzeyleri çalışıldı.

CRP nefelometrik, IL-33 ise ELISA yöntemleri ile çalışıldı. IL-33 Bioassay Technology Laboratory marka E0044Hu kiti ile çalışıldı. Çalışma aralığı 10 ng/L – 2000 ng/L; sensitivitesi 5,36 ng/L idi. CRP için hastane laboratuvarımızdaki referans aralığı 0-5 mg/L'dir.

Maksimum tolere edilebilen dozda kolşisin kullanıp son üç ayda, ayda 1'den fazla atak geçiren ve/veya persistan akut faz reaktan yüksekliği olan hastalar dirençli hastalık olarak kabul edildi[71].

Grup 1: Sağlıklı kişiler

Grup 2: Remisyonunda takip edilen AAA hastaları (Son üç ayda, ayda 1'den fazla AAA atağı ve persistan akut faz reaktan yüksekliği olmayan hastalar)

Grup 3: Kolşisin dirençli hastalığı olan AAA hastaları

3.1.2. Veri Analizi

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programında analiz edildi. Analizlerde Mann Whitney U, Ki-Kare, Fisher Exact, Kruskal Wallis, ANOVA testleri, ikili regresyon ve ROC analizi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve

maksimum değerler verildi. P değerinde $<0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı kabul edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı. (Karar No: 769 Toplantı Tarihi 21.09.2020)



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan AAA tanılı hastalardan remisyonda hastalığı olanların yaş ortalaması 33,3 dirençli hastalığı olanların yaş ortalaması 35,4; sağlıklı gönüllü grubunun yaş ortalaması ise 39,9 olarak saptandı. Hasta grubu 25 erkek, 29 kadın; sağlıklı gönüllü grubu ise 12 erkek, 17 kadından oluşmaktaydı.

Hasta grubunda 28 (%51,8) hasta remisyondaydı, 26 (%48,2) hasta ise dirençli hastalığa sahipti.

Remisyonda olan hastaların AAA başlangıç yaşı median değeri 21, dirençli hastaların AAA başlangıç yaşı median değeri ise 21,5 idi ($p>0,05$). AAA hastalık süresi median değeri ise remisyon grubunda 9 yıl, dirençli hastalık grubunda 15 yıl olarak saptandı, hastalık süresi remisyon grubunda anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0,005$).

Son 3 ay içerisinde birbirinden farklı atak sayısı median değeri remisyon grubunda 0, dirençli hastalık grubunda 2,5 idi ($p<0,001$). Son 3 ay içerisinde 3 günden uzun süren atak sayısı median değeri ise remisyon grubu ve dirençli hastalık grubunda 0 olarak saptandı ($p=0,02$).

Remisyon ve dirençli hastalık grupları atak özellikleri açısından karşılaştırıldığında remisyon grubunda 16 (%57), dirençli hastalık grubunda ise 19 (%73) hasta ateş atağı tariflemekteydi ($p>0,05$). Karın ağrısı remisyon grubunda 20 (%71), dirençli hastalık grubunda 23 (%88) hastada mevcuttu ($p>0,05$). Artrit atağı remisyon grubunda 18 (%64), dirençli hastalık grubunda ise 19 (%73) hasta

tarafından tariflenmekteydi ($p>0,05$). Erizipel benzeri döküntü remisyon grubunda 6 (%21), dirençli hastalık grubunda 7 (%26) hastada mevcut iken ($p>0,05$), miyalji atağı remisyon grubunda 10 (%35), dirençli hastalık grubunda 14 (%53) hastada mevcuttu ($p>0,05$).

Ailevi Akdeniz Ateşi için kullanılan uluslararası skorlama sistemi (International severity score for FMF-ISSF)'ne göre hastaların hastalık şiddetleri değerlendirildiğinde remisyon grubunda 23 (%82,1) hasta hafif, 5 (%17,9) hasta orta şiddette hastalığa sahipti, bu grupta şiddetli hastalığa sahip hasta yoktu. Dirençli hastalık grubunda ise 2 (%7) hasta hafif, 19 (%73) hasta orta, 5 (%19) hasta şiddetli hastalığa sahipti ($p<0,001$). (ISSF ekte verilmiştir.)

Hasta kabul edilebilir semptom durumunu sorgulayan soruya remisyon grubunda 22 (%78) hastanın, dirençli hastalık grubunda ise 10 (%38) hastanın evet yanıtı mevcuttu ($p=0,003$).

Remisyon ve dirençli hastalık grupları kolşisin tedavi süreleri ve dozları açısından karşılaştırıldığında remisyon grubunda kolşisin kullanma süresi median değeri 9 yıl, dirençli hastalık grubunda ise 10,5 yıl olarak saptandı ($p>0,05$). Kolşisin dozları karşılaştırıldığında ise remisyon grubunda kolşisin dozu median değeri 1, dirençli hastalık grubunda ise 1,5 mg idi ($p>0,05$). Demografik veriler, hastaların klinik ve tedavi özellikleriyle ilgili detaylar tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik Veriler

	Kontrol n=29	Remisyon AAA n=28	Dirençli AAA n=26	Toplam n=83
yaş, mean $\pm$ SD	39,9 $\pm$ 13,1	33,3 $\pm$ 11,4	35,4 $\pm$ 7,6	36,3 $\pm$ 11,2
kadın/erkek	17/12	20/8	9/17	46/37

Tablo 2. Hastalık Özellikleri

	(n/%)			
Remisyon	28 (51,8)			
Dirençli	26 (48,2)			
	Remisyon AAA n=28	Dirençli AAA n=26	p	
AAA başlangıç yaşı, median (IQR)	21 (12)	21,5 (15,25)	0,709	
Hastalık süresi (yıl), median (IQR)	9 (7)	15 (9)	0,005	
Son 3 ayda birbirinden farklı atak sayısı, median (IQR)	0 (1)	2,5 (2,25)	<0,001	
Son 3 ayda üç günden uzun atak sayısı, median (IQR)	0 (0)	0 (2)	0,02	
Ateş atağı varlığı (n/%)	16 (57)	19 (73)	0,22	
Karın ağrısı atağı varlığı (n/%)	20 (71)	23 (88)	0,12	
Göğüs ağrısı atağı varlığı (n/%)	14 (50)	13 (50)	1,00	
Artrit atağı varlığı (n/%)	18 (64)	19 (73)	0,48	
Cilt döküntüsü atağı varlığı (n/%)	6 (21)	7 (26)	0,63	
Miyalji atağı varlığı (n/%)	10 (35)	14 (53)	0,18	
Hastalık şiddeti (hafif,orta,şiddetli) (n/%)	23, 5, 0 (82,1-17,9-0)	2, 19, 5 (7,6-73-19,4)	<0,001	
PASS sorusuna evet yanıtı (n/%)	22 (78)	10 (38)	0,003	
Kolşisin kullanma süresi (yıl), median (IQR)	9 (6,75)	10,5 (7,5)	0,42	
Kolşisin dozu (mg), median (IQR)	1 (0,5)	1,5 (1)	0,22	

Çalışmada sağlıklı kontrol grubunun, remisyonda takip edilen ve dirençli AAA tanılı hastaların tam kan sayımı bulguları karşılaştırıldığında beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit sayısı ve hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,38; 0,30; 0,12; 0,33 ve 0,44).

Grupların biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre remisyonda ve dirençli hastalığı olanlarda median ALP değeri daha yüksek olarak saptandı. Dirençli hastalığı olanlarda da remisyon grubuna göre median ALP değeri daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,01; <0,001; 0,004). Gruplar arasında gama glutamil transferaz değerleri açısından ise anlamlı bir fark bulunmadı (p= >0,05). Kreatinin değerleri karşılaştırıldığında, dirençli hastalığı olanlarda kreatinin median değeri kontrol grubu ve remisyonda hastalığı olanlara göre daha yüksekti. (p değerleri sırasıyla 0,03 ve 0,025).

Grupların inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ve dirençli hastalık grubu arasında albumin, sedimentasyon ve CRP değerleri açısından anlamlı bir fark bulundu. Ortalama albumin değeri dirençli hastalık grubunda daha düşük, median sedimentasyon ve CRP değeri ise daha yüksek olarak saptandı (p değerleri sırasıyla 0,009; 0,004; 0,001). Remisyon grubu ve dirençli hastalık grubu arasında da aynı belirteçler açısından anlamlı bir fark ve benzerlik mevcut iken (p değerleri sırasıyla 0,007; 0,002; <0,001), kontrol ve remisyon grubu arasında bu belirteçler açısından anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,99; 0,93; 0,51).

Kontrol grubu ve AAA tanılı hastalar arasında IL-33 düzeyleri karşılaştırıldığında IL-33 median değeri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak fark anlamlı değildi (p değeri 0,06). Üç grup arasında IL-33 değerleri karşılaştırıldığında ise, IL-33 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p değeri 0,12).

Tablo 3. Laboratuvar

	Kontrol n=29	Remisyon AAA n=28	Dirençli AAA n=26	p1/p2/p3
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	6340 (2680)	7840 (2400)	7670 (2287,50)	0,38
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	3730 (1830)	4290 (2022,50)	4435 (2602,50)	0,30
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	2220 (925)	2230 (752,50)	2010 (970)	0,12
Hemoglobin (g/dL), mean $\pm$ SD	14,05 $\pm$ 1,84	13,51 $\pm$ 2,00	13,43 $\pm$ 2,08	0,44
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (IQR)	255000 (75500)	274500 (99250)	276000 (114000)	0,33
ALP (UI/L), median (IQR)	64 (24,50)	73 (34,75)	93,5 (36,75)	0,01/<0,001/0,004
GGT (UI/L), median (IQR)	18 (17,50)	17 (21,75)	21 (16)	0,89
Kreatinin (mg/dL), median (IQR)	0,75 (0,23)	0,68 (0,25)	0,82 (4,42)	0,30/0,03/0,025
Albumin (g/dL), mean $\pm$ SD	4,61 $\pm$ 0,32	4,62 $\pm$ 0,29	4,29 $\pm$ 0,52	0,99/0,009/0,007
Sedimentasyon (mm/h), median (IQR)	14 (8,50)	13 (11,25)	22 (26,75)	0,93/0,004/0,002
CRP (mg/L), median (IQR)	3,40 (2,75)	2,90 (3,35)	16 (30,48)	0,51/0,001/<0,001
IL-33 (ng/L), median (IQR)	221,00 (178,55)	286,50 (495,38)	256,80 (218,93)	0,12

p1 kontrol-remisyon, p2 kontrol-dirençli, p3 remisyon-dirençli

Çalışmaya katılanlarda saptanan IL-33 düzeyleri ile diğer laboratuvar bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p değerleri tablo 4’te verilmiştir).

Tablo 4. Diğer Laboratuvar Bulguları ve IL-33 Arasındaki İlişki

	p	r
WBC	0,77	0,03
Nötrofil	0,46	0,08
Lenfosit	0,35	-0,10
Hemoglobin	0,84	-0,02
Trombosit	0,87	0,01
Albumin	0,28	0,12
CRP	0,10	-0,17
Sedimentasyon	0,05	-0,21
Kreatinin	0,47	-0,07

Tüm hasta grubunun çeşitli klinik özellikleri ile IL-33 düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (karşılaştırılan klinik özellikler ve p değerleri tablo 5’te verilmiştir).

Tablo 5. Klinik Özellikler ve Serum IL-33 Düzeyi Arasındaki İlişki

	p
Ateş atağı varlığı	0,84
Karın ağrısı atağı varlığı	0,88
Göğüs ağrısı atağı varlığı	0,70
Eklem ağrısı atağı varlığı	0,33
Cilt döküntüsü atağı varlığı	0,44
Miyalji atağı varlığı	0,84
Hastalık şiddeti	0,13
Ortalama atak süresi	0,29
Kolşisin kullanma süresi	0,12
Kolşisin dozu	0,80
PASS yanıtı	0,50

Çalışmada hastaların hasta kabul edilebilir semptom durumu sorusuna yanıtları karşılaştırıldığında, evet yanıtı veren hastaların sayısı 32 (%59), hayır yanıtı veren hastaların sayısı ise 22 (%41) olarak saptandı. Evet yanıtı verenlerin 21'i kadın, 11'i erkek; hayır yanıtı verenlerin ise 8'i kadın 14'ü erkekti (p 0,03).

Evet yanıtı verenlerin hastalık süresi median değeri 10,5 yıl, hayır yanıtı verenlerin hastalık süresi median değeri ise 15 yıl olarak bulundu. Evet yanıtı verenlerin hastalık süresi median değeri anlamlı olarak daha düşüktü (p 0,02).

Evet ve hayır yanıtı verenlerin atak sayı ve süreleri karşılaştırıldığında, son 3 ayda birbirinden farklı atak sayısı median değeri evet yanıtı verenlerde 1, hayır yanıtı verenlerde ise 2 olarak bulundu. Son 3 ayda üç günden uzun atak sayısı median değerleri ise evet yanıtı verenlerde 0, hayır yanıtı verenlerde 0,5 olarak saptandı. Her iki durum için de istatistiksel açıdan anlamlılık mevcut olup p değerleri sırasıyla 0,003 ve 0,004 idi.

Evet cevabı verenlerin hastalık şiddetlerine bakıldığında 22 (%68) hasta hafif, 10 hasta orta şiddette (%32) hastalığa sahipti ve bu grupta şiddetli hastalığa sahip hasta yoktu. Hayır cevabı verenlerde ise 3'ü (%14) hafif, 14'ü (%63) orta, 5'i (%23) şiddetli hastalığa sahipti. Evet yanıtı verenlerin ISSF puanı median değeri hayır yanıtı verenlerden düşüktü. Grupların hastalık şiddetleri dağılımı ve median ISSF puanı değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu (p<0,001).

Tablo 6. PASS Yanıtı ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	PASS yanıtı evet n=32	PASS yanıtı hayır n=22	P
kadın/erkek	21/11	8/14	0,03
yaş, mean $\pm$ SD	35,5 $\pm$ 11,5	32,5 $\pm$ 6,4	0,37
Hastalık süresi (yıl), median (IQR)	10,5 (7,25)	15 (8,25)	0,02
Son 3 ayda birbirinden farklı atak sayısı, median (IQR)	1 (1)	2 (2,25)	0,003
Son 3 ayda üç günden uzun atak sayısı, median (IQR)	0 (0)	0,5 (2)	0,004
Hastalık şiddeti (hafif,orta,şiddetli) (n/%)	22, 10, 0 (68, 32, 0)	3, 14, 5 (14, 63, 23)	<0,001
ISSF puanı, median (IQR)	2 (2,75)	5 (2,25)	<0,001

Hasta kabul edilebilir semptom durumu sorusuna evet ya da hayır yanıtı veren hasta gruplarının inflamatuvar belirteçleri karşılaştırıldığında sedimentasyon ve IL-33 değerleri arasında istatistiksel açıdan bir anlamlılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,78 ve 0,50). CRP değerleri karşılaştırıldığında ise evet yanıtı verenlerin CRP median değeri 4,45 mg/L, hayır yanıtı verenlerin CRP median değeri ise 11,25 mg/L olarak saptandı, evet yanıtı verenlerin median CRP değeri anlamlı olarak daha düşüktü (p 0,04).

Tablo 7. PASS Yanıtı ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PASS yanıtı evet n=32	PASS yanıtı hayır n=22	p
Sedimentasyon, median (IQR)	15,5 (6,75)	17 (21,25)	0,78
CRP (mg/L), median (IQR)	4,45 (7,35)	11,25 (22,55)	0,04
IL-33 (ng/L), median (IQR)	261,8 (360,3)	321,7 (436)	0,50

PASS'e evet yanıtının remisyondaki hastayı saptamadaki sensitivitesi %78, spesifitesi %61 olarak; remisyondaki hastalığı tespit etme açısından pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %68 ve %72 olarak bulundu. Hastaların PASS sorusuna evet cevabı açısından CRP cut off değeri 6,5 mg/L alındığında sensitivite %62,5, spesifite %59,1; CRP cut off değeri 9,35 mg/L olarak alındığında ise sensitivite %78,1, spesifite %59,1 olarak saptandı (p 0,045). Hastaların PASS evet cevabı açısından ISSF puanı cut off değeri 3,5 olarak alındığında sensitivite %75, spesifite %72,7 olarak saptandı (p<0,001).

Tablo 8. PASS Test Değerlendirmesi

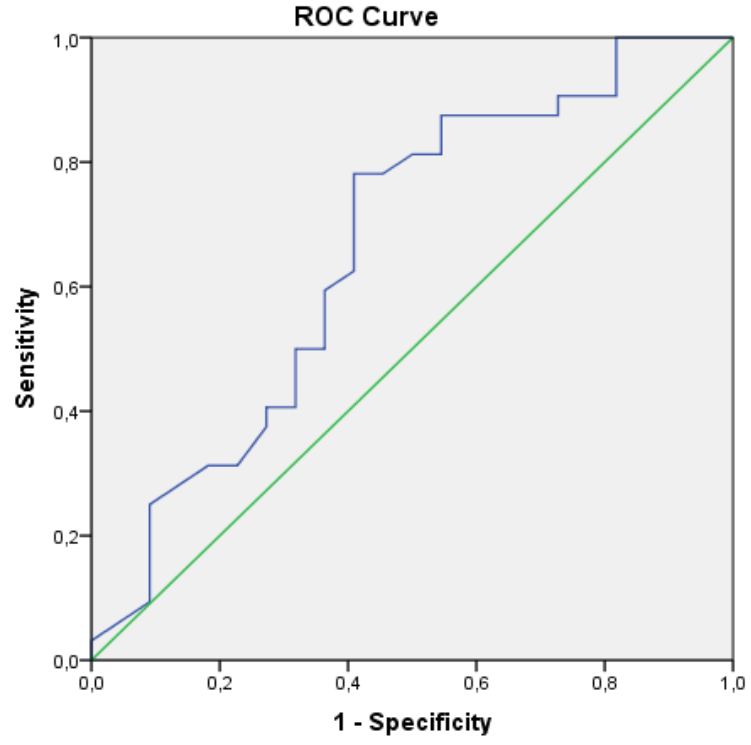
	Hastalık Durumu		Toplam
	Remisyon	Dirençli	
PASS evet	22	10	32
PASS hayır	6	16	22
Toplam	28	26	54

Testin sensitivitesi %78

Testin spesifitesi %61

Testin pozitif prediktif değeri %68

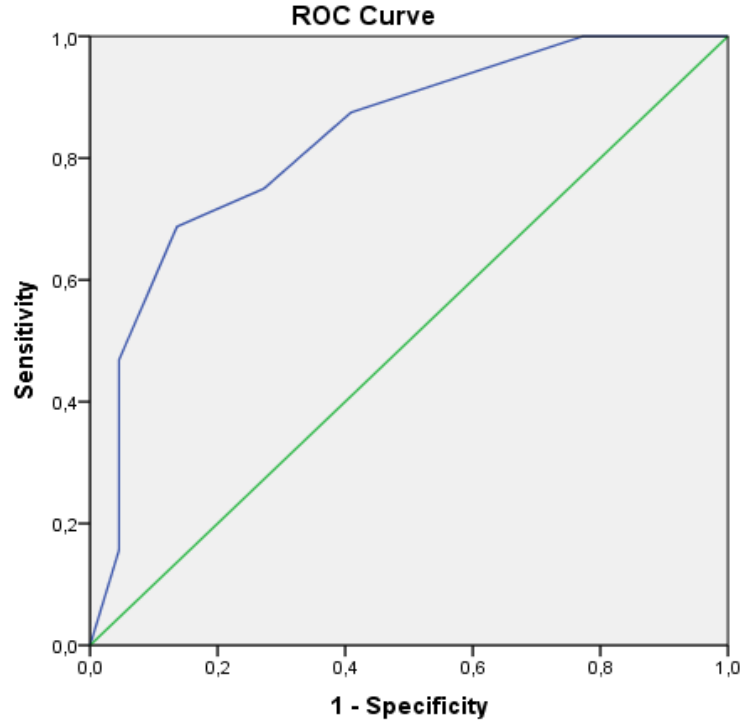
Testin negatif prediktif değeri %72



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 3. PASS yanıtı ve CRP ilişkisi

	AUC (95%)	Cut off	P	Sensitivite %	Spesifite %
CRP (mg/L)	0,662 (0,508-0,816)	6,5	0,045	62,5	59,1
		7,5		65,6	59,1
		8,25		68,8	59,1
		8,75		71,9	59,1
		9,35		78,1	59,1



Şekil 4. PASS yanıtı ISSF puanı ilişkisi

	AUC (95%)	Cut off	p	Sensitivite %	Spesifite %
ISSF puanı (0-10)	0,833 (0,721-0,946)	3,5	<0,001	%75	%72,7

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayan atak ve remisyon dönemleri ile seyreden, MEFV genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA'da MEFV genindeki mutasyonlar sonucu pirin inflamazomunun aşırı aktivasyonu ortaya çıkmakta, bu aşırı aktivasyon da AAA'daki klinik bulgulardan sorumlu olan aşırı IL-1 salınımına neden olmaktadır[1, 66].

İnterlökin 33 hem homeostaz hem de inflamasyon sırasında eksprese edilen, IL-1 ailesine ait tip 1 ve tip 2 immunitede yer alan sitokinlerden biridir[4].

İnterlökin 33'ün birçok romatolojik hastalık patogenezinde de yer aldığı bilinmektedir[5].

Romatoid artrit tanılı hastalarda serum IL-33 seviyelerinin, osteoartrit tanılı hastalara ya da sağlık bireylere göre daha yüksek seviyelerde olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. IL-33 seviyeleri bu çalışmalarda romatoid faktör ve anti siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) seviyeleri ile korele olarak da bulunmuştur[106, 113]. Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada da sağlıklı kontrol gruplarına göre serum IL-33 seviyeleri hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır[108]. Ankilozan spondiliti olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise serum IL-33 seviyeleri, aktif hastalığı olanlarda aktif hastalığı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur[109]. IL-1 sitokin ailesinde yer almasına karşın serum IL-33 düzeylerinin AAA klinik ve laboratuvar

bulguları ile olan ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışma ise literatürde yer almamaktadır.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu, remisyonda ve dirençli hastalık olarak takip edilen AAA tanılı hastalar başta serum IL-33 seviyeleri olmak üzere çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda karın ağrısı, artrit ve ateş en sık görülen atak tipleri olarak saptandı. Bu veriler 2005 yılında Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çok merkezli çalışmanın sonuçları ile benzer olarak bulunmuştur[16].

Bu üç grup arasında bakılan laboratuvar değerlerinde literatürle uyumlu olarak kontrol ve remisyon gruplarına göre dirençli hastalık grubunda inflamasyon belirteçleri olan sedimentasyon ve CRP daha yüksek olarak saptandı (p değerleri $<0,05$) [62]. Gruplar arasında serum albumin düzeyleri karşılaştırıldığında ise albuminin negatif akut faz reaktanı olmasından kaynaklı olabileceği düşünülen; kontrol ve remisyon grubuna göre dirençli hastalık grubunda albumin düzeyleri daha düşük olarak bulundu ($p<0,05$).

Hastalarda kolşisin dışında inflamasyonu baskılayabilecek ek bir ajan kullanımı ya da immunsupresyon yaratabilecek başka bir neden olmayıp; serum IL-33 seviyeleri kontrol grubuna göre remisyon ve dirençli hastalık grubunda daha yüksek, ancak dirençli hastalık grubunda remisyon grubuna göre daha düşük olarak saptandı (p değeri 0,12). Romatoid artrit, SLE ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıkların tanısı ya da aktivitesinin belirlenmesinde anlamlılık ifade eden serum IL-33 seviyeleri çalışmamızda AAA tanısı ya da aktivitesi açısından ayırt edici özellikte bulunmadı. Hastaların atak çeşitleri, atak süreleri ve hastalık

şiddetleri ile serum IL-33 seviyeleri karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan bir anlamlılık görülmedi (p değerleri >0,05).

Çalışmamızda serum IL-33 seviyelerinin AAA tanısı ve hastalık aktivitesi açısından ayırt edici olmaması; hasta grubumuzun küçük bir hasta grubu olması, IL-33'ün inflamasyon yanı sıra doku homeostazisinde de yer alması, dirençli hastalık grubunda remisyon grubuna göre daha yüksek dozlarda kolşisin kullanımının mevcut olması kaynaklı olabilir. Umar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma AAA patogenezinde IL-33'ün yer alabileceğini desteklemekte birlikte, çalışmamız IL-33 ve IL-1 ailesinde yer alan diğer sitokinlerin AAA patogenezindeki yerini ve bu sitokin düzeylerinin klinik kullanılabilirliğini saptamada daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Hasta kabul edilebilir semptom durumu hastaların genel durumunu yansıtabilen, klinikte bazı rutin değerlendirmeleri basitleştirebilen bir testtir. Hastaların hastalıklarıyla ilgili memnuniyet durumunu sorgulayan tek bir sorudan oluşmaktadır[6, 8].

Daha önce yapılan çalışmalarda PASS'in romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artrit gibi çeşitli romatolojik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir[6-8]. Literatürde AAA tanılı hastalarda PASS'in kullanılabilirliğini değerlendiren bir çalışma ise henüz yoktur.

AAA tanılı hastaların serum IL-33 düzeyleri ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz bu çalışmada, katılım gösteren hastalara rutin değerlendirme formunda yer alan sorulara ek olarak PASS'i değerlendiren soruyu da yönelttik.

Çalışmamızda daha önce romatoid artrit ve ankilozan spondilit için yapılan çalışmaların aksine PASS sorusuna evet yanıtı verenlerin hastalık süresi median değeri hayır yanıtı verenlerden daha kısa olarak saptandı (p 0,02)[7, 8].

Çalışmaya alınan hastalarda PASS yanıtı evet olan grupta son üç aydaki birbirinden farklı ve üç günden uzun atak sayıları hayır yanıtı veren gruba göre daha az sayıda saptanmış olup bu durum daha önce psöriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit için yapılan çalışmalardaki hastalık aktivite skorlarının evet yanıtı verenlerde daha düşük olarak saptanması ile benzer olarak bulunmuştur[6-8].

PASS sorusuna evet yanıtı veren hastaların AAA hastalık şiddetleri ISSF'ye göre kıyaslandığında %68 hastada hafif şiddette, %32 hastada ise orta şiddette hastalık mevcuttu, bu grupta şiddetli hastalığı olan yoktu. Hayır yanıtı veren hastaların ise %14'ü hafif, %63'ü orta ve %23'ü şiddetli hastalığa sahipti (p<0,05). Çalışmamızdaki bu veriler daha önce romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artrit için yapılan PASS çalışmalarındaki hastalık aktivite ve şiddet verileriyle benzerdi[6-8]. Veriler PASS'in şiddetli hastalığa sahip AAA hastalarını ayırt ettirici olduğunu göstermektedir. Hafif ve orta şiddette hastalığa sahip hastaları ayırt etmede ise PASS tek başına ayırt ettirici olarak saptanmamıştır.

PASS sorusuna evet cevabı verenlerin CRP median değeri 4,45 mg/L; hayır cevabı verenlerin ise 11,25 mg/L olarak saptanmış olup, çalışmamızdaki bu veriler daha önce Lubrano ve arkadaşları tarafından yapılan psöriatik artrit PASS çalışmasındaki hasta verileri ile benzerdi[6].

Çalışmamızda remisyonda takip edilen 28 hastanın 22'sinin (%78), dirençli hastalık olarak takip edilen 26 hastanın ise 10'unun (%38) PASS sorusuna yanıtı evetti ($p<0,05$). PASS'ın remisyonda olan hastalık tanısı için sensitivitesi %78, spesifitesi %61 olarak; pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %68 ve %72 olarak saptandı.

Çalışmamızda hastaların PASS sorusuna evet cevabı açısından CRP cut off değeri 6,5 mg/L alındığında testin sensitivitesi %62,5, spesifitesi %59,1; CRP cut off değeri 9,35 mg/L olarak alındığında ise sensitivitesi %78,1, spesifitesi %59,1 olarak saptandı ($p<0,05$). Hastaların PASS evet cevabı açısından ISSF puanı cut off değeri 3,5 olarak alındığında ise sensitivite %75, spesifite %72,7 olarak saptandı ($p<0,05$). Bu cut off değerler PASS için en iyi sensitivite ve spesifite değerlerine denk gelen değerlerdi.

Bu veriler ISSF'ye göre PASS'ın şiddetli hastalık ayırımını yapabilirken, hafif ve orta şiddette hastalık ayırımını yapamadığını göstermektedir.

AAA'da CRP'ye göre laboratuvar remisyon eşik değeri literatürde yer alan bir çalışmada 5 mg/L ya da 8,5 mg/L olarak kabul edilmiş olup[66], bu durumda verilerimiz PASS'ın AAA'da laboratuvar remisyon ve dirençli hastalık ayırımını yapmada da yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığını göstermektedir. Daha önce yapılan psöriatik artrit çalışmasında da bahsedildiği gibi mevcut verilerimiz AAA'da da remisyonu ve hastalık şiddetini belirlemede PASS'ın nesnel aktivite ve şiddet skorlamaları kadar etkin olmadığını düşündürmektedir[6].

6. SONUÇ

Sonuç olarak AAA'da CRP ve sedimentasyon değerleri remisyon ve dirençli hastaları ayırt etmede anlamlı bir farklılık göstermiş, serum IL-33 düzeyleri ile AAA klinik ve laboratuvar bulguları arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız IL-33'ün AAA patogenezindeki rolünü, klinik ve laboratuvar bulgularıyla olan ilişkisini belirleyen daha fazla sayıda benzer ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

PASS ise AIDAI, ISSF ve CRP gibi nesnel klinik ve laboratuvar değerlendirmeler ile tam olarak örtüşmese de; AAA tanılı hastaların basit ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesinde, özellikle şiddetli hastalık ayrımını sağlaması açısından faydalı olabilir. AAA'da sadece klinik yanıt değil laboratuvar yanıt da önemli olup PASS tek başına hastaları değerlendirmede yetersiz kalmaktadır, hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Ozdogan, H. and S. Ugurlu, *Familial Mediterranean Fever*. Presse Med, 2019. **48**(1 Pt 2): p. e61-e76.
2. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial mediterranean Fever in the world*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1447-53.
3. Yazdi, A.S. and K. Ghoreschi, *The Interleukin-1 Family*. Adv Exp Med Biol, 2016. **941**: p. 21-29.
4. Cayrol, C. and J.P. Girard, *Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family*. Immunol Rev, 2018. **281**(1): p. 154-168.
5. Duan, L., et al., *The role of IL-33 in rheumatic diseases*. Clin Dev Immunol, 2013. **2013**: p. 924363.
6. Lubrano, E., et al., *Assessment of the Patient Acceptable Symptom State (PASS) in psoriatic arthritis: association with disease activity and quality of life indices*. RMD Open, 2020. **6**(1).
7. Salaffi, F., et al., *Patient Acceptable Symptom State in Self-Report Questionnaires and Composite Clinical Disease Index for Assessing Rheumatoid Arthritis Activity: Identification of Cut-Off Points for Routine Care*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 930756.
8. Maksymowych, W.P., et al., *Evaluation and validation of the patient acceptable symptom state (PASS) in patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(1): p. 133-9.
9. Bhatt, H. and M. Cascella, *Familial Mediterranean Fever*, in StatPearls. 2021: Treasure Island (FL).
10. Touitou, I., *The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations*. Eur J Hum Genet, 2001. **9**(7): p. 473-83.
11. Tomiyama, N., et al., *MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(1): p. 13-7.

12. Nobakht, H., et al., *Adult-onset familial mediterranean Fever in northwestern iran; clinical feature and treatment outcome*. Middle East J Dig Dis, 2011. **3**(1): p. 50-5.
13. Twig, G., et al., *Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(4): p. 704-9.
14. Sarkisian, T., et al., *Familial Mediterranean Fever in Armenian population*. Georgian Med News, 2008(156): p. 105-11.
15. Ozen, S., et al., *Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study*. J Rheumatol, 1998. **25**(12): p. 2445-9.
16. *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. Medicine (Baltimore), 2005. **84**(1): p. 1-11.
17. Aksentijevich, I., et al., *Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies*. Am J Hum Genet, 1993. **53**(2): p. 451-61.
18. Milhavet, F., et al., *The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions*. Hum Mutat, 2008. **29**(6): p. 803-8.
19. French, F.M.F.C., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nat Genet, 1997. **17**(1): p. 25-31.
20. Touitou, I., et al., *Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes*. Hum Mutat, 2004. **24**(3): p. 194-8.
21. Bernot, A., et al., *Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF)*. Hum Mol Genet, 1998. **7**(8): p. 1317-25.

22. Petrushkin, H., et al., *Clinical Review: Familial Mediterranean Fever-An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment*. Ocul Immunol Inflamm, 2016. **24**(4): p. 422-30.
23. Papin, S., et al., *Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenostrin/pyrin protein to the nucleus*. Hum Mol Genet, 2000. **9**(20): p. 3001-9.
24. Schnappauf, O., et al., *The Pyrin Inflammasome in Health and Disease*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1745.
25. Heilig, R. and P. Broz, *Function and mechanism of the pyrin inflammasome*. Eur J Immunol, 2018. **48**(2): p. 230-238.
26. Sborgi, L., et al., *GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death*. EMBO J, 2016. **35**(16): p. 1766-78.
27. Shi, J., et al., *Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death*. Nature, 2015. **526**(7575): p. 660-5.
28. Chae, J.J., I. Aksentijevich, and D.L. Kastner, *Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy*. Br J Haematol, 2009. **146**(5): p. 467-78.
29. Van Gorp, H., et al., *Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. **113**(50): p. 14384-14389.
30. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature*. Am J Med, 1967. **43**(2): p. 227-53.
31. Rigante, D., et al., *Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(9): p. 1503-11.

32. Ben-Chetrit, E. and H. Yazici, *Familial Mediterranean fever: different faces around the world*. Clin Exp Rheumatol, 2019. **37 Suppl 121**(6): p. 18-22.
33. Federici, S., et al., *Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(5): p. 799-805.
34. Barakat, M.H., et al., *Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature*. Q J Med, 1986. **60**(233): p. 837-47.
35. Tamir, N., et al., *Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics*. Am J Med Genet, 1999. **87**(1): p. 30-5.
36. Lidar, M., et al., *The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 2006. **33**(6): p. 1089-92.
37. Babaoglu, H., et al., *Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients*. Scand J Rheumatol, 2020. **49**(2): p. 154-158.
38. Livneh, A. and P. Langevitz, *Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever*. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol, 2000. **14**(3): p. 477-98.
39. Kallinich, T., et al., *Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation?* Allergy, 2013. **68**(3): p. 285-96.
40. Nir-Paz, R., et al., *Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(10): p. 836-8.
41. Lee, J.H., et al., *Familial Mediterranean fever presenting as fever of unknown origin in Korea*. Korean J Pediatr, 2016. **59**(Suppl 1): p. S53-S56.

42. Ozdogan, H., et al., *Vasculitis in familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1997. **24**(2): p. 323-7.
43. Reissman, P., et al., *Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever*. World J Surg, 1994. **18**(1): p. 139-41; discussion 141-2.
44. Portincasa, P., G. Scaccianoce, and G. Palasciano, *Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder*. Eur J Clin Invest, 2013. **43**(12): p. 1314-27.
45. Livneh, A., P. Langevitz, and M. Pras, *Pulmonary associations in familial Mediterranean fever*. Curr Opin Pulm Med, 1999. **5**(5): p. 326-31.
46. Lidar, M., et al., *Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF)*. Clin Chest Med, 2002. **23**(2): p. 505-11.
47. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Familial Mediterranean fever*. Lancet, 1998. **351**(9103): p. 659-64.
48. Sayarlioglu, M., et al., *Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases*. Int J Clin Pract, 2005. **59**(2): p. 202-5.
49. Olgun, A., et al., *MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis*. Rheumatol Int, 2005. **25**(4): p. 255-9.
50. Akkoc, N. and A. Gul, *Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2011. **13**(5): p. 388-94.
51. Kasifoglu, T., et al., *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): p. 41-6.
52. Lidar, M., et al., *Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(7): p. 912-5.

53. Bayram, M.T., et al., *Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever*. Rheumatol Int, 2015. **35**(8): p. 1393-8.
54. Eshed, I., et al., *Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(11): p. 3221-6.
55. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1879-85.
56. Kaplan, E., et al., *Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(4 Suppl 45): p. S114-7.
57. Kees, S., et al., *Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF)*. QJM, 1997. **90**(10): p. 643-7.
58. Majeed, H.A., K. Ghandour, and H.M. Shahin, *The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever*. Pediatr Surg Int, 2000. **16**(1-2): p. 72-4.
59. Capron, J., G. Grateau, and O. Steichen, *Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(3 Suppl 77): p. 127-32.
60. Kasifoglu, T., et al., *Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(4): p. 741-5.
61. Cazeneuve, C., et al., *Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever*. Am J Hum Genet, 2000. **67**(5): p. 1136-43.
62. Samuels, J., et al., *Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American*

referrals to the National Institutes of Health. Medicine (Baltimore), 1998. 77(4): p. 268-97.

63. Gattorno, M., et al., *Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis, 2019. 78(8): p. 1025-1032.*
64. Zemer, D., et al., *Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum, 1991. 34(8): p. 973-7.*
65. Corsia, A., et al., *A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever. Orphanet J Rare Dis, 2017. 12(1): p. 54.*
66. Tufan, A. and H.J. Lachmann, *Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci, 2020. 50(SI-2): p. 1591-1610.*
67. Goldfinger, S.E., *Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med, 1972. 287(25): p. 1302.*
68. E., O., *A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull Istanbul, 1972.*
69. Slobodnick, A., et al., *Colchicine: old and new. Am J Med, 2015. 128(5): p. 461-70.*
70. Park, Y.H., et al., *Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol, 2016. 17(8): p. 914-21.*
71. Ozen, S., et al., *EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis, 2016. 75(4): p. 644-51.*
72. Melikoglu, M.A. and K. Senel, *Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. Int J Rheum Dis, 2017. 20(12): p. 2118-2121.*

73. Satis, H., et al., *Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing*. Turk J Med Sci, 2020. **50**(5): p. 1337-1343.
74. Vasanthakumar, A. and A. Kallies, *Interleukin (IL)-33 and the IL-1 Family of Cytokines-Regulators of Inflammation and Tissue Homeostasis*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2019. **11**(3).
75. Baekkevold, E.S., et al., *Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules*. Am J Pathol, 2003. **163**(1): p. 69-79.
76. Hardman, C. and G. Ogg, *Interleukin-33, friend and foe in type-2 immune responses*. Curr Opin Immunol, 2016. **42**: p. 16-24.
77. Schmitz, J., et al., *IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines*. Immunity, 2005. **23**(5): p. 479-90.
78. Fock, V., et al., *Macrophage-derived IL-33 is a critical factor for placental growth*. J Immunol, 2013. **191**(7): p. 3734-43.
79. Hsu, C.L., C.V. Neilsen, and P.J. Bryce, *IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation*. PLoS One, 2010. **5**(8): p. e11944.
80. Yasuoka, S., et al., *Production and functions of IL-33 in the central nervous system*. Brain Res, 2011. **1385**: p. 8-17.
81. Villaret, A., et al., *Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence*. Diabetes, 2010. **59**(11): p. 2755-63.
82. Lopetuso, L.R., F. Scaldaferri, and T.T. Pizarro, *Emerging role of the interleukin (IL)-33/ST2 axis in gut mucosal wound healing and fibrosis*. Fibrogenesis Tissue Repair, 2012. **5**(1): p. 18.

83. Pichery, M., et al., *Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues: in situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain.* J Immunol, 2012. **188**(7): p. 3488-95.
84. Byers, D.E., et al., *Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease.* J Clin Invest, 2013. **123**(9): p. 3967-82.
85. Carlock, C.I., et al., *Unique temporal and spatial expression patterns of IL-33 in ovaries during ovulation and estrous cycle are associated with ovarian tissue homeostasis.* J Immunol, 2014. **193**(1): p. 161-9.
86. Martin, N.T. and M.U. Martin, *Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin.* Nat Immunol, 2016. **17**(2): p. 122-31.
87. Xi, H., et al., *IL-33 amplifies an innate immune response in the degenerating retina.* J Exp Med, 2016. **213**(2): p. 189-207.
88. Schiering, C., et al., *The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine.* Nature, 2014. **513**(7519): p. 564-568.
89. Cayrol, C. and J.P. Girard, *IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy.* Curr Opin Immunol, 2014. **31**: p. 31-7.
90. Molofsky, A.B., A.K. Savage, and R.M. Locksley, *Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation.* Immunity, 2015. **42**(6): p. 1005-19.
91. Hoshino, K., et al., *The absence of interleukin 1 receptor-related T1/ST2 does not affect T helper cell type 2 development and its effector function.* J Exp Med, 1999. **190**(10): p. 1541-8.
92. Neill, D.R., et al., *Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity.* Nature, 2010. **464**(7293): p. 1367-70.

93. Pope, S.M., et al., *IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5- and eotaxin-dependent mechanism*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(4): p. 594-601.
94. Kurowska-Stolarska, M., et al., *IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4*. J Immunol, 2008. **181**(7): p. 4780-90.
95. Baumann, C., et al., *T-bet- and STAT4-dependent IL-33 receptor expression directly promotes antiviral Th1 cell responses*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(13): p. 4056-61.
96. Tidball, J.G. and S.A. Villalta, *Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010. **298**(5): p. R1173-87.
97. Burzyn, D., et al., *A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair*. Cell, 2013. **155**(6): p. 1282-95.
98. Arpaia, N., et al., *A Distinct Function of Regulatory T Cells in Tissue Protection*. Cell, 2015. **162**(5): p. 1078-89.
99. Liew, F.Y., J.P. Girard, and H.R. Turnquist, *Interleukin-33 in health and disease*. Nat Rev Immunol, 2016. **16**(11): p. 676-689.
100. Wang, S., et al., *IL-33: a potential therapeutic target in autoimmune diseases*. J Investig Med, 2012. **60**(8): p. 1151-6.
101. Mitsui, A., et al., *Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis*. Clin Exp Dermatol, 2016. **41**(2): p. 183-9.
102. Qian, L., et al., *Serum IL-33 Is a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker in Acute Ischemic Stroke*. Aging Dis, 2016. **7**(5): p. 614-622.
103. Hu, L.A., et al., *Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non- small cell lung cancer*. Asian Pac J Cancer Prev, 2013. **14**(4): p. 2563-6.

104. Leung, B.P., et al., *A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/ST2*. J Immunol, 2004. **173**(1): p. 145-50.
105. Palmer, G., et al., *Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 738-49.
106. Matsuyama, Y., et al., *Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2010. **37**(1): p. 18-25.
107. Mok, M.Y., et al., *Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(3): p. 520-7.
108. Yang, Z., et al., *Association of increased serum IL-33 levels with clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in Chinese population*. Clin Exp Med, 2011. **11**(2): p. 75-80.
109. Li, G.X., et al., *Serum levels of IL-33 and its receptor ST2 are elevated in patients with ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol, 2013. **42**(3): p. 226-31.
110. Umar, M., et al., *Genome sequencing unveils mutational landscape of the familial Mediterranean fever: Potential implications of IL33/ST2 signalling*. J Cell Mol Med, 2020. **24**(19): p. 11294-11306.
111. Conti, F., et al., *Evaluation of the patient acceptable symptom state (PASS) in Italian patients affected by systemic lupus erythematosus: association with disease activity indices*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e73517.
112. Dougados, M., et al., *Evaluation of the patient acceptable symptom state in a pooled analysis of two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies evaluating lumiracoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(1): p. R11.

113. Mu, R., et al., *Elevated serum interleukin 33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2010. **37**(10): p. 2006-13.



8. ÖZET

Asil Demirezen, Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında serum interlekin 33 düzeyi ile hastalığın klinik özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2021.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, serozit, artrit ve erizipel benzeri döküntü atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA pirin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilidir, mutasyone pirin AAA'da atakları tetikleyen başlıca sitokin olan interlekin 1β'nin aşırı üretilmesine neden olur.

İnterlekin- 33 (IL - 33) IL-1 ailesinden nükleer bir sitokindir. İnterlekin- 33'ün romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit gibi birçok romatolojik hastalık patogenezinde de yer aldığı bilinmektedir. Hasta kabul edilebilir semptom durumu ise özellikle romatolojik hastalıklarda basit bir soruyla hastalık durumunun değerlendirilmesini sağlayan yöntemdir.

Literatürde IL-33'ün AAA klinik ve laboratuvar özellikleri ile olan ilişkisini ve hasta kabul edilebilir semptom durumunun AAA hastalarında kullanılabilirliğini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada AAA hastalarında serum IL-33 düzeyleri ile hastalığın klinik özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve hasta kabul edilebilir semptomu durumunun bu hastalarda kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya AAA hastalığı olan 54 hasta ve 29 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum IL-33 düzeyleri ile, klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastalara ayrıca hasta kabul edilebilir semptom durumu sorusu da soruldu, alınan yanıtlarla klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı, testin bu hastalarda kullanılabilirliği değerlendirildi.

Sonuç olarak AAA'da CRP ve sedimentasyon değerleri remisyon ve dirençli hastaları ayırt etmede anlamlı bir farklılık gösterirken, serum IL-33 düzeyleri ile AAA klinik ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişki yoktur. IL-33'ün AAA patogenezindeki rolünü, klinik ve laboratuvar bulgularıyla olan ilişkisini belirleyen daha fazla sayıda benzer ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta kabul edilebilir semptomu durumu ise bu hastaların basit ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesinde, özellikle şiddetli hastalık ayrımını sağlaması açısından faydalı görülmektedir. AAA'da sadece klinik yanıt değil laboratuvar yanıtı da önemli olup PASS tek başına hastaları değerlendirmede yetersiz kalmaktadır, hastaların klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, interleukin-33, hasta kabul edilebilir semptom durumu

9. ABSTRACT

Asil Demirezen, Determining the relationship between serum interleukin 33 levels and clinical features of the disease in patients with Familial Mediterranean Fever. Gazi University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis. Ankara 2021.

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized with recurrent fever, serositis, arthritis and erysipelas-like erythema attacks. It is related to mutations in MEFV gene which codes the FMF pyrin protein, mutated pyrin causes excessive production of interleukin 1 β which is the main cytokine triggering the attacks in FMF.

Interleukin-33 (IL – 33) is a nuclear cytokine from IL-1 family. Interleukin-33 is known to take part in pathogenesis of several rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis. Patient acceptable symptom state is the disease evaluation method with a simple question especially in rheumatic diseases.

There is no existing study researching the relationship between IL-33 and clinical and laboratory features of FMF, the usability of patient acceptable symptom status on patients with FMF.

The aim of this research is determining the relationship between serum IL-33 levels and clinical features of the disease in patients with FMF

disease and evaluating the usability of patient acceptable symptom state on these patients.

The research involved 54 FMF patients and 29 healthy volunteers. Serum IL-33 levels and relationship between clinical and laboratory features were evaluated in both patients and healthy individuals. Patient acceptable symptom state question were also asked to all patients in study. The responses were compared with the patients' clinical and laboratory features, and usability of the test in these patients was evaluated.

Consequently, while CRP and sedimentation levels in FMF varied significantly in distinguishing remission and resilient patients, there is no significant relationship between serum IL-33 levels and FMF clinical and laboratory features. additional research is needed to determine IL-33's role in FMF pathogenesis and its relationship with clinical and laboratory features. Patient acceptable symptom state is found beneficial in evaluation these patients simply and swiftly especially in terms of distinguishing severe FMF disease. In FMF, not only clinical response but also laboratory response is important, PASS alone is insufficient to evaluate patients, and patients should be evaluated together with clinical and laboratory results.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, interleukin-33, patient acceptable symptom state

10. EKLER

EK 1. Ailevi Akdeniz Ateşi Hasta Bilgi Formu

Eğer bakılmışsa mutasyon: /

1) FORMUN DOLDURULDUĞU GÜNÜN TARİHİ:

2) AD SOYAD:

3) DOSYA NO:

4) TELEFON-1:

TELEFON-2:

5) DOĞUM YILI:

6) CİNSİYET: ☐ Kadın ☐ Erkek

7) EĞİTİM DURUMU: ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Okula gitmemiş

8) MEDENİ DURUMUNUZ: ☐ Bekar ☐ Evli ☐ Ayrılmış/Eşi vefat etmiş

9) ÇOCUK SAYISI:

10) MESLEK/GÖREV (öğrenci, ev hanımı, işsiz, öğretmen, memur, işçi gibi):

HASTALIK ÖZELLİKLERİ

11) FMF ŞİKÂyetleri ilk başladığındaki yaşı (tam hatırlamıyorsanız kabaca bir yaş):

12) FMF tanısı aldığınız yaş:

13) Kolşisin tedavisinin başladığı yaş:

14) FMF haricinde önemli bir hastalığınız var mı (migren, sedef, egzama, şeker, tansiyon, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, verem, guatr, sarılık, spondilit, behçet vs gibi):

15) Hiç ameliyat oldunuz mu (olduysanız neler ve hangi yaşta ayrıntılı yazınız, örneğin 7 yaş apandisit):

ATEŞ (eğer ateş atağınız olmuyorsa karın ağrısı atağından devam ediniz)

16) ATEŞ ATAKLARINIZ OLUYORMU?

☐ Hiç olmadı ☐ Oluyor ☐ Eskiden oluyordu

17) ATEŞ ATAKLARI İLK KAÇ YAŞINDA ORTAYA ÇIKTI?

-

18) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA YILLIK ATEŞ ATAĞI SAYISI veya ATAK SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir gibi):

-

19) KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI ORTALAMA YILLIK ATEŞ ATAĞI SAYISI veya ATAK SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir gibi):

20) KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ ATEŞ ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek bir gün, 6 saat gibi):

21) KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI ATEŞ ATAĞINIZ NE KADAR SÜRÜYOR?

22) ATEŞ ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

23) ATEŞ ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VAR MI:

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

24) ATEŞ ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

☐ Psikolojik Stres ☐ Fiziksel stres ☐ Soğuk maruziyeti ☐ Rüzgâr cereyanı
☐ Ayakta kalmak ☐ Uykusuzluk ☐ Nöbet tutma ☐ Adet dönemleri ☐ Gebelik ☐ Açlık ☐ Susuzluk
☐ Yağlı asitli baharatlı yiyecek DİĞER (Lütfen belirtin):

KARIN AĞRISI (eğer karın atağınız olmuyorsa göğüs ağrısı atağından devam ediniz)

25) KARIN AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

☐ Hiç olmadı ☐ Oluyor ☐ Eskiden oluyordu

26) KARIN AĞRISI ATAKLARINIZ İLK KAÇ YAŞINDA BAŞLADI:

.....

27) KARIN AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ: ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

28) KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE ORTALAMA KARIN AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

29) KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA ORTALAMA KARIN AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

30) KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ GENEL OLARAK KARIN AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 **Dayanılmaz**

31) KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI GENEL OLARAK KARIN AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 **Dayanılmaz**

32) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** KARIN AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

33) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** KARIN AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

34) KARIN AĞRISI ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

35) KARIN AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

36) KARIN AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

☐ Psikolojik Stres ☐ Fiziksel stres ☐ Soğuk maruziyeti ☐ Rüzgâr cereyanı
☐ Ayakta kalmak ☐ Uykusuzluk ☐ Nöbet tutma ☐ Adet dönemleri
☐ Gebelik ☐ Açlık ☐ Susuzluk ☐ Yağlı, asitli baharatlı yiyecek
☐ Grip ☐ İshal ☐ İdraryolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

GÖĞÜS-YANAĞRISI (eğer göğüs ağrısı atağınız olmuyorsa eklem atağından devam ediniz)

37) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

☐ Hiç olmadı ☐ Oluyor ☐ Eskiden oluyordu

38) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINIZ İLK KAÇ YAŞINDA BAŞLADI:

.....

39) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ: ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

40) GÖĞÜS AĞRISI ATAĞI KARIN AĞRISI ATAĞI İLE BERABER Mİ OLUR?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

41) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA GÖĞÜS AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

42) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA GÖĞÜS AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

43) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK GÖĞÜS AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 *Dayanılmaz*

44) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK GÖĞÜS AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 *Dayanılmaz*

45) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

46) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

47) GÖĞÜS AĞRISI ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

48) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

49) GÖĞÜS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

☐ Psikolojik Stres ☐ Fiziksel stres ☐ Soğuk maruziyeti ☐ Rüzgâr cereyanı
☐ Ayakta kalmak ☐ Uykusuzluk ☐ Nöbet tutma ☐ Adet dönemleri
☐ Gebelik ☐ Açlık ☐ Susuzluk ☐ Yağlı, asitli baharatlı yiyecek
☐ Grip ☐ İshal ☐ İdrar yolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

EKLEM ATAKLARI (eklem ağrısı+şişliği +tutukluğu) (yoksa bel ağrısından devam ediniz)

50) EKLEM AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

☐ Hiç olmadı ☐ Oluyor ☐ Eskiden oluyordu

51) EKLEM AĞRISI ATAKLARINIZ KAÇ YAŞINDA BAŞLADI:

.....

52) EKLEM AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ: ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

53) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA EKLEM AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

54) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA EKLEM AĞRISI
ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

55) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK EKLEM AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 *Dayanılmaz*

56) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK EKLEM AĞRISI
ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 *Dayanılmaz*

57) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** EKLEM AĞRISI ATAKLARI
GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

58) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** EKLEM AĞRISI ATAKLARI
GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

59) EKLEM ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

60) EKLEM ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

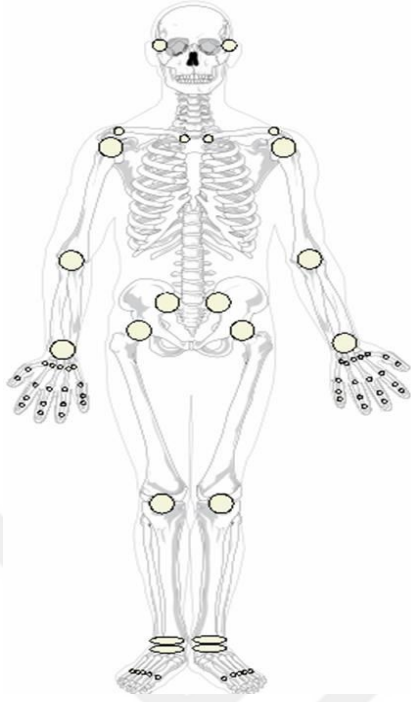
☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

61) EKLEM ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

☐ Psikolojik Stres ☐ Fiziksel stres ☐ Soğuk maruziyeti ☐ Rüzgâr
cereyanı
☐ Ayakta kalmak ☐ Uykusuzluk ☐ Nöbet tutma ☐ Adet
dönemleri
☐ Gebelik ☐ Açlık ☐ Susuzluk ☐ Yağlı,
asitli baharatlı yiyecek
☐ Grip ☐ İshal ☐ İdrar yolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

62) ŞİMDİYE KADAR HANGİ EKLEMLERDE ATAĞINIZ OLDU İŞARETLEYİNİZ



BELAĞRISI (eğer yoksa cilt atağından devam ediniz)

63) ÜÇ AYDAN UZUN SÜREN BEL-KALÇA AĞRISI ŞİKAYETİNİZ VAR MI? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

64) BEL-KALÇA AĞRINIZ KAÇ YAŞINDA BAŞLADI:

65) İSTİRAHAT ETMEKLE BEL-KALÇA AĞRINIZDA DÜZELME OLUYOR MU?

☐ Evet ☐ Hayır

66) HAREKET ETMEKLE BEL-KALÇA AĞRINIZDA RAHATLAMA HİSSEDİYOR MUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır

67) SABAH KALKTIĞINIZDA BEL, KALÇA, BASENDE YARIM SAATİ GEÇEN TUTULMA OLUYOR MU?

☐ Evet ☐ Hayır

68) BEL-KALÇA AĞRINIZIN SİZİ UYKUDAN UYANDIRIR MI?

☐ Evet ☐ Hayır

69) BEL-KALÇA AĞRISI İÇİN AĞRI KESİCİ ALDIĞINIZDA BELİRGİN RAHATLAMA HİSSEDİYOR MUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır

.....

CİLT ATAKLARI (ayak bileği çevresinde hafif ciltten kabarıklık, kızarıklık, dokunmakla ağrılı lezyonlar ile olan atak)

70) CİLT AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

☐ Hiç olmadı ☐ Oluyor ☐ Eskiden oluyordu

71) CİLT AĞRISI ATAKLARINIZ İLK KAÇ YAŞINDA BAŞLADI:

.....

72) CİLT AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ: ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

73) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA CİLT AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

74) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA CİLT AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

75) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK CİLT AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 **Dayanılmaz**

76) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK CİLT AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 **Dayanılmaz**

77) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** CİLT AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

78) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** CİLT AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

79) CİLT ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

80) CİLT ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

81) CİLT ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

☐ Psikolojik Stres ☐ Fiziksel stres ☐ Soğuk maruziyeti ☐ Rüzgâr cereyanı
☐ Ayakta kalmak dönemleri ☐ Uykusuzluk ☐ Nöbet tutma ☐ Adet
☐ Gebelik ☐ Açlık ☐ Susuzluk ☐ Yağlı, asitli baharatlı yiyecek

☐ Grip ☐ İshal ☐ İdrar yolu enfeksiyonu

DİĞER (Lütfen belirtin):

KAS ATAKLARI (özellikle baldırlarda olmak üzere vücut kaslarında uzun süren rahatsız edici ağrı ve tutulma)

82) KAS AĞRISI ATAKLARINIZ OLUYOR MU?

☐ Hiç olmadı ☐ Oluyor ☐ Eskiden oluyordu

83) KAS AĞRISI ATAKLARINIZ KAÇ YAŞINDA BAŞLADI:

84) KAS AĞRISI ATAKLARINA ATEŞ EŞLİK EDERMİ: ☐ Evet ☐

Hayır ☐ Bazen

85) **KOLŞİSİN KULLANMADAN ÖNCE** ORTALAMA KAS AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

86) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASINDA** ORTALAMA KAS AĞRISI ATAĞI SIKLIĞINIZ (örnek yılda 4 kez, 3 haftada bir vs):

87) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** GENEL OLARAK KAS AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 *Dayanılmaz*

88) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** GENEL OLARAK KAS AĞRISI ATAĞININ ŞİDDETİNE 0 İLE 10 ARASINDA BİR PUAN VERİNİZ .

Hiç yok ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 *Dayanılmaz*

89) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ ÖNCESİ** KAS AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYORDU (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

90) **KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI** KAS AĞRISI ATAKLARI GENELDE NE KADAR SÜRÜYOR (örnek 5 gün, bir gün, 12 saat gibi)

91) KAS ATAĞININ GELECEĞİNİ ANLAYABİLİYORMUSUNUZ?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

92) KAS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARMI:

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bazen

93) KAS AĞRISI ATAKLARINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER VARSA NELER

☐ Psikolojik Stres ☐ Fiziksel stres ☐ Soğuk maruziyeti ☐ Rüzgâr cereyanı

☐ Ayakta kalmak ☐ Uykusuzluk ☐ Nöbet tutma ☐ Adet dönemleri

☐Gebelik baharatlı yiyecek enfeksiyonu ☐ Açlık ☐Grip ☐ Susuzluk ☐İshal ☐Yağlı, asitli ☐İdrar yolu

DİĞER (Lütfen belirtin):

DİĞER ATAĞI TİPLERİ

94) HİÇ KALP ZARİ İLTİHABI (PERİKARDİT) ŞEKLİNDE ATAĞINIZ OLDU MU

☐Hiç olmadı ☐Bir kez oldu ☐Birkaç kez oldu

95) SADECE ERKEK HASTALAR İÇİN:

ŞİMDİYE KADAR HİÇ TESTİSLERDE ATAĞI OLDU MU

☐Hiç olmadı ☐Bir kez oldu ☐Birkaç kez oldu

KULLANMAKTA OLDUĞUNUZ KOLŞİSİN TEDAVİSİ İLE İLGİLİ

96) ATAĞLARINIZIN GELMESİNİ ÖNLEMEDE KENDİNİZ İÇİN KAÇ TABLET KOLŞİSİNİ YETERLİ BULUYORSUZ?

☐1 tablet ☐2 tablet ☐3 tablet ☐4 tablet ☐4 tablettten fazla

97) KOLŞİSİNE BAĞLI YAN ETKİ YAŞIYORSANIZ, LÜTFEN İŞARETLEYİNİZ

☐İshal ☐Bulantı ☐Şişkinlik ☐Kusma ☐Saç dökülmesi ☐Kas ağrısı

☐Kaşıntı ☐Ciltte döküntü DİĞER VARSA BELİRTİNİZ:

98) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİ **ATAĞI SIKLIĞINI** AZALTTIMI

☐Tamamen ☐yarı yarıyadan fazla ☐yarı yarıya ☐Çok az ☐Hiç etkilemedi

99) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİ **ATAĞI ŞİDDETİNİ** AZALTTIMI

☐Tamamen ☐yarı yarıyadan fazla ☐yarı yarıya ☐Çok az ☐Hiç etkilemedi

100) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİ **ATAĞI SÜRESİNİ** KISALTTIMI

☐Tamamen ☐yarı yarıyadan fazla ☐yarı yarıya ☐Çok az ☐Hiç etkilemedi

101) GENEL OLARAK KOLŞİSİN TEDAVİSİNDEN MEMNUNMUSUNUZ

☐Kesinlikle ☐genellikle ☐yarı yarıya ☐Çok az ☐Hiç

EK 2. Poliklinik Takip Formu

FMF POLİKLİNİK FORMU, lütfen okunaklı yazın

Ad soyadınız: _____

Telefon: _____

Tarih: _____ Kilo: _____

YAŞADIĞINIZ tüm atakları göz önünde bulundurduğunuzda SON 3 AY İÇİNDE TOPLAM kaç atak geçirdiniz, (sadece süresi 12 saati geçen atakları sayınız; örnek hiç olmadı, 7 kez oldu gibi): _____

SON 3 AY İÇİNDE TİPİ NE OLURSA OLSUN 3 GÜNDE UZUN SÜREN kaç atak yaşadınız: _____

Ataklar sırasında tek bir bölgede (sadece karın ağrısı gibi) veya aynı anda birden fazla bölgede (karın ağrısı, göğüs ağrısı ve ateş birlikte gibi) atak olabilir. Bu yüzden ataklarınızı ayrıntılandırmanızı istiyoruz

Son 3 ay içinde tek başına veya diğer ataklarla birlikte kaç kez ATEŞ atağınız oldu: _____

Son 3 ay içinde birbirinden ayrı kaç kez KARIN ağrısı atağınız oldu (örnek 3 kez, gibi): _____

Son 3 ay içinde birbirinden ayrı kaç kez GÖĞÜS ağrısı atağınız oldu (örnek 2 kez, gibi): _____

Son 3 ay içindeki KARIN veya GÖĞÜS ağrısı atakları genelde kaç gün sürdü (yarım gün, 4 gün gibi): _____

Son 3 aydaki KARIN veya GÖĞÜS ağrısı ataklarının şiddeti genelde nasıldı:

☐ Hafif, ayakta atlattım ☐ Orta ☐ Şiddetliydi, yatağa düşürdü

Son 3 aydaki KARIN veya GÖĞÜS ağrısı atakları ÇOK NET, BARİZ tetikleyen bir neden yüzünden mi oldu:

☐ Hayır, nedensiz oldu ☐ Evet, bir şey tetikledi. Tetikleyen nedenler nelerdir (soğuk, regl vs): _____

Son 3 ay içinde birbirinden ayrı kaç kez EKLEM AĞRI-ŞİŞMESİ atağınız oldu (örnek 5 kez, gibi): _____

Son 3 ay içinde birbirinden ayrı kaç kez CİLT DÖKÜNTÜSÜ atağınız oldu (örnek 4 kez, gibi): _____

Son 3 ay içinde birbirinden ayrı kaç kez BALDIR KASİ atağınız oldu (örnek 4 kez, gibi): _____

Son 3 ay içindeki EKLEM-CİLT- BALDIR ataklarınız genelde kaç gün sürdü (yarım gün, 3 gün gibi): _____

Son 3 ay içindeki EKLEM-CİLT- BALDIR ataklarınızın şiddeti genelde nasıldı:

☐ Hafif, ayakta atlattım ☐ Orta ☐ Şiddetliydi, üstüne basamadım

Son 3 ay içindeki EKLEM-CİLT- BALDIR atakları ÇOK NET, BARİZ tetikleyen bir neden yüzünden mi oldu:

☐ Hayır, nedensiz oldu ☐ Evet, bir şey tetikledi. Tetikleyen nedenler (ayakta kalma, yolculuk vs): _____

Bel ağrısı şikayetiniz var mı: ☐ Sürekli, hep var ☐ Bazen oluyor ☐ Yok

Son 3 ay içinde ataklar nedeniyle kaç gün işe/okula gidemediniz: _____

Bir önceki sorudaki günleri saymazsanız, son 3 ayda ataklar nedeniyle kaç gün iş/okul verimliliğiniz yarı yarıya, daha fazla etkilendi: _____

Hastalığınızın son 3 aydaki aktiflik derecesine lütfen puan veriniz

Hiç Aktif değil ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 Çok Aktif

Almakta olduğunuz kolşisin hangisidir: ☐ Kolşisin ☐ Çolçicum dispers ☐ İthal kolşisin (İlçsa, opocalcium, seidi)

Kolşisini günde kaç tablet alıyorsunuz: ☐ Yarım ☐ Bir ☐ 1.5 ☐ İki ☐ 2.5 ☐ Üç ☐ Dört

Kolşisini düzenli alıyor musunuz: ☐ Çok düzenli ☐ Bazen unutuyorum ☐ Yarı yarıya ☐ Çok düzensiz

Varsa aldığınız diğer FMF ilaçları: ☐ Kinetet ☐ İlaç ☐ Nasil kullanıyorsunuz (atak oldukça, günde bir, ayda bir gibi): _____

Varsa diğer kullanmakta olduğunuz ilaçlar: _____

FMF ilaçlarına bağlı yan etki varsa yazınız (ishal, karaciğer enzim yükseliği gibi): _____

Kendiniz için sizce kolşisin haricinde ek bir tedaviye gereksiniminiz var mı?

☐ Hayır ☐ Etkisiz olduğu için evet ☐ Yan etki nedeniyle evet

Ek şikayetleriz, notlar _____

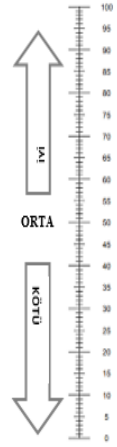
Aşa sayfaya geçiniz

EQ-5D-SL GENEL YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Bugün kendinizi nasıl hissediyorsunuz? Aşağıdaki ölçeğe çentik atarak puan verin

- 100 hayal edebileceğiniz en iyi sağlık düzeyini
- 0 ise hayal edebileceğiniz en kötü sağlık düzeyini göstermektedir.

Hayal edebileceğim en sağlıklı durumdayım



Hareket etme, yürürken ne kadar zorlanıyorsunuz?

- ☐ Hiç güçlük çekmiyorum
☐ Biraz zorlanıyorum
☐ Orta derece zorlanıyorum
☐ Ciddi derece zorlanıyorum
☐ Yürüyemiyorum, yatalağım

Kendinize bakmada ne kadar zorlanıyorsunuz?

- ☐ Kendime bakmada hiç güçlük çekmiyorum
☐ Kendi başıma yıkanırken veya giyinirken bazı güçlüklerim oluyor
☐ Kendi başıma yıkanırken veya giyinirken orta derecede güçlüklerim oluyor
☐ Kendi başıma yıkanırken veya giyinirken ciddi güçlük çekiyorum
☐ Kendi başıma yıkanacak veya giyinebilecek durumda değilim

Günlük Olağan aktiviteler (örneğin, iş, ders çalışma, ev işleri, faaliyetleri)

- ☐ Olağan işlerimi yaparken herhangi hiç güçlük çekmiyorum
☐ Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim oluyor
☐ Olağan işlerimi yaparken orta derecede güçlüklerim oluyor
☐ Olağan işlerimi yaparken ciddi güçlüklerim oluyor
☐ Olağan işlerimi yapabilecek durumda değilim

Ağrı/rahatsızlık düzeyi

- ☐ Ağrı veya rahatsızlığım yok
☐ Hafif derecede ağrı veya rahatsızlarım var
☐ Orta derecede ağrı veya rahatsızlarım var
☐ Şiddetli ağrı veya rahatsızlarım var
☐ Dayanılmayacak kadar şiddetli ağrı veya rahatsızlıklarım var

Anksiyete/Depresyon durumu

- ☐ Endişeli veya moral bozukluğum içinde değilim
☐ Hafif derecede endişeliyim veya moralim bozuk
☐ Orta derecede endişeliyim veya moralim bozuk
☐ Ciddi derecede endişeliyim veya moralim bozuk
☐ Çok şırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk

Ölçeğe verdiğiniz puanı buraya yazın: _____

DOKTORUN DOLDURACAĞI NOTLAR:

SİSTEM SORGUSU:

FİZİK İNCELEME:

LABORATUAR

ESR:

CRP:

SAA:

CBC: Hb:

WBC:

PLT:

Büç: Kcs:

ALT:

AST:

ALP:

TIT: Protein:

Hücre:

24 saatlik (veya spot) idrar protein:

kreatinin:

B12:

Diğer:

ONERILER

PASS Sorusu

Günlük yaşamınız boyunca yaptığınız tüm aktiviteleri, ağrı düzeyinizi ve fonksiyonel

bozukluğunuzu dikkate alarak mevcut durumunuzun sizin için tatmin edici olduğunu düşünüyor

musunuz

Evet

Hayır

EK 3. Otoinflamatuar Hastalık Aktivite İndeksi

(Auto Inflammatory Diseases Activity Index- *AIDAI*)

	ATAK ÇEŞİTLERİ						ATAKTAN ETKİLENME		
Ayın Günleri	Ateş	Karın ağrısı	Göğüs ağrısı	Eklemler-kas ağrısı	Eklemler şişliği	Cilt atağı	İş hayatı	Ev hayatı	Sosyal hayat
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									

Sadece FMF ile net ilişkilendirdiğiniz şikayet olması halinde kutucuğu doldurun. Her kutucuğa şikayetinizin derecesini belirtmek üzere günlük işlerinizi devam ettirebildiğiniz ataklar için **hafif “H”**, günlük işlerinizi ciddi aksatan ataklar için **şiddetli “Ş”** ikisi arasındaki ataklar içinse **orta “O”** harfi koyun. **Yatağa düşüren şiddetteki ataklar içinse “Y”** harfi koyun. Her günü ayrı değerlendiriniz.

EK 4.Ailevi Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlaması

(International Severity Score for FMF-ISSF)

	Kriter	Puan
1	Kronik sekel (amiloidoz, splenomegali...)	1
2	Organ disfonksiyonu (nefrotik proteinüri)	1
3	Organ yetmezliği	1
4a	Ortalama atak sıklığı ayda 1-2	1
4b	Ortalama atak sıklığı >2	2
5	Artmış akut faz reaktanları	1
6	Herhangi bir atakta ikiden fazla bölgenin tutulumu	1
7	Hastalık seyrinde ikiden fazla bölgede hastalık tutulumu	1
8	Yılda üçten fazla 72 saati geçen atak	1
9	Bacak ağrısı	1
Toplam skor		10

Skorlama (0-10) hafif hastalık ≤ 2 , orta şiddette hastalık 3-5, ağır hastalık ≥ 6

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Asil DEMXXXXXXXX

Doğum Yeri ve Tarihi: XXXXXXXXXXXXX

Eğitimi:

Özel Kocatürk Koleji (2006)

Ziraat Bankası Balıkesir Fen Lisesi (2010)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (2017)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2022)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri: