T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) TANILI HASTALARDA YENİ BİYOBELİRTEÇLERİN; OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR AKTİVİTE İNDEKSİ (AIDAI) VE ULUSLARARASI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ AKTİVİTE/ŞİDDET SKORU (ISSF) ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Dr. Burcu Kaya

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) TANILI HASTALARDA YENİ BİYOBELİRTEÇLERİN; OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR AKTİVİTE İNDEKSİ (AIDAI) VE ULUSLARARASI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ AKTİVİTE/ŞİDDET SKORU (ISSF) ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Dr. Burcu Kaya

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Memnune Sena Ulu
Yardımcı Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Musa Salmanoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık bir hayalken büyütmeye çalıştığım iki kuzumun bana verdiği cesaretle ablamın kardeşlerimin ve eşimin verdiği pozitif motivasyonla neden olmasını düşünürken biranda ummadığım beklemediğim biranda başladı uzmanlık yolundaki asistanlık serüvenim ,hala kuzum Seloşumla ÖSYM sayfasında YÖKDİL sorularını geçtim mi diye netlerimi sayarken ki halimiz aklımda çok şükür bu günlerimizi de gördük elele.....

Bu tez, yeniden başlama cesaretinin, sessizce edilen duaların ve her zaman ettiğim şükürlerin birikimiyle ortaya çıktı. Bu yolculuk çok fazla emek, göz yaşı, sabır, suskunluk ama hep şükür ve isyansızlıkla var oldu yoksa asla olmazdı buna da eminim, enerjimin tükendiği tüm anlarda Allah'ım gizli neferler yolladı beni güldüren, cesaretlendiren, takdir eden koca yürekli insanlarla; bu bazen kardeşim, bazen hiç tanımadığım bir hasta, bazen de güzel çalışma arkadaşlarım oldu, siluetler değişse de hikayem cesaretlendirilerek hece hece yazıldı ve varoldu....Varoluşumda hakkı geçen havaya, suya, kuşa, ota, bitkiye, böceğe rabbimin tüm aracılarına minnetarım ve teşekkür ederim.

Ayrıca emeklerini asla ödeyemeyeceğim, akademik yolculuğumda bana ışık tutan, sabrıyla ve bilgisiyle beni bugünlere hazırlayan, her zaman arkamızda durup desteklerini her yolda, hiçbir zaman eksik tutmayan güzel naif sevgi temeline var olmuş hocamız **Prof. Dr. Memnune Sena ULU** ve her türlü babacanlığıyla bizi her halimizle destekleyen, arkamızda varlığını hep hissettiren, komik, merhametli koca yürekli hocamız **Yrd. Doç. Dr. Musa SALMANOĞLU** na, Akademik yolculuğumuza her türlü desteği hiçbir zaman esirgemeyen fazlasıyla destek olan çok değerli hocalarım: **Prof. Dr. Gülizar ŞAHİN**, **Prof. Dr. Muhammet Kürşat KAPTAN**, **Prof. Dr. Mustafa KAPLAN**, P**rof. Dr. Mehmet Alpaslan ÖZGÜN**, **Doç. Dr. Oğuz BİLGİ**, **Doç. Dr. Ferrat DENİZ**, **Doç. Dr. Elif YILDIRIM AYAZ**, **Doç. Dr. Mahmut GÖK**, **Uzm. Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK**, **Uzm. Dr. Ahmet Emre KALAMAN** ve emeği geçen tüm hocalarım, uzman meslektaşlarım hepinize çok çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının hazırlanması sürecinde bilgi, deneyim ve yönlendirmeleriyle bana yol gösteren, akademik gelişimime önemli katkılar sağlayan,

araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve yorumlanması aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sert mizaçlı görünse de yüreği yumuşacık, gönlü zengin ve sonsuz yardımsever **Uzm. Dr. Barış GÜNDOĞDU**' ya ayrıyeten çok teşekkür ederim.

Asistanlığımın her karesinde hiçbir zaman eksilmeyen ben aramasam da zor anımda, geniş anımda, mutluluğumda, gözyaşımda, başımı çevirdiğimde hep yanı başımda bulduğum çok sevgili kankilerim Dr. Sena ARIKAN ve Dr. Merve TAŞ' a varlıkları bana hep pozitif enerji vermiş zıpır kuzularım Dr. Esma KÖKSAL ve Dr. Gizem Mine APANLAR' a, canım eş kıdemlerim Dr. Soner SOYTÜRK, Dr. Selçuk ÖZYILMAZ, Dr. Burak YERBAŞI, Dr. Furkan ÖZKAN ve Dr. Ahmet Furkan GÜMÜŞ, tüm asistan arkadaşlarıma ve işlerimizi kolaylaştıran mesleğimizde bize yardımcı olan hemşir ve hemşire arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline, herkese tek tek teşekkürü borç bilirim.

Bu süreçte, yorulduğumda durayım, bırakayım dediğimde bana hep destek olan cesaretimi hep artıran pozitif motivasyon veren canım kardeşlerim Kenan KARAYAĞIZ, Sinan KARAYAĞIZ ve aslan ablam Şeyda KARAYAĞIZ a vefakar annem Kiraz KARAYAĞIZ ve dağ gibi babam Dursun KARAYAĞIZ a,

Tüm yolculuğum boyunca beni destekleyen, sessizce yanımda duran sevgili eşim Metin KAYA ya,

Hayata bakış açımı değiştiren, olgunlaştıran, sabrı, şükrü, özveriyi, özgüveni, tazelenmeyi, arınmayı, dolu dolu gülmeyi hayatın renklerinin fazlalığını farketmeyi, tevekkülü öğretip, her yeni gün umutla güne başlamamı sağlayan canım kuzularım Zehra Selin KAYA ve Ahmet Selim KAYA ya

Kalbime dokunan HERKESE…

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Burcu Kaya

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER v
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER VE KISALTMALAR ixii
TABLOLAR LİSTESİ xi
ŞEKİLLER LİSTESİ xii
ÖZET xiii
ABSTRACT xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ: TANIM VE TARİHSEL GELİŞİM 3
2.2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ EPİDEMİYOLOJİSİ 5
2.3. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ PATOGENEZİ 6
2.4. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ KLİNİK BULGULARI 7
2.4.1. Ateş 8
2.4.2. Karın Ağrısı 8
2.4.3. Göğüs Ağrısı 9
2.4.4. Eklem Ağrısı 9
2.4.5. Diğer Klinik Bulgular 10
2.4.6. Tanı Kriterleri 10
2.4.7. Ayırıcı Tanı 12
2.4.8. Prognoz 14
2.4.9. Komplikasyonlar 15
2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi 17
2.5.1. Kolşisin 18
2.5.2. İnterlökin-1 (IL-1) İnhibitörleri 19
2.5.3. İlaç Dışı Tedaviler 21
2.6. FMF'de Hastalık Aktivitesi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi 21
2.6.1. Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi (AIDAI) 22
2.6.2. Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Aktivite/Şiddet Skoru (ISSF) 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26

3.1. Çalışma Dizaynı 26
3.2. Çalışma Yeri ve Süresi 26
3.3. Etik Kurul Onayı 26
3.4. Katılımcılar 26
3.5. Dahil Edilme Kriterleri 27
3.6. Dışlama Kriterleri 27
3.7. Verilerin Toplanması 27
3.8. Laboratuvar Parametreleri ve Biyobelirteçlerin Hesaplanması 28
3.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi 28
3.10. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi 28
3.11. Çalışma Grupları 28
3.12. İstatistiksel Analiz 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 58
7. KAYNAKLAR 60

SİMGELER VE KISALTMALAR

%95 GA : %95 Güven Aralığı
AIDAI : Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi
ANCA : Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
ANOVA : Tek Yönlü Varyans Analizi
AUC : Eğri Altında Kalan Alan
B : Regresyon Katsayısı
Beta : Standartlaştırılmış Regresyon Katsayısı
CAPS : Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar
CRP : C-Reaktif Protein
E.A.H. : Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ELE : Erizipel Benzeri Eritem
ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
F : F Testi
FMF : Ailevi Akdeniz Ateşi
FMF50 : Ailevi Akdeniz Ateşi %50 Yanıt Kriteri
GA : Güven Aralığı
IgA : İmmünoglobulin A
IQR : Çeyrekler Arası Aralık
ISSF : Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Şiddet Skoru
JIA : Juvenil İdiyopatik Artrit
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
MAR : Monosit/Albümin Oranı
MASIF : Akdeniz Ateşi Aktivite Şiddet İndeksi Formu
MCH : Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC : Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCTD : Mikst Bağ Dokusu Hastalığı
MEFV : Mediterranean Fever Geni
MKD : Mevalonat Kinaz Eksikliği
MLR : Monosit/Lenfosit Oranı
NAR : Nötrofil/Albümin Oranı

NLR : Nötrofil/Lenfosit Oranı

OR : Odds Oranı

p : İstatistiksel Anlamlılık Değeri

PAR : Trombosit/Albümin Oranı

PLR : Trombosit/Lenfosit Oranı

r : Korelasyon Katsayısı

R^2 : Belirleme Katsayısı

ROC : Alıcı İşletim Karakteristiği Eğrisi

S.B.Ü. : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SAA : Serum Amiloid A

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SS : Standart Sapma

T.C. : Türkiye Cumhuriyeti

TRAPS : Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı 30
Tablo 4.2: Hastalarda yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı 31
Tablo 4.3: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda cinsiyete göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı 32
Tablo 4.4: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda başlangıç tipine göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı 34
Tablo 4.5: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda hastalık aktivitesine göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı 35
Tablo 4.6: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda FMF hastalık şiddetine göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı 36
Tablo 4.7: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda biyobelirteçler ile AIDAI ve ISSF skorları arasındaki korelasyon analizi 37
Tablo 4.8: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda AIDAI skoru için çoklu doğrusal regresyon analizi 38
Tablo 4.9: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda ISSF skoru için çoklu doğrusal regresyon analizi 39
Tablo 4.10: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda FMF hastalık şiddeti için ordinal lojistik regresyon analizi (Model B)..... 40
Tablo 4.11: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda hastalık aktivitesi için tek değişkenli Binary lojistik regresyon analizi 41
Tablo 4.12: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda biyobelirteçlerin hastalık aktivitesini öngörmedeki tanısal performansları (ROC analizi)..... 42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: AAA tedavi algoritması (65) no'lu referanstan uyarlanmıştır..... 20

ÖZET

ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) TANILI HASTALARDA YENİ BİYOBELİRTEÇLERİN; OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR AKTİVİTE İNDEKSİ (AIDAI) VE ULUSLARARASI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ AKTİVİTE/ŞİDDET SKORU (ISSF) ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada erken ve geç başlangıçlı Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda trombosit/albümin oranı, nötrofil/albümin oranı ve monosit/albümin oranı gibi yeni inflamatuar biyobelirteçlerin hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca bu biyobelirteçlerin Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi (AIDAI) ve Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Aktivite/Şiddet Skoru (ISSF) ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve gözlemsel tasarımdaki bu çalışmaya Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı bulunan toplam 122 hasta dahil edildi. Hastalar FMF başlangıç tipine göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik veriler, laboratuvar parametreleri, trombosit/albümin oranı, nötrofil/albümin oranı, monosit/albümin oranı, AIDAI skoru ve ISSF skoru değerlendirildi. Hastalık aktivitesi aktif/inaktif olarak, hastalık şiddeti ise hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analizlerde grup karşılaştırmaları, korelasyon analizleri, regresyon analizleri ve ROC analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 80'i (%65.6) kadın, 42'si (%34.4) erkekti. Erken ve geç başlangıçlı FMF gruplarında 61'er hasta yer aldı. Geç başlangıçlı grupta aktif hastalık oranı erken başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.013$). ISSF skoru geç başlangıçlı hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.019$). Ayrıca hastalık şiddeti dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ve şiddetli hastalık oranı geç başlangıçlı grupta daha yüksekti ($p=0.042$). Trombosit/albümin, nötrofil/albümin ve monosit/albümin oranları ile AIDAI ve ISSF skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ROC analizinde bu biyobelirteçlerin

aktif hastalığı ayırt etmede anlamlı tanısal performans göstermediği belirlendi. Ordinal lojistik regresyon analizinde ise yaş, nötrofil/albümin oranı ve AIDAI skoru hastalık şiddeti ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada geç başlangıçlı FMF hastalarında hastalık aktivitesi ve şiddetinin daha belirgin olduğu görüldü. Trombosit/albümin, nötrofil/albümin ve monosit/albümin oranları AIDAI ve ISSF skorları ile doğrudan anlamlı ilişki göstermedi. Bununla birlikte nötrofil/albümin oranının hastalık şiddeti ile bağımsız ilişkili bulunması, bu parametrenin FMF'de klinik şiddetin değerlendirilmesinde destekleyici bir biyobelirteç olarak araştırılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: AIDAI, Ailevi Akdeniz Ateşi, FMF, ISSF, Monosit/Albümin Oranı, Nötrofil/Albümin Oranı, Trombosit/Albümin Oranı

ABSTRACT

THE RELATİONSHİP BETWEEN NEW BİOMARKERS AND AUTO-INFLAMMATORY DİSEASES ACTİVİTY INDEX (AIDAI) AND INTERNATİONAL SEVERİTY SCORE FOR FAMİLİAL MEDİTERRANEAN FEVER (ISSF) İN PATİENTS WİTH EARLY AND LATE-ONSET FMF

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between novel inflammatory biomarkers, including the platelet-to-albumin ratio, neutrophil-to-albumin ratio, and monocyte-to-albumin ratio, and disease activity and severity in patients with early- and late-onset Familial Mediterranean Fever (FMF). In addition, the associations of these biomarkers with the Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI) and the International Severity Score for Familial Mediterranean Fever (ISSF) were investigated.

Materials and Methods: This cross-sectional observational study included 122 patients diagnosed with FMF according to the Tel-Hashomer criteria. Patients were divided into two groups according to disease onset as early-onset and late-onset FMF. Demographic data, laboratory parameters, platelet-to-albumin ratio, neutrophil-to-albumin ratio, monocyte-to-albumin ratio, AIDAI score, and ISSF score were evaluated. Disease activity was classified as active or inactive, while disease severity was categorized as mild, moderate, or severe. Group comparisons, correlation analyses, regression analyses, and receiver operating characteristic curve analysis were performed.

Results: Of the 122 patients included in the study, 80 (65.6%) were female and 42 (34.4%) were male. Each of the early- and late-onset FMF groups included 61 patients. The rate of active disease was significantly higher in the late-onset group than in the early-onset group ($p=0.013$). The ISSF score was also significantly higher in patients with late-onset FMF ($p=0.019$). Disease severity distribution differed significantly between the groups, with a higher rate of severe disease in the late-onset

group (p=0.042). No significant correlations were found between platelet-to-albumin, neutrophil-to-albumin, or monocyte-to-albumin ratios and AIDAI or ISSF scores. ROC analysis showed that these biomarkers did not demonstrate significant diagnostic performance in discriminating active disease. In ordinal logistic regression analysis, age, neutrophil-to-albumin ratio, and AIDAI score were associated with disease severity.

Conclusion: This study showed that disease activity and severity were more prominent in patients with late-onset FMF. Platelet-to-albumin, neutrophil-to-albumin, and monocyte-to-albumin ratios were not directly associated with AIDAI or ISSF scores. However, the independent association between the neutrophil-to-albumin ratio and disease severity suggests that this parameter may be further investigated as a supportive biomarker for assessing clinical severity in FMF.

Key Words: AIDAI, Familial Mediterranean Fever, FMF, ISSF, Monocyte-To-Albumin Ratio, Neutrophil-To-Albumin Ratio, Platelet-To-Albumin Ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile seyreden, monogenik geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. Özellikle Akdeniz ve Orta Doğu kökenli popülasyonlarda daha sık görülmekte olup, genetik temelinde MEFV genindeki mutasyonlar yer almaktadır (1). Pyrin proteininin fonksiyonel bozukluğu sonucunda inflamatuar yanıtın regülasyonunda aksama meydana gelmekte ve özellikle interlökin-1 (IL-1) aracılı inflamasyon ön plana çıkmaktadır (2). Hastalık genellikle çocukluk çağında başlamakla birlikte, daha geç yaşlarda tanı alan olgular da mevcuttur. FMF'nin klinik seyri ataklarla karakterize olmakla birlikte, ataklar arasında persistan subklinik inflamasyon varlığı komplikasyon gelişimi açısından önem taşımaktadır (3, 4).

FMF'de hastalık aktivitesi ve şiddeti bireyler arasında belirgin farklılık gösterebilmektedir. Erken başlangıçlı olgularda genellikle daha sık atak, daha ağır klinik tablo ve artmış amiloidoz riski bildirilirken; geç başlangıçlı hastalarda daha hafif veya atipik seyir görülebilmektedir (4, 5). Bu fenotipik heterojenite, hastalığın yalnızca genetik özelliklerle açıklanamayacağını ve klinik değerlendirmede objektif ölçüm araçlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Hastalık aktivitesinin doğru ve standardize biçimde değerlendirilmesi, tedavi yanıtının izlenmesi ve komplikasyon riskinin öngörülmesi açısından kritik öneme sahiptir (6, 7).

FMF'de hastalık aktivitesinin ölçülmesi amacıyla geliştirilen valide skor sistemlerinden biri Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi (AIDAI)'dir. AIDAI, 30 günlük semptom günlüğüne dayanan ve hastanın günlük klinik deneyimini esas alan bir aktivite ölçüm aracıdır. Buna karşılık Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Aktivite/Şiddet Skoru (ISSF), yalnızca atak özelliklerini değil, ataklar arası inflamatuar durumu ve uzun dönem komplikasyonları da içeren daha kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır. Bu iki skor sistemi birlikte kullanıldığında, FMF'de hem dinamik hastalık aktivitesi hem de kronik hastalık şiddeti çok boyutlu olarak değerlendirilebilmektedir (7, 8).

Son yıllarda FMF'de klasik akut faz reaktanlarının ötesinde yeni biyobelirteçlerin hastalık aktivitesini ve inflamatuar yükü yansıtmadaki potansiyel rolleri araştırılmaktadır. Ancak bu biyobelirteçlerin klinik skor sistemleri ile ilişkisi ve

erken ya da geç başlangıçlı hastalarda gösterdikleri farklılıklar henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Klinik aktivite ve şiddet skorları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konulması, hastalığın daha objektif ve bireyselleştirilmiş biçimde izlenmesine katkı sağlayabilir (3, 4, 8, 9).

Bu çalışmanın amacı; erken ve geç başlangıçlı FMF tanılı hastalarda yeni biyobelirteç düzeyleri ile hastalık aktivitesini değerlendiren AIDAI ve hastalık şiddetini değerlendiren ISSF skorları arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu ilişkinin başlangıç yaşına göre farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymaktır. Bu doğrultuda elde edilecek bulguların, FMF'de klinik aktivite ve inflamatuar yükün daha kapsamlı değerlendirilmesine katkı sağlaması ve bireyselleştirilmiş hasta takibine ışık tutması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ: TANIM VE TARİHSEL GELİŞİM

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), başta Akdeniz havzasında yaşayan topluluklar olmak üzere belirli etnik gruplarda daha sık görülen, kalıtsal özellik taşıyan bir otoinflamatuar hastalıktır. Klinik başlangıç çoğunlukla çocukluk döneminde ortaya çıkar. Hastalık; yineleyici, ağrılı ateş atakları ve seröz membranların tutulumu (plevra, periton ve eklemler) ile karakterizedir. Ataklar genellikle 24–72 saat sürmekte ve spesifik bir tedavi uygulanmaksızın spontan olarak gerilemektedir. Atakların sıklığı hem bireyler arasında hem de aynı bireyin farklı dönemlerinde değişkenlik gösterebilmektedir (10).

AAA'da dikkat çeken temel klinik özelliklerden biri persistan inflamasyondur. Bu durum çoğu zaman belirgin klinik bulgu vermese de bazı hastalarda halsizlik ve istemsiz kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla seyredebilir. Atak dışı dönemlerde dahi C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) düzeylerinin yüksek bulunması, devam eden subklinik inflamasyonu düşündürmektedir. Süregen inflamasyon; büyüme geriliği, sekonder amiloidoz, anemi, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve infertilite gibi önemli komplikasyonlarla ilişkilidir (11).

Sistemik inflamatuar aktivitenin süreklilik gösterebilmesi nedeniyle AAA'lı bireylerin düzenli klinik ve laboratuvar izlemi önem taşımaktadır. Uygun ve etkin hastalık yönetimi sayesinde komplikasyon gelişimi büyük ölçüde engellenebilmektedir (12). Bununla birlikte, persistan inflamasyon varlığında hastalar klasik atak bulguları olmaksızın da AAA ile ilişkili komplikasyonlar açısından risk altındadır. Erkek cinsiyet, M694V mutasyonunun homozigot formu, kolşisin tedavisine yanıtsızlık, düşük eğitim düzeyi ve kas-iskelet sistemi tutulumunun baskın olması persistan inflamasyon için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca erken yaşta hastalık başlangıcı da süregen inflamasyon gelişimiyle ilişkilidir. Persistan inflamasyon saptanan olgularda proteinüri, amiloidoz ve kronik böbrek yetmezliği gelişme olasılığı artmaktadır. Bu nedenle, böyle hastalarda eşlik edebilecek diğer inflamatuar hastalıklar yönünden de ayrıntılı değerlendirme yapılması önerilmektedir (11).

Tarihsel açıdan incelendiğinde, AAA ilk olarak 1945 yılında Siegal tarafından "benign paroksismal peritonit" adıyla tanımlanmıştır (10, 13). Zaman içerisinde hastalığın klinik özelliklerini daha iyi ifade etmeyi amaçlayan farklı terminolojiler kullanılmış, ancak "Ailevi Akdeniz Ateşi" ifadesi yaygın kabul görmüştür. Hastalığın kalıtsal doğasının ve genetik temelinin aydınlatılması, özellikle MEFV geninin tanımlanmasıyla önemli ilerleme kaydetmiştir. MEFV geninin kodladığı pyrin proteininin fonksiyonunun anlaşılması, patogenezdeki moleküler mekanizmaların açıklanmasına katkı sağlamıştır. Pyrin, doğuştan bağışıklık sisteminde inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynar; AAA'da ise bu düzenleyici mekanizmaların kontrolsüz aktivasyonu söz konusudur (10).

Bununla birlikte literatürde AAA'ya ilişkin en erken klinik gözlemler 1908 yılına uzanmaktadır. Janeway ve Mosenthal, bebeklik döneminden itibaren yineleyen ateş ve karın ağrısı atakları bulunan Yahudi kökenli bir kız çocuğunu tanımlamış ve bu tabloyu "endojen toksemi" olarak adlandırmıştır. Bu olgu, AAA'ya ilişkin ilk kayıtlı bildirim olarak kabul edilmektedir. 1925 yılında Mamou ve Cattan, Kuzey Afrika'da görülen tekrarlayan ateş tablolarının sıtma ile karıştırıldığını, ancak farklı bir klinik entite olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10).

Hastalığın klinik çerçevesi 1945 yılında Siegal tarafından daha ayrıntılı biçimde ortaya konmuş ve tablo "benign paroksismal peritonit" olarak adlandırılmıştır (14). 1948'de Reimann, atakların periyodik özelliğine dikkat çekerek "periyodik hastalık" terimini kullanmıştır. 1957 yılında Rachmilewitz, hastalığın temel olarak seröz dokuları etkilediğini vurgulamış ve "rekürren poliserozit" tanımlamasını yapmıştır. Aynı yıl Heller ve çalışma arkadaşları, günümüzde de kullanılmakta olan "Ailevi Akdeniz Ateşi" adını literatüre kazandırmıştır (10, 15)

Zaman içinde "Ailevi Akdeniz Ateşi" teriminin tüm olguları kapsamakta yetersiz kalabileceği anlaşılmıştır. Hastalık yalnızca Akdeniz coğrafyasıyla sınırlı değildir; Ermenistan, İran, Japonya ve Kuzey Avrupa ülkeleri gibi farklı bölgelerde de görülebilmektedir. Ayrıca her vakada ailesel geçiş öyküsü bulunmamakta ve bazı hastalarda ateş baskın semptom olmayabilmektedir. Bu nedenle 2016 yılında uluslararası bir komite, rekürren ateş sendromlarına yönelik daha kapsayıcı bir sınıflandırma ihtiyacını gündeme getirmiştir. MEFV geninin ve pyrin proteininin tanımlanmış olması bu yaklaşımın temelini oluşturmuştur. Komite, pyrin ilişkili

hastalıkları daha doğru biçimde ifade etmek amacıyla "PAAD (Pyrin-Associated Autoinflammatory Diseases)" terimini önermiştir (10).

AAA, periyodik ateş sendromları arasında en sık karşılaşılan formdur. Özellikle Akdeniz ve Orta Doğu kökenli popülasyonlarda yüksek prevalansa sahip olması nedeniyle bu adla anılmaktadır. Her ne kadar ailesel periyodik ateş sendromlarının bilimsel olarak tanımlanması 20. yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşmiş olsa da, açıklanamayan yineleyici ateş tablolarına ilişkin klinik gözlemler antik dönemlere kadar uzanmaktadır. Bu durum, benzer hastalık tablolarının insanlık tarihinde uzun süredir var olduğunu düşündürmektedir (13).

AAA'nın genetik temelini, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan MEFV geni oluşturmaktadır. Bu gen, 781 amino asitten meydana gelen pyrin proteinini kodlamaktadır. Günümüzde MEFV geninde AAA ile ilişkili yaklaşık 300 mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar en sık olarak ekzon 2, 3, 5 ve 10 bölgelerinde saptanmaktadır. V726A, M680I, E148Q, M694V ve M694I mutasyonları olguların yaklaşık %70–80'inden sorumludur. Bununla birlikte, klinik olarak AAA tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda MEFV geninde mutasyon tespit edilememektedir. Bazı coğrafi bölgelerde taşıyıcılık oranı 1:3 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir (13, 16).

Sonuç olarak AAA, yalnızca rekürren ateş ataklarıyla sınırlı bir klinik tablo değil; genetik yatkınlık, doğuştan bağışıklık sistemi disfonksiyonu ve kronik inflamatuar süreçlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks bir hastalık olarak değerlendirilmelidir (10).

2.2. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle Akdeniz havzası ve Orta Doğu kökenli topluluklarda daha yüksek prevalans gösteren bir hastalıktır. Yahudiler, Ermeniler, Araplar, Yunanlılar, Türkler, İranlılar ve İtalyanlar gibi belirli etnik gruplarda daha sık bildirilmektedir. Türkiye'de gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalardan birinde, AAA'nın yaklaşık her 1000 çocuktan birinde görüldüğü bildirilmiştir (17).

Hastalığın ilk klinik atağı çoğunlukla erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakta olup, vakaların büyük bölümünde ilk atak ergenlik dönemi tamamlanmadan önce gerçekleşmektedir (18). Hastalığın başlangıcının erişkin yaşta olması ise nadir

bir durumdur. Literatürdeki çoğu çalışmada kadın ve erkekler arasında hastalık sıklığı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte Türkiye genelini kapsayan bir epidemiyolojik araştırmada, AAA insidansının erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1.2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (13).

2.3. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ PATOGENEZİ

Pyrin proteininin inflamatuar süreçteki rolüne ilişkin erken dönem görüşler, bu proteinin inflamasyonu baskılayıcı özellik taşıdığı yönündeydi. Bu çerçevede, MEFV genindeki mutasyonların pyrin'in inhibe edici fonksiyonunu ortadan kaldırarak inflamatuar yanıtın artmasına yol açtığı düşünülmüştür (10). Fizyolojik koşullarda pyrin'in, kaspaz-1 aktivitesini düzenleyerek interlökin-1 (IL-1) üretimini sınırladığı kabul edilmektedir. AAA ile ilişkili mutasyonların ise bu düzenleyici etkiyi zayıflattığı; bunun sonucunda inflamasyon kontrolünün bozulduğu ve aşırı inflamatuar yanıtın ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (19, 20).

Buna karşılık daha güncel çalışmalar, pyrin'in yalnızca baskılayıcı değil, belirli koşullarda inflamasyonu başlatıcı bir rol de üstlenebileceğini ortaya koymuştur. Bu araştırmalarda, pyrin'in inflamazom kompleksinin oluşumunu tetikleyebildiği, kaspaz-1 aktivasyonunu artırdığı ve MEFV mutasyonlarının bu süreci potansiyalize ettiği bildirilmiştir (21, 22).

Bu bulgular, pyrin'in inflamatuar yanıt üzerindeki etkisinin tek yönlü olmadığını; aksine bağlama ve hücresel koşullara bağlı olarak hem düzenleyici hem de tetikleyici işlev görebileceğini düşündürmektedir (23). Nitekim son yıllarda AAA patogenezine ilişkin paradigma önemli ölçüde değişmiştir. Pyrin'in yalnızca inflamasyonu baskılayan bir protein olduğu yönündeki klasik yaklaşım yerini, inflamatuar yanıtı çift yönlü olarak modüle eden dinamik bir düzenleyici olduğu görüşüne bırakmıştır. Böylece AAA'nın moleküler mekanizmaları daha karmaşık ve fonksiyonel bir perspektifle ele alınmaya başlanmıştır (10).

AAA'nın kalıtım modeline ilişkin ilk gözlemler, hastalığın otozomal resesif şekilde aktarıldığını düşündürmüştür. Bu değerlendirme; hastalığın çoğunlukla tek bir kuşakta ortaya çıkması ve akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görülmesi gibi epidemiyolojik bulgulara dayanmaktadır (10). MEFV geninin tanımlanmasının ardından yapılan moleküler genetik çalışmalar bu görüşü büyük

ölçüde desteklemiştir. Özellikle Orta Doğu kökenli popülasyonlarda gerçekleştirilen analizlerde, hastaların yaklaşık üçte ikisinde iki adet MEFV mutasyonu bulunduğu, geri kalan olguların ise tek mutasyon taşıdığı belirlenmiştir (24, 25).

Çift mutasyon taşıyan bireylerde hastalık genellikle daha tipik ve ağır klinik seyir gösterirken; tek mutasyonlu olgularda tablo daha hafif veya atipik olabilmektedir. Bununla birlikte bazı heterozigot bireylerde de AAA bulgularının ortaya çıkması, otozomal resesif modelin tüm vakaları açıklamakta yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir (10).

Genel kabul AAA'nın otozomal resesif geçişli olduğu yönünde olsa da, nadir de olsa otozomal dominant kalıtım paternine işaret eden olgular bildirilmiştir. Özellikle belirli MEFV mutasyonlarıyla ilişkili ailelerde, kolşisine dirençli, daha uzun süreli ve ağır ataklarla seyreden klinik tabloların dominant geçiş gösterdiği rapor edilmiştir. Bu durum, AAA'nın genetik yapısının bazı özel mutasyonlar bağlamında klasik resesif kalıtım modelinin ötesine geçebileceğini ortaya koymaktadır (26).

2.4. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ KLİNİK BULGULARI

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), göğüs, karın ve eklemlerde ağrıya yol açabilen, yineleyici ateş ve seröz membran tutulum atakları ile seyreden bir otoinflamatuar hastalıktır. İlk klinik atak çoğunlukla 20 yaşından önce ortaya çıkar. Atak süresi genellikle 24–72 saat arasında değişir ve hastalar ataklar arasındaki dönemlerde tamamen asemptomatik olabilir. Atakların şiddeti her epizotta farklılık gösterebilir. İki atak arasındaki süre bir haftadan birkaç yıla kadar uzayabilmektedir (11, 13, 27).

Birçok hastada atak öncesinde huzursuzluk, anksiyete, bulantı ve miyalji gibi nonspesifik prodromal belirtiler görülebilir (27). Atakların ortaya çıkışında yoğun psikolojik stres, soğuğa maruz kalma, ağır fiziksel aktivite, yakın dönemde geçirilmiş enfeksiyonlar, cerrahi girişimler ve menstruasyon gibi faktörlerin tetikleyici rol oynayabildiği bildirilmektedir. Yaş ilerledikçe atakların sıklığında ve şiddetinde azalma gözlenebilmektedir (13).

AAA'nın klinik seyri coğrafi ve etnik kökene göre farklılık gösterebilir (10, 28). Orta Doğu kökenli hastalarda tablo genellikle ateşle birlikte peritonit, plörit, perikardit ve sinovit gibi seröz zar tutulumları şeklinde seyreder (28, 29). Erizipel benzeri eritem, hastalık için karakteristik kabul edilen kutanöz bulgudur (28). Buna

karşılık farklı popülasyonlarda daha atipik klinik özellikler ön plana çıkabilmektedir (10, 30).

Örneğin Japon hastalarda ateş ve peritonit daha düşük sıklıkta görülürken baş ağrısı belirgin olabilir. Bu popülasyonda atak süresi genellikle daha uzun (4–7 gün) olup kolşisin tedavisine yanıt daha düşük dozlarda sağlanabilmektedir (31, 32). Avrupa kökenli hastalarda ise oral aftlar, farenjit, konjonktivit, servikal lenfadenopati ve baş ağrısı gibi bulgular tabloya eşlik edebilir (33).

Bu fenotipik çeşitliliğin aydınlatılabilmesi için farklı popülasyonlara ait genetik verilerin değerlendirilmesi önemlidir (10). Japon hastaların yalnızca yaklaşık dörtte birinde MEFV geninin 10. ekzonunda mutasyon saptanmaktadır (31). Bu grupta en sık görülen varyant M694I olup, Orta Doğu'da yaygın olan M694V mutasyonu Japon popülasyonunda belirlenmemiştir. Ayrıca M680I ve V726A gibi Orta Doğu'da sık rastlanan diğer mutasyonlar da Japon hastalarda oldukça nadirdir. Bunun yerine 1–4. ekzonlarda yer alan E148Q, P369S-R408Q, L110P-E148Q ve E84K varyantları daha sık gözlenmektedir (31, 32). Bu varyantların bir kısmı polimorfizm olarak değerlendirilmekle birlikte, Japon popülasyonunda AAA benzeri klinik bulgularla belirli bir genotip-fenotip ilişkisi gösterdiği bildirilmektedir (10).

Bu veriler, ekzon 10 mutasyonlarının klasik AAA fenotipi ile daha güçlü ilişkili olduğunu; ekzon 10 dışındaki mutasyonların ise daha atipik klinik formlarla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (34).

2.4.1. Ateş

Ateş, AAA ataklarının en sık görülen bulgusudur ve özellikle çocukluk çağında tek belirti olarak ortaya çıkabilir. Vücut sıcaklığı subfebril düzeylerden 38–40°C'ye kadar yükselebilir (13).

2.4.2. Karın Ağrısı

Karın ağrısı, AAA'da en yaygın atak tipidir. Genellikle 1–3 gün süren bu ataklar spontan olarak geriler. Klinik tablo akut batını taklit edebildiğinden bazı hastalarda gereksiz cerrahi girişimlere, özellikle laparotomi ve apendektomiye yol açabilmektedir (13, 27).

2.4.3. Göğüs Ağrısı

Plevral tutulum çoğunlukla tek taraflıdır ve derin inspirasyon ya da öksürükle artan keskin göğüs ağrısı şeklinde ortaya çıkar. Bu bulgu bazen izole olarak, bazen de karın ve eklem atakları ile birlikte görülebilir. Perikardit AAA hastalarının yaklaşık %2,4'ünde saptanmakta olup, nadiren yalnızca rekürren perikardit atakları şeklinde seyreden olgular da bildirilmiştir. Perikardiyal tutulum çok nadir olarak perikardiyal tamponad veya konstriktif perikardit gelişimine ilerleyebilir. Plörit özellikle Ermenistan, Japonya ve İtalya kökenli hastalarda daha sık rapor edilmektedir (13, 29).

2.4.4. Eklem Ağrısı

Eklem tutulumu AAA'nın sık karşılaşılan klinik bulgularındandır. Sefarad Yahudilerinde yaklaşık %75 oranında görülmekte ve bu grubun %16'sında ilk semptom olarak ortaya çıkmaktadır. Türk, Arap ve Ermeni hastalarda artrit sıklığı Yahudi popülasyona göre daha düşüktür (35).

Artrit genellikle monoartrit formundadır ve sıklıkla alt ekstremitedeki büyük eklemleri tutar. Ataklar çoğunlukla spontan gelişmekle birlikte travma veya uzun süreli fiziksel aktivite sonrasında da ortaya çıkabilir. Akut monoartrit epizodları genellikle bir hafta içinde tedavi gerektirmeden düzelir (36).

Hastaların yaklaşık %5'inde uzamış artrit görülebilir; bu durumda diz ve kalça eklemleri daha sık etkilenmektedir. Çoğu atak sekelsiz iyileşmekle birlikte nadiren kronik artrit gelişebilir ve özellikle kalça ekleminde destrüktif artrit ortaya çıkabilir (37). Eklem tutulumu bulunan hastalarda hastalık başlangıcı genellikle daha erken yaşta olmakta; erizipel benzeri eritem, miyalji ve vaskülit birlikteliği daha sık görülmektedir (35).

Bazı kronik artritli AAA hastaları spondiloartrit sınıflama kriterlerini karşılayabilmektedir. Bu olgularda tek ya da bilateral sakroiliit, entezit ve inflamatuar karakterde bel veya boyun ağrısı saptanabilir; ancak spinal radyolojik değişiklikler çoğunlukla minimal düzeydedir (29).

2.4.5. Diğer Klinik Bulgular

Erizipel Benzeri Eritem

AAA'nın en tipik dermatolojik bulgularından biri, genellikle alt ekstremitede, özellikle ayak bileği çevresi veya ayağın dorsumunda lokalize olan erizipel benzeri eritemdir (18). Bu lezyon sıklıkla ateş atağına eşlik eder ve bazı olgularda artritle birlikte görülebilir. Klinik tablo çoğunlukla 24–48 saat içinde kendiliğinden geriler (27).

Skrotal Şişlik

Tek taraflı skrotal şişlik şeklinde ortaya çıkan bu bulgu genellikle 24 saat içerisinde spontan olarak düzelir. Fizik muayenede palpasyonla hassasiyet saptanabilir. Patogenezinde tunika vaginalisin geçici inflamasyonu rol oynamaktadır (13, 29).

Miyalji

Miyalji, AAA'da görülebilen ancak özgül olmayan semptomlardan biridir ve üst ya da alt ekstremiteleri etkileyebilir. Özellikle yoğun fiziksel aktivite sonrasında baldır ve uyluk kaslarında ağrı gelişimi sık karşılaşılan bir durumdur. "Uzamış febril miyalji" ise nadir görülür; çoğunlukla alt ekstremitelerde bilateral yerleşimli, belirgin kas hassasiyeti ve şiddetli ağrı ile karakterizedir. Bu tabloda semptomların kontrol altına alınabilmesi için yüksek doz glukokortikoid tedavisi gerekebilir. Tedavi edilmediği takdirde kas ağrıları altı haftaya kadar devam edebilmektedir (13, 27, 38).

2.4.6. Tanı Kriterleri

AAA tanısı büyük ölçüde klinik değerlendirmeye dayanır. Pozitif aile öyküsünün varlığı ve kolşisin tedavisine alınan belirgin yanıt tanıyı destekleyici unsurlardır. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri esas olarak tanıyı doğrulamak ya da ayırıcı tanı kapsamında diğer hastalıkları dışlamak amacıyla kullanılmaktadır (10, 27, 39).

Laboratuvar incelemelerinde sıklıkla nötrofil predominanslı lökositoz saptanır. Ayrıca fibrinojen, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanları genellikle yüksek bulunur. Ancak bu parametreler spesifik değildir. Kolşisin tedavisi sırasında hastalık aktivitesinin ve

tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla bu biyokimyasal göstergelerin izlenmesi önerilmektedir (10, 27, 39).

Genetik analizler, özellikle atipik klinik prezentasyon gösteren hastalarda tanının netleştirilmesine katkı sağlayabilir (39). Bununla birlikte, klasik klinik kriterleri karşılayan hastaların yaklaşık %10'unda MEFV gen mutasyonu saptanamamaktadır. Bu durum, AAA tanısının yalnızca genetik test sonuçlarına dayandırılamayacağını ve klinik değerlendirmenin temel belirleyici olduğunu göstermektedir (10, 27).

Tel-Hashomer kriterleri AAA tanısında en yaygın kullanılan sınıflama sistemidir ve duyarlılık ile özgüllüğünün sırasıyla %95 ve %97'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (40).

Tanıda "tipik atak" kavramı; 38°C ve üzeri ateş, inflamasyona bağlı ağrı, en az üç yineleyici atak öyküsü ve atak süresinin 12–72 saat arasında olması özelliklerini içermektedir (10, 27).

Tel-Hashomer Kriterleri (40)

Majör Kriterler (Tipik atak + aşağıdakilerden en az biri):

- Peritonit şeklinde karın ağrısı
- Kalça, diz veya ayak bileği tutulumuyla seyreden artrit
- Tek taraflı plörit ya da perikardit şeklinde göğüs ağrısı
- Skrotal tutulum
- Erizipel benzeri eritem gibi deri bulguları
- Miyalji
- Başka bir neden saptanamayan tekrarlayan ateş atakları

Minör Kriterler (Eksik ya da tipik olmayan atak + aşağıdakilerden en az biri):

- Karın ağrısı
- Eklem ağrısı veya artrit
- Göğüs ağrısı
- Egzersizle tetiklenen bacak ağrısı
- Kolşisine olumlu yanıt
- Nefropatik amiloidoz

Destekleyici Kriterler:

- AAA açısından pozitif aile öyküsü
- Yüksek riskli etnik köken (Akdeniz veya Orta Doğu)
- Hastalık başlangıcının 20 yaşından önce olması
- Atakların spontan sonlanması
- Ataklar arasında tamamen asemptomatik dönemler
- Yatak istirahati gerektiren şiddetli ataklar
- Lökositoz veya yüksek akut faz reaktanları
- Tanı konulamamış laparotomi veya apendektomi öyküsü
- Atak döneminde geçici proteinüri veya hematüri
- Ebeveynler arasında akrabalık

Tanı için yeterli kombinasyonlar:

- En az bir majör kriter, veya
- En az iki minör kriter, veya
- Bir minör kriter ile birlikte beş destekleyici kriter.

2.4.7. Ayırıcı Tanı

AAA, klinik olarak birçok hastalıkla benzer semptomlar gösterebildiğinden ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır (13).

Akut Karın

AAA'ya bağlı peritonit atakları akut karın tablosunu taklit edebilir. Bu durum apandisit, kolesistit veya diğer intraabdominal patolojiler ön tanısıyla gereksiz görüntüleme yöntemlerine ya da cerrahi girişimlere yol açabilir. AAA'da ayırt edici özellik atakların sınırlı süreli olması ve spontan olarak sonlanmasıdır (13, 27).

Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA)

Çocukluk çağında ateş ve eklem tutulumu ile seyreden AAA, JIA ile karışabilir. Ancak JIA'da artrit genellikle kronik ve süreğen bir seyir gösterir; inflamasyon aralıklı değil kalıcı niteliktedir (13, 17, 27).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA)

SLE'de antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve düşük kompleman düzeyleri ayırt edicidir. RA'da ise romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrülin peptid (anti-CCP) antikorları sıklıkla pozitiftir. Ayrıca RA'da artrit genellikle simetrik ve kronik

seyirlidir; el ve ayak küçük eklemleri öncelikli tutulum bölgeleridir. AAA'da ise eklem tutulumu çoğunlukla akut monoartrit şeklinde olup alt ekstremitelerdeki büyük eklemleri etkiler (13).

Selülit

AAA'da görülen erizipel benzeri eritem, klinik olarak selülit ile karışabilir. Ancak AAA'ya özgü deri lezyonları antibiyotik tedavisine yanıt vermez ve atak süresi sınırlıdır (13).

Diğer Ailesel Periyodik Ateş Sendromları

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) dışında kalan kalıtsal periyodik ateş sendromları arasında TRAPS, HIDS, MWS, FCU, CINCA ve PFAPA yer almaktadır. Bu hastalıkların tamamı otoinflamatuar mekanizmalarla ilişkilidir ve klinik olarak AAA ile bazı benzerlikler göstermekle birlikte genetik altyapı ve fenotipik özellikler açısından belirgin farklılıklar içermektedir (13).

TRAPS (Tümör Nekroz Faktörü Reseptör-İlişkili Periyodik Ateş Sendromu), TNFRSF1A gen mutasyonlarına bağlı gelişen ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. İlk olarak İrlanda kökenli ailelerde tanımlanmış, daha sonra farklı popülasyonlarda da bildirilmiştir. TRAPS atakları AAA'ya kıyasla daha uzun sürer ve genellikle 1–3 hafta devam eder. Klinik tablo; karın ağrısı, miyalji ve migratuvar karakterde deri döküntüleri ile seyreder. Buna ek olarak skrotal ağrı, artrit, konjonktivit ve periorbital ödem görülebilir. Ataklar çoğu zaman glukokortikoidlere yanıt verir; ayrıca TNF-α inhibitörleri de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (13, 41).

HIDS (Hipergamaglobulinemi D Sendromu), mevalonat kinaz (MVK) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Daha çok Batı Avrupa kökenli bireylerde görülür. Klinik olarak ateş, karın ağrısı, artrit ve döküntülerle karakterizedir. AAA'dan farklı olarak peritonit tipik değildir. Servikal lenfadenopati, simetrik oligoartrit ve yaygın deri döküntüleri ayırt edici özellikler arasındadır. Tanıda serum IgD düzeyinin yüksekliği ve atak dönemlerinde idrarda mevalonik asit artışı önemli biyokimyasal göstergelerdir (13).

MWS (Muckle-Wells Sendromu), **FCU (Ailesel Soğuk Ürtiker)** ve **CINCA (Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz Artiküler Sendrom)**; CIAS1 gen mutasyonları ile ilişkili ve sıklıkla soğuk maruziyeti ile tetiklenen otoinflamatuar hastalıklardır. Bu

üç klinik tabloda ortak özellik, yineleyici ürtiker benzeri döküntülerin bulunmasıdır. FCU'da ataklar genellikle 24 saatten kısa sürer ve soğuk temasını takiben hızlı başlangıç gösterir. MWS'de 1–2 gün süren ateşli ataklara artrit, sensörinöral işitme kaybı ve renal amiloidoz eşlik edebilir. CINCA sendromu ise neonatal dönemde başlar; döküntüye nörolojik bulgular, artrit, işitme kaybı ve tipik yüz görünümü eşlik eder. Bu form daha ağır seyirlidir ve kalıcı sekeller bırakabilir (13).

PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Servikal Lenfadenopati Sendromu) genetik geçiş modeli tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte otoinflamatuar özellikler taşımaktadır. Ateş atakları genellikle düzenli aralıklarla, çoğunlukla 3–6 haftada bir tekrar eder. Atak sırasında yüksek ateşe oral aftlar, farenjit ve servikal lenfadenopati eşlik eder. AAA'dan farklı olarak karın ağrısı ve yaygın döküntü gibi sistemik bulgular çoğunlukla görülmez. Ataklar arasında çocuklar tamamen sağlıklıdır. Glukokortikoid tedavisi atakları genellikle hızla sonlandırırken kolşisin tedavisine yanıt alınmaz (13).

2.4.8. Prognoz

AAA'nın klinik seyri; atakların sıklığı, tedaviye yanıt düzeyi ve özellikle amiloidoz gibi komplikasyonların gelişimi ile yakından ilişkilidir. Uygun ve düzenli tedavi alan hastalarda ataklar büyük ölçüde kontrol altına alınabilir ve yaş ilerledikçe atak sıklığında azalma görülebilir. Bununla birlikte genetik faktörlerin hastalık şiddeti üzerinde belirleyici olabileceği unutulmamalıdır (10, 13).

Çeşitli çalışmalar, MEFV mutasyon tipi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (10). Özellikle 694. kodon mutasyonları (örneğin M694V), daha erken başlangıç yaşı, daha sık atak, kolşisine görece direnç ve tedavi edilmediğinde artmış amiloidoz riski ile ilişkilendirilmiştir (42-44). Buna karşılık E148Q mutasyonu genellikle daha hafif klinik seyirle ve düşük penetrans ile bağlantılıdır (10, 13).

M694V mutasyonunun homozigot formu; özellikle Türk, Yahudi, Ermeni ve Arap kökenli bireylerde amiloidoz gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (37–40). Ancak hastalığın fenotipik çeşitliliği, yalnızca MEFV gen mutasyonları ile açıklanamayacak kadar kompleks bir yapıya işaret etmektedir (10).

Genetik faktörlerin yanı sıra erkek cinsiyet de amiloidoz gelişim riskini artıran bağımsız bir değişken olarak bildirilmektedir (27).

Sonuç olarak AAA'nın prognozu; hastanın genotipi, cinsiyeti, kolşisin tedavisine uyumu ve komplikasyon gelişip gelişmemesi gibi çok sayıda değişkene bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu nedenle hastalık yönetiminde bireyselleştirilmiş yaklaşım esastır (1).

2.4.9. Komplikasyonlar

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin (AAA) en ağır ve prognozu belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. Bu tabloda amiloid birikimi en sık böbreklerde gerçekleşmekte ve zamanla kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir. AAA'ya bağlı gelişen amiloidoz, sekonder sistemik amiloidozun tipik formu olan AA amiloidozu niteliğindedir. Amiloid depolanması gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, testis, akciğer ve kalp gibi farklı organlarda da görülebilse de klinik seyri belirleyen temel tablo renal tutulumdur (27).

Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda AAA hastalarında amiloidoz sıklığının yaklaşık %12,9 olduğu bildirilmiştir. Geç başlangıçlı AAA olgularında amiloidoz riskinin daha düşük olduğu yönünde genel bir kanaat bulunsa da Türkiye'den bildirilen veriler bu hasta grubunda da amiloidoz gelişebileceğini göstermektedir (35).

Amiloidoz gelişiminde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Özellikle M694V mutasyonu, daha ağır klinik seyir ve artmış amiloidoz riski ile ilişkilendirilmiştir (42, 45). Buna karşılık E148Q mutasyonu taşıyan bireylerde amiloidoz gelişme olasılığının belirgin şekilde daha düşük olduğu bildirilmektedir (45). Kolşisin tedavisi yalnızca atak sıklığını azaltmakla kalmayıp amiloidoz gelişimini önlediği kanıtlanmış tek ajandır. Bu nedenle kolşisin tedavisinin hiç başlanmamış olması ya da geç başlanması amiloidoz riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır (46).

Bununla birlikte, kolşisin tedavisi altında dahi bazı hastalarda persistan proteinüri görülebilir. Bu durumda yalnızca amiloidoz değil, glomerülonefrit gibi diğer renal patolojiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (27). AAA hastalarında nadiren primer glomerülonefrit gelişebilmekte ve bu olgular yanlışlıkla amiloidoz olarak

değerlendirilebilmektedir (26). Klinik tablo asemptomatik proteinüriden nefrotik sendroma ve ileri evre böbrek yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. Amiloidoz açısından yüksek risk taşıyan hastalarda düzenli idrar analizleri ile proteinüri takibi yapılması; ayrıca serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçlerinin izlenmesi erken tanı ve önleme açısından kritik öneme sahiptir (27).

AAA hastalarında bazı vaskülit tablolarının da daha sık görülebildiği bildirilmiştir. Özellikle Henoch–Schönlein purpurası (HSP) ve poliarterit nodoza (PAN) bu bağlamda dikkat çekmektedir (47, 48). Bu vaskülitlerin klinik bulgularının AAA ile kısmen örtüşmesi, tanı sürecinde güçlük oluşturabilmektedir (27).

HSP, çocukluk çağındaki AAA hastalarında en sık bildirilen vaskülittir. Klinik olarak palpe edilebilir purpura, gastrointestinal sistem kanamaları ve glomerülonefrit ile prezente olur. Tanıdan şüphelenildiğinde deri biyopsisi yapılır ve histopatolojik incelemede IgA birikimi ile karakterize lökositoklastik vaskülit bulgularının saptanması tanıyı doğrular (27).

PAN daha nadir görülmekle birlikte AAA hastalarında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Merkezi veya periferik sinir sistemi bulguları, perirenal hematom ya da tedaviye dirençli seyir varlığında PAN olasılığı değerlendirilmelidir. Tanı genellikle deri, kas veya semptomatik sinir biyopsilerinde nekrotizan vaskülit saptanması ile konur. Ayrıca renal, hepatik veya gastrointestinal arterlerde anevrizmaları ortaya koyan anjiyografik incelemeler de tanıya katkı sağlayabilir. PAN gelişen AAA hastalarının çoğunlukla daha genç yaşta olduğu bildirilmektedir (47). Bu olgularda immünsüpresif tedavi gereklidir; aktif kanama ile seyreden anevrizmalarda ise arteriyel embolizasyon gibi girişimsel yöntemler uygulanabilir (49).

AAA ile Behçet hastalığı arasındaki ilişki ise halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda AAA'lı hastalarda Behçet hastalığı prevalansının artmış olabileceği ve özellikle vasküler tutulumlu Behçet olgularında MEFV mutasyonlarının rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (50, 51). Ayrıca MEFV mutasyonlarının HSP gibi diğer vaskülit tablolarında da daha sık görüldüğü ve genetik yatkınlıkta etkili olabileceği düşünülmektedir (52).

Bununla birlikte Türk AAA Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, AAA hastalarında Behçet hastalığı sıklığının genel toplumla benzer

olduğu; buna karşın HSP ve PAN gibi vaskülitlerin beklenenden daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (35). Bu bulgular, AAA'nın yalnızca inflamatuar değil, aynı zamanda vaskülitik komplikasyonlara da yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir.

2.5. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TEDAVİSİ

AAA'nın ilk tanımlandığı yıllarda hastalığa yönelik etkili bir tedavi seçeneği mevcut değildi. Sülfonamidler ve çeşitli antibiyotikler denenmiş ancak atakların önlenmesinde etkisiz oldukları anlaşılmıştır (53). Bunu izleyen dönemde ACTH, glukokortikoidler (54), östrojen ve testosteron (53, 54), salisilatlar (15), indometazin (52), kinin ve kinidin (15), antihistaminikler (55), antikonvülzanlar (56), lityum (57), paravertebral blok ve sempatik sinir sistemi blokajı (58) gibi çok sayıda tedavi yaklaşımı uygulanmış; ancak bunların hiçbiri klinik açıdan anlamlı ve sürdürülebilir bir yarar sağlamamıştır (10).

1972 yılında Goldfinger, AAA tedavisinde kolşisinin etkinliğini ortaya koymuş ve bu ajanın akut atakların önlenmesinde belirgin fayda sağladığını göstermiştir (59). İlacın bu etkisi başlangıçta AAA ve gut birlikteliği bulunan hastalarda gözlemlenmiştir (59). Daha sonra Zemer ve arkadaşları, kolşisinin yalnızca atak kontrolünde değil, aynı zamanda amiloidoz gelişiminin önlenmesinde de etkili olduğunu bildirmiştir (46). Bu bulgular doğrultusunda kolşisin AAA tedavisinin temel taşı haline gelmiş ve önceki tedavi yaklaşımları terk edilmiştir (10).

Kolşisinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri zamanla ayrıntılı biçimde incelenmiş, dozlama stratejileri netleştirilmiştir (60). İlacın özellikle böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımına ilişkin riskler ile ilaç etkileşimlerine bağlı toksisite potansiyeli daha iyi tanımlanmıştır (61). Ayrıca gebelik, emzirme ve pediatrik hasta gruplarında güvenli kullanımına dair veriler elde edilmiş ve bu popülasyonlarda da uygulanabileceği gösterilmiştir (62-64). Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) tarafından yayımlanan güncel kılavuzlar, hastalık yönetiminde standart yaklaşımı belirlemiş ve bu sayede AAA hastalarında yaşam süresi ile yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler sağlanmıştır (65).

Bununla birlikte hastaların yaklaşık %5–10'unda kolşisine direnç söz konusu iken, yaklaşık %15'inde düşük dozlarda dahi intolerans gelişebilmektedir (66).

MEFV geninin tanımlanması ve hastalığın moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasıyla birlikte interlökin-1 (IL-1)'in inflamatuar süreçte merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (67). Bu doğrultuda IL-1'i hedefleyen biyolojik ajanlar tedaviye eklenmiş ve klinik çalışmalar bu yaklaşımın özellikle kolşisine dirençli hastalarda etkili olduğunu ortaya koymuştur. Anakinra ve kanakinumab gibi IL-1 inhibitörleri, kolşisine dirençli AAA olgularında önemli bir alternatif tedavi seçeneği haline gelmiştir (65, 68).

Anti-IL-1 tedavilerinin amiloidoz gelişimini önleyip önlemediğine ilişkin çalışmalar mevcut olmakla birlikte (69), bu ajanların amiloidoz profilaksisinde etkinliğini kesin olarak gösteren kontrollü veriler sınırlıdır. Bu nedenle amiloidoz riski bulunan hastalarda kolşisin (1–1,5 mg/gün) ile birlikte IL-1 inhibitörlerinin kombine kullanımı önerilmektedir (70).

Sonuç olarak 1972'den günümüze AAA tedavisinde kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır. Kolşisin ve IL-1 hedefli biyolojik ajanlar sayesinde amiloidoz ve buna bağlı son dönem böbrek yetmezliği günümüzde oldukça nadir görülmektedir. Bu gelişmeler, AAA hastalarının uzun dönem prognozunu genel sağlıklı popülasyona yakın düzeylere taşımıştır (10).

2.5.1. Kolşisin

AAA tanısı klinik olarak konulduğu anda kolşisin tedavisine gecikmeden başlanması önerilmektedir (65). Kolşisin, nötrofillerin kemotaksisini inhibe ederek inflamatuar sürecin temel bileşenlerinden birini baskılar (13).

Tedavi genellikle yaşam boyu sürdürülür. Doz ayarlaması hastanın yaşı, atak sıklığı ve klinik şiddetine göre yapılır. Sık atak geçiren ya da amiloidozu bulunan hastalarda, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal ve hasta ilacı tolere edebiliyorsa daha yüksek dozlara çıkılabilir. Amiloidoz nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş ve böbrek nakli uygulanmış hastalarda da transplantasyon sonrasında kolşisin tedavisine devam edilmelidir (13).

En sık karşılaşılan advers etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir; özellikle ishal ve kusma doza bağımlı olarak ortaya çıkar. Nadir görülen yan etkiler arasında miyelosupresyon, hepatotoksisite, nefrotoksisite, miyopati, nöropati ve hipersensitivite reaksiyonları yer alır (13). Kolşisin gebelik ve laktasyon döneminde

genel olarak güvenli kabul edilmektedir (13, 62). Bununla birlikte terapötik indeksi dar olduğundan aşırı doz ciddi ve potansiyel olarak ölümcül sonuçlara yol açabilir (71).

Tedaviye yetersiz yanıtın önemli nedenlerinden biri uyumsuzluktur; bu nedenle hastalar düzenli aralıklarla izlenmeli ve akut faz reaktanları ile hastalık aktivitesi değerlendirilmelidir. Yan etkiler nedeniyle ilacın bırakılması söz konusuysa günlük doz iki veya üçe bölünerek uygulanabilir (13). En sık tedavi kesilme nedeni ishaldir. Günde tek doz uygulama etkili olmakla birlikte gastrointestinal intolerans riskini artırabilir (72).

Tedaviye rağmen ataklar devam ediyorsa doz artırımı düşünülmelidir. Yetişkinlerde maksimum tolere edilen doz genellikle 3 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Maksimum tolere edilen doza ve iyi tedavi uyumuna rağmen atak sıklığı ve şiddeti azalmıyor, ayrıca ataklar arasında akut faz reaktanları yüksek seyrediyorsa kolşisin direnci akla gelmelidir (73). Uzman görüşlerine göre kolşisin direnci; üç aylık süreçte aylık ortalama ≥1 atak varlığı veya ataklar arasında persistan laboratuvar inflamasyon göstergelerinin bulunması şeklinde tanımlanmaktadır (65).

Günümüzde biyolojik ajanlar, kolşisine dirençli AAA hastalarında temel alternatif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Özellikle IL-1'i hedefleyen tedaviler en yüksek kanıt düzeyine sahiptir ve maksimum tolere edilen kolşisin dozuna rağmen yeterli yanıt alınamayan hastalarda ek tedavi olarak önerilmektedir (65, 74).

2.5.2. İnterlökin-1 (IL-1) İnhibitörleri

İnterlökin-1 (IL-1) inhibitörleri, kolşisine dirençli ya da kolşisin intoleransı bulunan AAA hastalarında ikinci basamak tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar inflamatuar sürecin temel mediyatörlerinden biri olan IL-1 yolaklarını hedef alır. Bununla birlikte, IL-1 blokajının AAA'da amiloidoz gelişimini kesin olarak önlediğine dair güçlü kontrollü kanıtlar henüz mevcut değildir (13).

Anakinra

Anakinra, rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti olup IL-1α ve IL-1β'nin tip I IL-1 reseptörüne bağlanmasını kompetitif olarak engeller. Günlük subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Kısa yarı ömrü sayesinde doz ayarlaması ve tedavi modifikasyonu kolaydır (75).

Kanakinumab

Kanakinumab, IL-1β'ye karşı geliştirilmiş tam insan monoklonal antikordur. IL-1β'yi yüksek özgüllükle nötralize ederek inflamatuar yanıtı baskılar. Uzun yarı ömrü sayesinde 4–8 haftada bir subkutan uygulama yeterlidir; bu özellik hasta uyumunu artırıcı bir avantaj sağlar (76, 77).

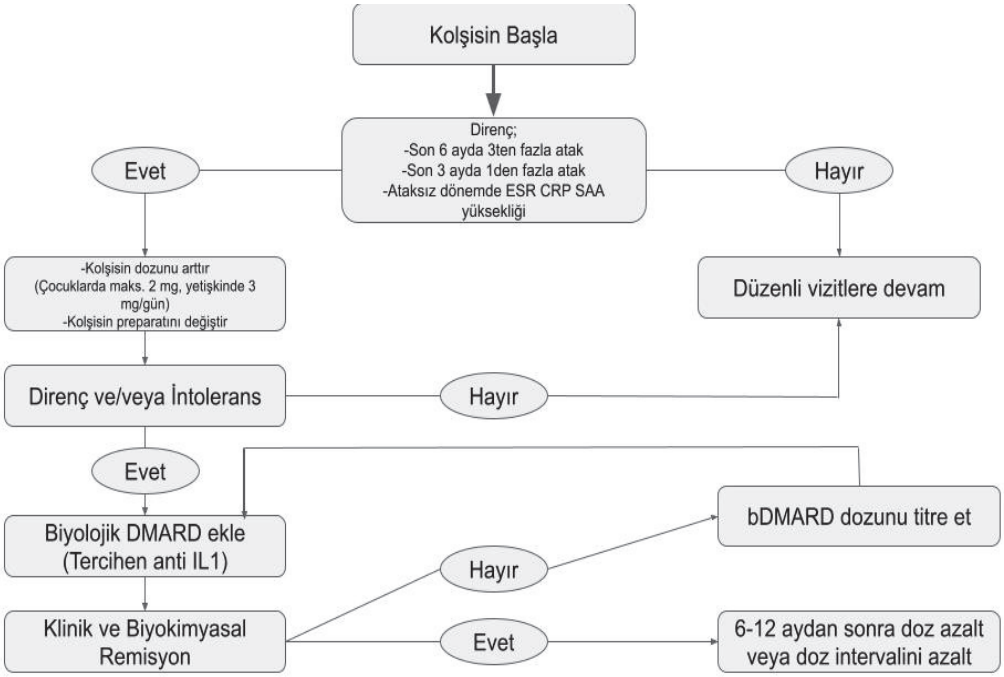
Rilonacept

Rilonacept, "IL-1 trap" olarak adlandırılan bir füzyon proteinidir. IL-1α ve IL-1β'yi bağlayarak dolaşımdaki serbest IL-1 düzeylerini azaltır ve inflamatuar yanıtı inhibe eder. Haftalık subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (77).

Önerilen Başlangıç Dozları (65)

- **Anakinra:** 100 mg/gün veya 2 mg/kg/gün, subkutan.
- **Kanakinumab:** 150–300 mg veya 2–4 mg/kg, subkutan; 4–8 haftada bir.
- **Rilonacept:** 2,2 mg/kg/hafta (maksimum 160 mg), subkutan.

IL-1 inhibitörleri özellikle maksimum tolere edilen kolşisin dozuna rağmen hastalık kontrolü sağlanamayan olgularda etkili bir hedefe yönelik tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bu ajanların kullanımı, hasta özellikleri, komorbid durumlar ve inflamasyon düzeyleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.



Şekil 2.1: AAA tedavi algoritması (65) no'lu referanstan uyarlanmıştır

2.5.3. İlaç Dışı Tedaviler

AAA atakları ve ataklar arasında sürebilen persistan inflamasyon, hastaların yalnızca fiziksel sağlığını değil; psikolojik durumunu ve sosyal yaşamını da olumsuz etkileyerek yaşam kalitesinde belirgin azalmaya yol açabilmektedir (78). Her ne kadar ataklar hastalar için temel kaygı kaynağı olsa da, güncel çalışmalar hastalığın egzersiz kapasitesi, kronik yorgunluk düzeyi, fiziksel aktivite toleransı ve emosyonel durum üzerinde de anlamlı etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur (79).

Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) kılavuzları, yalnızca farmakolojik tedaviye odaklanmanın yeterli olmadığını; uygun hastalarda medikal yaklaşıma farmakolojik olmayan yöntemlerin de eklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (80). Hastanın klinik durumu, atak sıklığı ve fonksiyonel kapasitesi göz önünde bulundurularak planlanan bireyselleştirilmiş fiziksel aktivite programları; kas-iskelet sistemi fonksiyonlarının korunmasına, genel dayanıklılığın artırılmasına ve inflamatuar yükün azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Uygun yoğunlukta ve düzenli yapılan egzersizler, fiziksel performansı desteklemenin yanı sıra yorgunluk düzeyini azaltabilir ve psikososyal iyilik halini iyileştirebilir (81). Bu nedenle AAA yönetiminde multidisipliner yaklaşım benimsenmeli; farmakolojik tedaviye ek olarak egzersiz, hasta eğitimi ve gerektiğinde psikososyal destek stratejileri planlanmalıdır.

2.6. FMF'DE HASTALIK AKTİVİTESİ VE ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), tekrarlayan inflamatuar ataklarla seyreden ve ataklar arasında klinik olarak asemptomatik dönemlerin görülebildiği kronik bir otoinflamatuar hastalıktır. Bununla birlikte klinik sessizlik, inflamatuar aktivitenin tamamen ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir. Özellikle bazı hastalarda ataklar arasında persistan subklinik inflamasyonun devam edebildiği ve bunun uzun dönemde amiloidoz gibi ciddi komplikasyonlara zemin hazırlayabildiği bilinmektedir. Bu nedenle FMF'de hastalık yükünün doğru biçimde ortaya konulabilmesi için yalnızca atak varlığının değil; atak sıklığının, süresinin, klinik şiddetinin ve ataklar arası inflamatuar aktivitenin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (3, 7).

Hastalık aktivitesi, belirli bir zaman diliminde devam eden inflamatuar sürecin dinamik düzeyini ifade ederken; hastalık şiddeti daha çok hastalığın uzun dönemli etkilerini, komplikasyon gelişimini, organ tutulumunu ve kalıcı hasar riskini yansıtmaktadır. Aktivite ve şiddet kavramları birbiriyle ilişkili olmakla birlikte aynı klinik durumu ifade etmez. Bu ayrım özellikle kronik seyirli ve fenotipik heterojenite gösteren FMF gibi hastalıklarda önem taşımaktadır. Erken başlangıçlı olgularda daha yüksek inflamatuar aktivite ve daha ağır klinik seyir bildirilebilmekte, geç başlangıçlı hastalarda ise daha hafif ya da atipik fenotipler gözlenebilmektedir. Bu farklılıkların objektif ölçüm araçları ile değerlendirilmesi, klinik araştırmalarda karşılaştırılabilir veri elde edilmesini sağlamaktadır (5, 7).

Klinik pratikte ve bilimsel çalışmalarda hastalık aktivitesi ve şiddetinin standardize skor sistemleri ile ölçülmesi; tedavi yanıtının izlenmesi, kolşisin direncinin değerlendirilmesi, biyolojik ajan gereksiniminin belirlenmesi ve komplikasyon riskinin öngörülmesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca klinik skor sistemleri ile biyokimyasal inflamasyon belirteçlerinin birlikte analiz edilmesi, hastalık aktivitesinin yalnızca semptom temelli değil, objektif laboratuvar verileriyle desteklenmiş şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşım özellikle yeni biyobelirteçlerin klinik anlamlılığının araştırıldığı çalışmalarda metodolojik açıdan gereklidir (7, 82).

Bu amaçla FMF'de en sık kullanılan ve validasyon çalışmaları yapılmış iki temel ölçüm aracı Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi (AIDAI) ve Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Aktivite/Şiddet Skoru (ISSF)'dir. AIDAI daha çok hastalığın kısa dönemli klinik aktivitesini ve semptom yükünü yansıtırken; ISSF hastalığın şiddetini, organ tutulumunu ve uzun dönem komplikasyon riskini değerlendirmektedir. Bu iki skor sisteminin birlikte kullanılması, FMF'de hem dinamik inflamatuar aktivitenin hem de kronik hastalık yükünün çok boyutlu biçimde analiz edilmesine imkân sağlamaktadır (7, 8).

2.6.1. Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi (AIDAI)

Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi (Autoinflammatory Disease Activity Index, AIDAI), başta Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) olmak üzere monogenik otoinflamatuar hastalıklarda hastalık aktivitesinin standardize, objektif ve

karşılaştırılabilir biçimde değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş, valide edilmiş hasta temelli bir ölçüm aracıdır. AIDAI, özellikle ataklarla seyreden ve ataklar arasında klinik olarak sessiz dönemler bulunan otoinflamatuar hastalıklarda, hastalık yükünün prospektif ve kantitatif olarak ortaya konulmasını hedeflemektedir (8).

AIDAI'nin temelini 30 günlük prospektif semptom günlüğü oluşturmaktadır. Hastalar, belirlenen klinik bulguların her gün varlığını ya da yokluğunu kaydetmektedir. Değerlendirilen parametreler arasında ≥38°C ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı veya artrit, baş ağrısı, deri döküntüsü, göz bulguları, lenfadenopati, diyare ve kusma yer almaktadır. Her bir semptomun ilgili gün içerisinde mevcut olması 1 puan olarak değerlendirilmekte ve 30 günlük toplam skor hesaplanmaktadır. Bu yöntem, hastalık aktivitesinin yalnızca klinik başvuru anında değil, belirli bir zaman dilimi boyunca izlenmesini sağlamaktadır (8).

AIDAI'nin validasyon çalışmalarında, toplam skorun ≥9 olması aktif hastalık için anlamlı bir eşik değer olarak tanımlanmış ve bu sınırın aktif ve inaktif hastalığı yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt ettiği gösterilmiştir. Bu yönüyle AIDAI, klinik araştırmalarda ve biyolojik ajanların etkinliğinin değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilmektedir (8).

AIDAI'nin en önemli avantajı, hekim değerlendirmesinden bağımsız olarak hastanın günlük klinik deneyimine dayanmasıdır. Özellikle FMF'de atak sıklığının değişken olması ve interkritik dönemde hastaların asemptomatik olabilmesi nedeniyle, bu indeks aktivitenin daha hassas biçimde saptanmasına olanak tanımaktadır. Bununla birlikte AIDAI biyokimyasal inflamasyon belirteçlerini (CRP, SAA, fibrinojen gibi) doğrudan içermemektedir. Bu nedenle subklinik persistan inflamasyonun tek başına değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir. Klinik aktivite ile laboratuvar parametrelerinin birlikte analiz edilmesi, hastalık yükünün daha bütüncül biçimde ortaya konulmasını sağlar (3, 8).

Erken ve geç başlangıçlı FMF olgularında fenotipik farklılıklar göz önüne alındığında, AIDAI skorunun yeni inflamatuar biyobelirteçlerle ilişkisinin araştırılması, klinik aktivite ile biyokimyasal inflamasyon arasındaki korelasyonun değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda AIDAI, çalışmamızda hastalık aktivitesini nicel olarak temsil eden temel klinik parametrelerden biri olarak kullanılacaktır (5).

2.6.2. Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Aktivite/Şiddet Skoru (ISSF)

Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Aktivite/Şiddet Skoru (International Severity Score for Familial Mediterranean Fever, ISSF), FMF'ye özgü olarak geliştirilmiş ve hastalığın klinik şiddetini çok boyutlu biçimde değerlendirmeyi amaçlayan bir skor sistemidir. ISSF, yalnızca atak özelliklerini değil; kronik sekelleri, organ tutulumunu ve komplikasyon gelişimini de kapsayan yapısıyla, hastalığın uzun dönem yükünü yansıtan kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır (7).

ISSF skorlama sistemi; kronik sekel varlığı (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali), organ disfonksiyonu (nefrotik düzey proteinüri gibi AAA ilişkili durumlar), organ yetmezliği (kalp, böbrek gibi organlarda AAA'ya sekonder gelişen yetmezlik), atak sıklığı, atak süresi, atak sırasında birden fazla organ tutulumu, farklı tipte atak geçirmiş olma, ataklar arası dönemde akut faz reaktanlarının yüksekliği ve egzersiz ilişkili bacak ağrısı gibi parametreleri içermektedir (7).

Atak sıklığı ISSF'de iki düzeyde puanlandırılmaktadır: aylık ortalama 1–2 atak varlığı 1 puan, aylık ortalama >2 atak varlığı ise 2 puan olarak değerlendirilmektedir. Bunun dışında her bir kriter genellikle 1 puan üzerinden hesaplanmaktadır. Toplam skor arttıkça hastalık şiddeti artmaktadır. Skorlamaya göre ≤2 puan hafif hastalık, 3–5 puan orta şiddette hastalık ve ≥6 puan ağır hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (7).

ISSF'nin önemli bir özelliği, yalnızca akut atakları değil, ataklar arasında devam eden inflamatuar aktiviteyi de değerlendirmesidir. Son ataktan en az iki hafta sonra veya ataksız dönemde CRP, SAA, eritrosit sedimentasyon hızı ya da fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının yüksek saptanması skorlama kriterleri arasında yer almaktadır. Bu durum, persistan inflamasyonun hastalık şiddetine katkısını ortaya koymaktadır (7).

Ayrıca ISSF, hastalık süresince iki veya daha fazla farklı tipte atak geçirilmiş olmasını (örneğin peritonit, plörit, perikardit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu gibi) da değerlendirmeye almaktadır. Bu yaklaşım, hastalığın fenotipik çeşitliliğini ve sistemik yaygınlığını yansıtmaktadır (7).

ISSF, AIDAI'den farklı olarak daha çok kronik hastalık yükünü ve prognozu değerlendirmeye yöneliktir. Özellikle M694V gibi yüksek riskli mutasyonların daha ağır klinik seyir ve amiloidoz riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ISSF,

genotip-fenotip ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalarda önemli bir klinik şiddet göstergesi olarak kullanılmaktadır (7, 83).

Erken başlangıçlı FMF olgularında genellikle daha yüksek atak sıklığı, daha fazla organ tutulumu ve artmış inflamatuar yük bildirilmektedir. Bu bağlamda ISSF ile yeni biyobelirteçler arasındaki ilişkinin analiz edilmesi, hastalık şiddetinin biyokimyasal karşılıklarının ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda ISSF, hastalık şiddetini objektif olarak sınıflandırmak ve biyobelirteçlerle olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla kullanılacaktır (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışma, erken ve geç başlangıçlı Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda yeni biyobelirteçler ile Otoinflamatuar Hastalıklar Aktivite İndeksi (AIDAI) ve Uluslararası Ailevi Akdeniz Ateşi Aktivite/Şiddet Skoru (ISSF) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla kesitsel ve gözlemsel olarak gerçekleştirildi. Çalışmada hastaların demografik özellikleri, klinik verileri, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivite/şiddet skorları değerlendirildi.

3.2. ÇALIŞMA YERİ VE SÜRESİ

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya, 10.12.2025–01.03.2026 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan FMF tanılı hastalar dahil edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 22.01.2026 tarihli, 26/1 toplantı sayılı ve 1/25 karar sayılı etik kurul onayı ile etik açıdan uygun bulundu. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve iyi klinik uygulamalar kurallarına uygun olarak yürütüldü.

3.4. KATILIMCILAR

Çalışmaya Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış toplam 122 hasta dahil edildi. Hastalar FMF başlangıç tipine göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı FMF olmak üzere iki gruba ayrıldı. Erken başlangıçlı FMF grubunda 61 hasta, geç başlangıçlı FMF grubunda 61 hasta yer aldı. Çalışma popülasyonunda hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık aktivitesi, hastalık şiddeti, laboratuvar parametreleri, AIDAI skoru ve ISSF skoru değerlendirildi.

3.5. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan, Tel-Hashomer kriterlerine göre kesin FMF tanısı bulunan ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen hastalar dahil edildi. Erken ve geç başlangıçlı FMF gruplarının oluşturulmasında hastalık başlangıç yaşı dikkate alındı. Erken başlangıçlı FMF, hastalığın 20 yaşından önce başlaması; geç başlangıçlı FMF ise hastalığın 20 yaş ve sonrasında başlaması olarak kabul edildi.

3.6. DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 18 yaş altındaki ve 85 yaş üzerindeki hastalar dahil edilmedi. Malignite öyküsü bulunanlar, gebeler, aktif enfeksiyonu olanlar, hematolojik hastalık öyküsü bulunanlar ve FMF dışında diğer periyodik herediter ateş sendromu tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyozit/dermatomiyozit, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, reaktif artrit, enteropatik artrit, juvenil idiyopatik artrit, gut, pseudogut, küçük damar vaskülitleri, IgA vasküliti ve Behçet hastalığı gibi eşlik eden romatizmal hastalığı bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Akut batın tablosuna neden olabilecek apandisit, akut divertikülit, perfore peptik ülser, akut kolesistit, akut pankreatit, mezenter iskemi veya infarkt, spontan perforasyon, ileus, abdominal aort anevrizma rüptürü, mezenter tromboz veya embolisi, dış gebelik rüptürü, over kisti rüptürü veya torsiyonu, pelvik inflamatuar hastalık ve üreter taşı gibi klinik durumları bulunan hastalar da çalışma dışında bırakıldı.

3.7. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların demografik ve klinik verileri hasta dosyaları, poliklinik kayıtları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edildi. Yaş, cinsiyet, FMF tanı yaşı, hastalık başlangıç tipi, hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti kaydedildi. Rutin klinik değerlendirme kapsamında elde edilmiş hemogram ve biyokimyasal parametreler kullanıldı. Laboratuvar verileri içerisinden trombosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı ve serum albümin düzeyi değerlendirildi.

3.8. LABORATUVAR PARAMETRELERİ VE BİYOBELİRTEÇLERİN HESAPLANMASI

Çalışmada inflamasyonla ilişkili yeni biyobelirteçler olarak trombosit/albümin oranı, nötrofil/albümin oranı ve monosit/albümin oranı hesaplandı. Trombosit/albümin oranı, trombosit sayısının serum albümin düzeyine bölünmesiyle; nötrofil/albümin oranı, nötrofil sayısının serum albümin düzeyine bölünmesiyle; monosit/albümin oranı ise monosit sayısının serum albümin düzeyine bölünmesiyle elde edildi. Bu oranların erken ve geç başlangıçlı FMF grupları, hastalık aktivitesi, hastalık şiddeti, AIDAI skoru ve ISSF skoru ile ilişkisi değerlendirildi.

3.9. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalık aktivitesi AIDAI skoru kullanılarak değerlendirildi. AIDAI skoru, otoinflamatuar hastalıklarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir skorlama sistemi olarak uygulandı. Elde edilen AIDAI skorları hem sürekli değişken olarak analiz edildi hem de hastalık aktivitesi açısından değerlendirme yapılırken aktif ve inaktif hastalık durumuyla birlikte ele alındı.

3.10. HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

FMF hastalık şiddeti ISSF skoru kullanılarak değerlendirildi. ISSF skoru, FMF hastalarında hastalık şiddetini belirlemek amacıyla hesaplandı. Hastalar ISSF skoruna göre hafif, orta ve şiddetli hastalık kategorilerine ayrıldı. Bu kategoriler yaş, tanı yaşı, FMF başlangıç tipi, laboratuvar parametreleri ve AIDAI skoru ile birlikte analiz edildi.

3.11. ÇALIŞMA GRUPLARI

Hastalar öncelikle FMF başlangıç tipine göre erken başlangıçlı FMF ve geç başlangıçlı FMF olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar hastalık aktivitesine göre aktif ve inaktif hastalık grupları olarak değerlendirildi. Hastalık şiddeti bakımından ise hafif, orta ve şiddetli FMF grupları oluşturuldu. Bu gruplar arasında demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, AIDAI skoru ve ISSF skoru karşılaştırıldı.

3.12. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics version 27.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler ve normallik testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılım özelliklerine göre bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda parametrik koşulların sağlandığı durumlarda tek yönlü varyans analizi, parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya gerekli durumlarda Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Biyobelirteçler ile AIDAI ve ISSF skorları arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. AIDAI ve ISSF skorlarını etkileyen bağımsız değişkenlerin belirlenmesi amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. FMF hastalık şiddeti ile ilişkili bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesinde ordinal lojistik regresyon analizi kullanıldı. Hastalık aktivitesi ile ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesinde binary lojistik regresyon analizi uygulandı. Biyobelirteçlerin aktif hastalığı öngörmedeki tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildi ve eğri altında kalan alan değerleri hesaplandı. Tüm analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1'de Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir. Çalışmaya toplam 122 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların 80'i (%65.6) kadın, 42'si (%34.4) erkek cinsiyettedir. FMF başlangıç tipine göre değerlendirildiğinde, hastaların 61'inin (%50.0) erken başlangıçlı, 61'inin (%50.0) ise geç başlangıçlı FMF grubunda yer aldığı saptanmıştır. Bu bulgu, çalışma grubunda erken ve geç başlangıçlı olguların eşit sayıda temsil edildiğini göstermektedir. Hastalık aktivitesi açısından incelendiğinde, hastaların 107'sinin (%87.7) inaktif, 15'inin (%12.3) ise aktif hastalık döneminde olduğu belirlenmiştir. Buna göre, çalışma popülasyonunun büyük çoğunluğunun inaktif hastalık grubunda yer aldığı görülmektedir. FMF hastalık şiddeti dağılımına bakıldığında, 40 hastanın (%32.8) hafif, 56 hastanın (%45.9) orta ve 26 hastanın (%21.3) şiddetli hastalık kategorisinde bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Parametre	**Kategori**	**Toplam, n (%)**
Cinsiyet	Kadın	80 (%65.6)
	Erkek	42 (%34.4)
FMF başlangıç tipi	Erken	61 (%50.0)
	Geç	61 (%50.0)
Hastalık aktivitesi	İnaktif	107 (%87.7)
	Aktif	15 (%12.3)
FMF hastalık şiddeti	Hafif	40 (%32.8)
	Orta	56 (%45.9)
	Şiddetli	26 (%21.3)

Tablo 4.2'de FMF tanılı hastalara ait yaş, tanı yaşı, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivite/şiddet değerlendirmesinde kullanılan skorlama sistemlerinin dağılımı gösterilmiştir. Çalışma grubunda hastaların yaş ortalaması 37.9±13.6 yıl, tanı yaşı ortalaması ise 27.2±15.3 yıl olarak hesaplanmıştır. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, trombosit/albumin oranı ortalaması 57.7±16.2, nötrofil/albumin oranı

ortalaması 1.04±0.43 ve monosit/albumin oranı ortalaması 0.11±0.04 olarak bulunmuştur. Hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemlerine bakıldığında, AIDAI skoru ortalaması 5.1±2.6, ISSF skoru ortalaması ise 3.7±2.2 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2: Hastalarda yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı

Parametre	**Toplam (Ortalama±SS)**
Yaş (yıl)	37.9±13.6
Tanı Yaşı (yıl)	27.2±15.3
Trombosit/Albumin Oranı	57.7±16.2
Nötrofil/Albumin Oranı	1.04±0.43
Monosit/Albumin Oranı	0.11±0.04
AIDAI Skoru	5.1±2.6
ISSF Skoru	3.7±2.2

Tablo 4.3'te FMF tanılı hastalarda yaş, laboratuvar parametreleri, hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti göstergelerinin cinsiyete göre dağılımı sunulmuştur. Çalışma grubunda kadın hastaların yaş ortalaması 39.4±13.5 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise 35.0±13.4 yıl olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.090). Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde, kadın hastalarda ortalama tanı yaşı 29.8±15.6 yıl, erkek hastalarda ise 22.1±13.4 yıl olarak bulunmuştur. Kadın hastalarda tanı yaşının erkek hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.019). FMF başlangıç tipi bakımından kadınların 33'ü (%41.3) erken başlangıçlı, 47'si (%58.8) geç başlangıçlı grupta yer alırken; erkeklerin 28'i (%66.7) erken başlangıçlı, 14'ü (%33.3) geç başlangıçlı grupta yer almıştır. Cinsiyete göre FMF başlangıç tipi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.008). Buna göre erken başlangıçlı FMF erkeklerde, geç başlangıçlı FMF ise kadınlarda daha yüksek oranda gözlenmiştir. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, trombosit/albumin oranı kadınlarda 58.3±14.0, erkeklerde 56.6±19.8 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.355). Nötrofil/albumin oranı kadınlarda 0.95±0.37, erkeklerde 1.20±0.49 olarak hesaplanmış olup, erkek hastalarda anlamlı düzeyde daha

yüksek bulunmuştur (p=0.003). Monosit/albumin oranı da kadınlarda 0.10±0.03, erkeklerde 0.12±0.05 olarak belirlenmiş ve erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.021). AIDAI skoru kadın hastalarda 5.4±2.7, erkek hastalarda 4.6±2.4 olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.169). Hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiğinde, kadın hastaların 67'si (%83.8) inaktif, 13'ü (%16.3) aktif; erkek hastaların ise 40'ı (%95.2) inaktif, 2'si (%4.8) aktif grupta yer almıştır. Kadınlarda aktif hastalık oranı daha yüksek görünmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0.066). ISSF skoru kadınlarda 3.9±2.2, erkeklerde 3.4±2.1 olarak hesaplanmış ve cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.172). FMF hastalık şiddeti bakımından kadınların 23'ü (%28.7) hafif, 38'i (%47.5) orta ve 19'u (%23.8) şiddetli grupta yer alırken; erkeklerin 17'si (%40.5) hafif, 18'i (%42.9) orta ve 7'si (%16.7) şiddetli grupta yer almıştır. Hastalık şiddeti dağılımı açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.380).

Tablo 4.3: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda cinsiyete göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı

Parametre	Kategori	Kadın	Erkek	p
Yaş (yıl)		39.4±13.5	35.0±13.4	0.090
Tanı Yaşı (yıl)		29.8±15.6	22.1±13.4	**0.019**
FMF Başlangıç Tipi	Erken	33 (%41.3)	28 (%66.7)	**0.008**
	Geç	47 (%58.8)	14 (%33.3)	
Trombosit/Albumin Oranı		58.3±14.0	56.6±19.8	0.355
Nötrofil/Albumin Oranı		0.95±0.37	1.20±0.49	**0.003**
Monosit/Albumin Oranı		0.10±0.03	0.12±0.05	**0.021**
AIDAI Skoru		5.4±2.7	4.6±2.4	0.169
Hastalık Aktivitesi	İnaktif	67 (%83.8)	40 (%95.2)	0.066
	Aktif	13 (%16.3)	2 (%4.8)	
ISSF Skoru		3.9±2.2	3.4±2.1	0.172
FMF Hastalık Şiddeti	Hafif	23 (%28.7)	17 (%40.5)	0.380
	Orta	38 (%47.5)	18 (%42.9)	
	Şiddetli	19 (%23.8)	7 (%16.7)	

Tablo 4.4'te FMF tanılı hastalarda başlangıç tipine göre yaş, tanı yaşı, laboratuvar parametreleri, hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti göstergelerinin dağılımı sunulmuştur. Erken başlangıçlı FMF grubunda yaş ortalaması 27.0±7.4 yıl iken, geç başlangıçlı FMF grubunda bu değer 48.8±8.7 yıl olarak bulunmuştur. Geç başlangıçlı gruptaki hastaların yaş ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde, erken başlangıçlı grupta ortalama tanı yaşı 13.5±4.8 yıl, geç başlangıçlı grupta ise 40.8±8.3 yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında tanı yaşı bakımından da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, trombosit/albumin oranı erken başlangıçlı grupta 57.9±16.6, geç başlangıçlı grupta 57.5±15.9 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.864$). Nötrofil/albumin oranı erken başlangıçlı hastalarda 1.10±0.47, geç başlangıçlı hastalarda 0.97±0.37 olarak belirlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.179$). Monosit/albumin oranı her iki grupta da 0.11±0.04 olup, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0.578$). AIDAI skoru erken başlangıçlı grupta 4.6±2.6, geç başlangıçlı grupta 5.6±2.6 olarak saptanmıştır. Geç başlangıçlı grupta AIDAI skoru daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.074$). Hastalık aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde, erken başlangıçlı grupta 58 hasta (%95.1) inaktif, 3 hasta (%4.9) aktif; geç başlangıçlı grupta ise 49 hasta (%80.3) inaktif, 12 hasta (%19.7) aktif olarak belirlenmiştir. Hastalık aktivitesi dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.013$). Buna göre aktif hastalık oranı geç başlangıçlı FMF grubunda daha yüksektir. ISSF skoru erken başlangıçlı hastalarda 3.3±2.2, geç başlangıçlı hastalarda 4.2±2.1 olarak bulunmuş ve geç başlangıçlı grupta anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0.019$). FMF hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde, erken başlangıçlı grupta 25 hasta (%41.0) hafif, 28 hasta (%45.9) orta ve 8 hasta (%13.1) şiddetli hastalık grubunda yer alırken; geç başlangıçlı grupta 15 hasta (%24.6) hafif, 28 hasta (%45.9) orta ve 18 hasta (%29.5) şiddetli hastalık grubunda yer almıştır. Hastalık şiddeti dağılımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.042$). Geç başlangıçlı FMF grubunda şiddetli hastalık oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.4: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda başlangıç tipine göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı

Parametre	Kategori	Erken	Geç	p
Yaş (yıl)		27.0±7.4	48.8±8.7	**<0.001**
Tanı Yaşı (yıl)		13.5±4.8	40.8±8.3	**<0.001**
Trombosit/Albumin Oranı		57.9±16.6	57.5±15.9	0.864
Nötrofil/Albumin Oranı		1.10±0.47	0.97±0.37	0.179
Monosit/Albumin Oranı		0.11±0.04	0.11±0.04	0.578
AIDAI Skoru		4.6±2.6	5.6±2.6	0.074
Hastalık Aktivitesi	İnaktif	58 (%95.1)	49 (%80.3)	**0.013**
	Aktif	3 (%4.9)	12 (%19.7)	
ISSF Skoru		3.3±2.2	4.2±2.1	**0.019**
FMF Hastalık Şiddeti	Hafif	25 (%41.0)	15 (%24.6)	**0.042**
	Orta	28 (%45.9)	28 (%45.9)	
	Şiddetli	8 (%13.1)	18 (%29.5)	

Tablo 4.5'te FMF tanılı hastalarda hastalık aktivitesine göre yaş, tanı yaşı, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı gösterilmiştir. İnaktif hastalık grubunda yaş ortalaması 36.7±13.0 yıl iken, aktif hastalık grubunda yaş ortalaması 46.7±14.9 yıl olarak saptanmıştır. Aktif hastalık grubundaki hastaların yaş ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.018). Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde, inaktif grupta ortalama tanı yaşı 26.0±14.7 yıl, aktif grupta ise 35.1±17.2 yıl olarak hesaplanmıştır. Aktif grupta tanı yaşı daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.067). Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, trombosit/albumin oranı inaktif grupta 58.0±16.5, aktif grupta 55.5±13.4 olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.688). Nötrofil/albumin oranı inaktif hastalarda 1.05±0.45, aktif hastalarda 0.96±0.23 olarak belirlenmiş olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.997). Benzer şekilde, monosit/albumin oranı inaktif grupta 0.11±0.04, aktif grupta 0.10±0.03 olarak bulunmuş ve anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0.944). Hastalık aktivitesini değerlendiren AIDAI skoru, inaktif grupta 4.5±2.2 iken aktif grupta 9.5±0.6 olarak saptanmıştır. Aktif hastalık grubunda AIDAI skorunun anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0.001). Benzer şekilde, ISSF skoru da inaktif grupta 3.3±2.0, aktif grupta 6.6±1.1 olarak bulunmuş ve aktif grupta anlamlı

olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0.001). FMF hastalık şiddeti dağılımı değerlendirildiğinde, inaktif grupta 40 hasta (%37.4) hafif, 53 hasta (%49.5) orta ve 14 hasta (%13.1) şiddetli hastalık kategorisinde yer alırken; aktif grupta hafif şiddette hasta bulunmadığı, 3 hastanın (%20.0) orta ve 12 hastanın (%80.0) şiddetli hastalık grubunda yer aldığı görülmüştür. Hastalık şiddeti dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001).

Tablo 4.5: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda hastalık aktivitesine göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı

Parametre	**Kategori**	**İnaktif**	**Aktif**	**p**
Yaş (yıl)		36.7±13.0	46.7±14.9	**0.018**
Tanı Yaşı (yıl)		26.0±14.7	35.1±17.2	0.067
Trombosit/Albumin Oranı		58.0±16.5	55.5±13.4	0.688
Nötrofil/Albumin Oranı		1.05±0.45	0.96±0.23	0.997
Monosit/Albumin Oranı		0.11±0.04	0.10±0.03	0.944
AIDAI Skoru		4.5±2.2	9.5±0.6	**<0.001**
ISSF Skoru		3.3±2.0	6.6±1.1	**<0.001**
FMF Hastalık Şiddeti	Hafif	40 (%37.4)	0 (%0.0)	**<0.001**
	Orta	53 (%49.5)	3 (%20.0)	
	Şiddetli	14 (%13.1)	12 (%80.0)	

Tablo 4.6'da FMF tanılı hastalarda hastalık şiddetine göre yaş, tanı yaşı, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı gösterilmiştir. Hafif hastalık grubunda yaş ortalaması 33.5±12.7 yıl, orta şiddette hastalık grubunda 38.2±13.1 yıl ve şiddetli hastalık grubunda 44.0±13.7 yıl olarak saptanmıştır. Hastalık şiddeti arttıkça yaş ortalamasının da arttığı görülmüş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.010). Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde, hafif hastalık grubunda ortalama tanı yaşı 22.8±14.0 yıl, orta şiddette hastalık grubunda 28.0±15.3 yıl ve şiddetli hastalık grubunda 32.0±15.8 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalık şiddeti arttıkça tanı yaşının yükseldiği izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.037). Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, trombosit/albumin oranı hafif, orta ve şiddetli hastalık gruplarında sırasıyla 58.1±16.0, 56.7±16.2 ve 59.3±16.8 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında

trombosit/albumin oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.613). Nötrofil/albumin oranı hafif grupta 0.96±0.32, orta grupta 1.08±0.52 ve şiddetli grupta 1.05±0.35 olarak belirlenmiş olup, bu parametre açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0.632). Monosit/albumin oranı ise her üç grupta da 0.11±0.04 olarak bulunmuş ve hastalık şiddetine göre anlamlı fark göstermemiştir (p=0.761). AIDAI skoru hafif hastalık grubunda 3.3±2.1, orta şiddette hastalık grubunda 5.1±2.1 ve şiddetli hastalık grubunda 8.0±1.8 olarak saptanmıştır. Hastalık şiddeti arttıkça AIDAI skorunun belirgin biçimde yükseldiği görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Benzer şekilde, ISSF skoru hafif hastalık grubunda 1.3±0.8, orta şiddette hastalık grubunda 4.1±0.8 ve şiddetli hastalık grubunda 6.8±0.6 olarak hesaplanmıştır. Hastalık şiddeti ile ISSF skoru arasında belirgin bir artış eğilimi olduğu izlenmiş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı saptanmıştır (p<0.001).

Tablo 4.6: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda FMF hastalık şiddetine göre yaş, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemlerinin dağılımı

Parametre	Hafif	Orta	Şiddetli	p
Yaş (yıl)	33.5±12.7	38.2±13.1	44.0±13.7	**0.010**
Tanı Yaşı (yıl)	22.8±14.0	28.0±15.3	32.0±15.8	**0.037**
Trombosit/Albumin Oranı	58.1±16.0	56.7±16.2	59.3±16.8	0.613
Nötrofil/Albumin Oranı	0.96±0.32	1.08±0.52	1.05±0.35	0.632
Monosit/Albumin Oranı	0.11±0.04	0.11±0.04	0.11±0.04	0.761
AIDAI Skoru	3.3±2.1	5.1±2.1	8.0±1.8	**<0.001**
ISSF Skoru	1.3±0.8	4.1±0.8	6.8±0.6	**<0.001**

Tablo 4.7'de FMF tanılı hastalarda biyobelirteçler ile AIDAI ve ISSF skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur. Trombosit/albumin oranı ile AIDAI skoru arasında çok zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmış olmakla birlikte bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (r=0.018, p=0.845). Benzer şekilde, trombosit/albumin oranı ile ISSF skoru arasında çok zayıf düzeyde negatif korelasyon izlenmiş, ancak bu ilişki de istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (r=-0.011, p=0.903). Nötrofil/albumin oranı ile AIDAI skoru arasında çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0.072, p=0.430). Ayrıca

nötrofil/albumin oranı ile ISSF skoru arasında da çok zayıf düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır (r=0.078, p=0.394). Ancak her iki korelasyon da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Monosit/albumin oranı ile AIDAI skoru arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir (r=0.111, p=0.222). Monosit/albumin oranı ile ISSF skoru arasında da çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0.050, p=0.584). Bununla birlikte, bu ilişkilerin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 4.7: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda biyobelirteçler ile AIDAI ve ISSF skorları arasındaki korelasyon analizi

Parametre	AIDAI Skoru (r)	p	ISSF Skoru (r)	p
Trombosit/Albumin Oranı	0.018	0.845	-0.011	0.903
Nötrofil/Albumin Oranı	0.072	0.430	0.078	0.394
Monosit/Albumin Oranı	0.111	0.222	0.050	0.584

Tablo 4.8'de FMF tanılı hastalarda AIDAI skorunu etkileyen bağımsız değişkenlerin değerlendirildiği çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Analize yaş, cinsiyet, FMF başlangıç tipi, trombosit/albumin oranı, nötrofil/albumin oranı ve monosit/albumin oranı dahil edilmiştir. Yaş değişkeninin AIDAI skoru üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (B=-0.018, Beta=-0.094, p=0.545, %95 GA: -0.077–0.041). Benzer şekilde cinsiyetin de AIDAI skoru ile anlamlı bir ilişki göstermediği belirlenmiştir (B=-0.678, Beta=-0.123, p=0.212, %95 GA: -1.748–0.391). FMF başlangıç tipinin AIDAI skoru ile pozitif yönlü bir ilişkisi olduğu izlenmiş olmakla birlikte, bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (B=1.274, Beta=0.243, p=0.123, %95 GA: -0.351–2.898). Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, trombosit/albumin oranının AIDAI skoru üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (B=0.00004, Beta=0.000, p=0.998, %95 GA: -0.030–0.030). Nötrofil/albumin oranı için de anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (B=0.232, Beta=0.038, p=0.754, %95 GA: -1.229–1.692). Aynı şekilde, monosit/albumin oranının da AIDAI skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir (B=3.974, Beta=0.062, p=0.601, %95 GA: -11.053–19.002). Modelin genel değerlendirmesinde, açıklayıcılık düzeyinin düşük olduğu

görülmüştür (R^2=0.058, düzeltilmiş R^2=0.009). Ayrıca modelin genel olarak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (F testi için p=0.319).

Tablo 4.8: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda AIDAI skoru için çoklu doğrusal regresyon analizi

Parametre	B	Beta	p	%95 GA
Yaş (yıl)	-0.018	-0.094	0.545	-0.077–0.041
Cinsiyet	-0.678	-0.123	0.212	-1.748–0.391
FMF Başlangıç Tipi	1.274	0.243	0.123	-0.351–2.898
Trombosit/Albumin Oranı	0.00004	0.000	0.998	-0.030–0.030
Nötrofil/Albumin Oranı	0.232	0.038	0.754	-1.229–1.692
Monosit/Albumin Oranı	3.974	0.062	0.601	-11.053–19.002

Model özeti: R^2=0.058, Düzeltilmiş R^2=0.009, F p=0.319

Tablo 4.9'da FMF tanılı hastalarda ISSF skorunu etkileyen bağımsız değişkenlerin değerlendirildiği çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Analize yaş, cinsiyet, FMF başlangıç tipi, trombosit/albumin oranı, nötrofil/albumin oranı ve monosit/albumin oranı dahil edilmiştir. Yaşın ISSF skoru ile pozitif yönlü bir ilişkisi olduğu görülmekle birlikte bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (B=0.033, Beta=0.207, p=0.174, %95 GA: -0.015–0.081). Benzer şekilde cinsiyetin de ISSF skoru üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (B=-0.529, Beta=-0.117, p=0.229, %95 GA: -1.396–0.338). FMF başlangıç tipinin ISSF skoru ile ilişkisi incelendiğinde, pozitif yönlü bir katsayı elde edilmiş olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (B=0.230, Beta=0.053, p=0.730, %95 GA: -1.087–1.546). Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, trombosit/albumin oranının ISSF skoru üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (B=0.000, Beta=0.002, p=0.986, %95 GA: -0.024–0.025). Nötrofil/albumin oranı için pozitif yönlü bir ilişki saptanmış, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (B=0.908, Beta=0.180, p=0.131, %95 GA: -0.276–2.092). Monosit/albumin oranı ile ISSF skoru arasında ise negatif yönlü bir ilişki izlenmiş, fakat bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (B=-3.387, Beta=-0.064, p=0.583, %95 GA: -15.570–8.796). Modelin genel değerlendirmesinde, bağımsız değişkenlerin ISSF skorundaki varyansın sınırlı

bir bölümünü açıkladığı görülmüştür (R^2=0.088, düzeltilmiş R^2=0.041). Ayrıca modelin genel olarak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır (F testi için p=0.094).

Tablo 4.9: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda ISSF skoru için çoklu doğrusal regresyon analizi

Parametre	B	Beta	p	%95 GA
Yaş (yıl)	0.033	0.207	0.174	-0.015–0.081
Cinsiyet	-0.529	-0.117	0.229	-1.396–0.338
FMF Başlangıç Tipi	0.230	0.053	0.730	-1.087–1.546
Trombosit/Albumin Oranı	0.000	0.002	0.986	-0.024–0.025
Nötrofil/Albumin Oranı	0.908	0.180	0.131	-0.276–2.092
Monosit/Albumin Oranı	-3.387	-0.064	0.583	-15.570–8.796

Model özeti: R^2=0.088, Düzeltilmiş R^2=0.041, F p=0.094

Tablo 4.10'da FMF tanılı hastalarda hastalık şiddeti ile ilişkili bağımsız değişkenlerin değerlendirildiği ordinal lojistik regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Modelde yaş, cinsiyet, FMF başlangıç tipi, trombosit/albumin oranı, nötrofil/albumin oranı, monosit/albumin oranı ve AIDAI skoru yer almıştır. Analiz sonuçlarına göre yaşın FMF hastalık şiddeti üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır. Yaştaki her 1 yıllık artışın, daha yüksek hastalık şiddeti kategorisinde yer alma olasılığını 1.090 kat artırdığı belirlenmiştir (OR=1.090, %95 GA: 1.034–1.150, p=0.001). Bu bulgu, artan yaş ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, erkek cinsiyetin hastalık şiddeti ile anlamlı ilişkili olmadığı görülmüştür (OR=0.725, %95 GA: 0.296–1.775, p=0.482). Benzer şekilde, FMF başlangıç tipinin de hastalık şiddeti üzerinde bağımsız ve anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Geç başlangıçlı olmanın daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkisi istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (OR=0.324, %95 GA: 0.084–1.244, p=0.100). Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, trombosit/albumin oranının FMF hastalık şiddeti ile anlamlı ilişkili olmadığı görülmüştür (OR=1.001, %95 GA: 0.976–1.027, p=0.925). Buna karşın, nötrofil/albumin oranının hastalık şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Nötrofil/albumin oranındaki artışın, daha yüksek hastalık şiddeti

kategorisinde yer alma olasılığını 3.231 kat artırdığı belirlenmiştir (OR=3.231, %95 GA: 1.008–10.357, p=0.048). Monosit/albumin oranı için elde edilen odds oranı 0.002 olup, güven aralığının oldukça geniş olduğu görülmektedir (%95 GA: 0.000–499.291). Bu değişken ile FMF hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.321). AIDAI skoru ise modelde hastalık şiddeti ile en güçlü ilişkili değişkenlerden biri olarak bulunmuştur. AIDAI skorundaki her 1 puanlık artışın, daha yüksek hastalık şiddeti kategorisinde yer alma olasılığını 2.047 kat artırdığı gösterilmiştir (OR=2.047, %95 GA: 1.653–2.535, p<0.001). Bu bulgu, AIDAI skorunun FMF hastalık şiddetinin bağımsız ve güçlü bir belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 4.10: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda FMF hastalık şiddeti için ordinal lojistik regresyon analizi (Model B)

Parametre	OR	%95 GA	p
Yaş (yıl)	1.090	1.034–1.150	**0.001**
Cinsiyet (Erkek)	0.725	0.296–1.775	0.482
FMF Başlangıç Tipi (Geç)	0.324	0.084–1.244	0.100
Trombosit/Albumin Oranı	1.001	0.976–1.027	0.925
Nötrofil/Albumin Oranı	3.231	1.008–10.357	0.048
Monosit/Albumin Oranı	0.002	0.000–499.291	0.321
AIDAI Skoru	2.047	1.653–2.535	**<0.001**

Tablo 4.11'de FMF tanılı hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkili değişkenlerin değerlendirildiği tek değişkenli binary lojistik regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Analizde yaş, cinsiyet, FMF başlangıç tipi, trombosit/albumin oranı, nötrofil/albumin oranı ve monosit/albumin oranının hastalık aktivitesi üzerindeki etkileri ayrı ayrı incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre yaşın hastalık aktivitesi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaştaki her 1 yıllık artışın, aktif hastalık olasılığını 1.058 kat artırdığı belirlenmiştir (OR=1.058, %95 GA: 1.014–1.105, p=0.010). Bu bulgu, ileri yaş ile aktif hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, erkek cinsiyetin aktif hastalık ile ilişkisi istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (OR=0.258, %95 GA: 0.055–1.201, p=0.084). Bununla birlikte odds oranının 1'in altında olması, erkek cinsiyetin daha

düşük aktif hastalık olasılığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. FMF başlangıç tipi incelendiğinde, geç başlangıçlı hastalığın aktif hastalık ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Geç başlangıçlı FMF varlığında aktif hastalık görülme olasılığının 4.735 kat arttığı belirlenmiştir (OR=4.735, %95 GA: 1.263–17.743, p=0.021). Bu bulgu, geç başlangıçlı FMF'nin hastalık aktivitesi açısından önemli bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde, trombosit/albumin oranının hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişkili olmadığı görülmüştür (OR=0.990, %95 GA: 0.956–1.025, p=0.570). Benzer şekilde, nötrofil/albumin oranı için de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (OR=0.595, %95 GA: 0.140–2.538, p=0.483). Monosit/albumin oranı için elde edilen odds oranı 0.029 olup, güven aralığının oldukça geniş olduğu dikkati çekmektedir (%95 GA: 0.000–43444.903). Bu değişken ile hastalık aktivitesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p=0.626).

Tablo 4.11: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda hastalık aktivitesi için tek değişkenli Binary lojistik regresyon analizi

Parametre	OR	%95 GA	p
Yaş (yıl)	1.058	1.014–1.105	**0.010**
Cinsiyet (Erkek)	0.258	0.055–1.201	0.084
FMF Başlangıç Tipi (Geç)	4.735	1.263–17.743	**0.021**
Trombosit/Albumin Oranı	0.990	0.956–1.025	0.570
Nötrofil/Albumin Oranı	0.595	0.140–2.538	0.483
Monosit/Albumin Oranı	0.029	0.000–43444.903	0.626

Tablo 4.12'de FMF tanılı hastalarda biyobelirteçlerin hastalık aktivitesini öngörmedeki tanısal performansları ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre trombosit/albumin oranı için eğri altında kalan alan (AUC) 0.468 olarak saptanmıştır. Bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (%95 GA: 0.314–0.622, p=0.688). Bu bulgu, trombosit/albumin oranının aktif hastalığı ayırt etme gücünün zayıf olduğunu göstermektedir. Nötrofil/albumin oranı için AUC değeri 0.500 olarak bulunmuştur. Bu sonucun istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlenmiştir (%95 GA: 0.367–0.634, p=0.997). AUC değerinin 0.500 olması, nötrofil/albumin oranının hastalık aktivitesini öngörmede ayırt edici bir katkı

sağlamadığını düşündürmektedir. Monosit/albumin oranı için hesaplanan AUC değeri ise 0.494 olarak saptanmıştır. Bu parametrenin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (%95 GA: 0.362–0.627, p=0.944). Bu sonuç, monosit/albumin oranının da aktif ve inaktif hastaları ayırt etmede yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.12: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı hastalarda biyobelirteçlerin hastalık aktivitesini öngörmedeki tanısal performansları (ROC analizi)

Parametre	**AUC**	**%95 GA**	**p**
Trombosit/Albumin Oranı	0.468	0.314–0.622	0.688
Nötrofil/Albumin Oranı	0.500	0.367–0.634	0.997
Monosit/Albumin Oranı	0.494	0.362–0.627	0.944

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, erken ve geç başlangıçlı FMF tanılı hastalarda hastalık aktivitesi, hastalık şiddeti ve albumin temelli yeni biyobelirteçler arasındaki ilişki bütüncül olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, geç başlangıçlı FMF grubunda hastalık aktivitesi ve hastalık şiddetinin daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, FMF'nin yalnızca çocukluk veya genç erişkinlik döneminde başlayan klasik fenotipiyle sınırlı değerlendirilmemesi gerektiğini; ileri yaşta başlayan olgularda da klinik aktivitenin ve hastalık yükünün dikkatle izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda AIDAI ve ISSF skorlarının aktif hastalık varlığı ve artmış hastalık şiddeti ile paralel seyretmesi, bu iki skorun FMF'de klinik tabloyu yansıtmada güçlü ve birbirini tamamlayan değerlendirme araçları olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle AIDAI'nin hastalık aktivitesini, ISSF'nin ise hastalık şiddetini yansıtması beklenmekle birlikte, iki skorun birlikte artış göstermesi FMF'de aktivite ve şiddetin klinik olarak iç içe geçen dinamik süreçler olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin oranlarının AIDAI ve ISSF skorları ile genel olarak anlamlı korelasyon göstermemesi, bu biyobelirteçlerin hastalık aktivitesini doğrudan ve tek başına temsil etme gücünün sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, FMF'de inflamatuvar yanıtın yalnızca periferik kan hücreleri veya albumin düzeyi üzerinden açıklanamayacak kadar kompleks ve heterojen olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, nötrofil/albumin oranının hastalık şiddeti ile bağımsız ilişki göstermesi, nötrofil aracılı inflamatuvar yanıtın özellikle daha ağır hastalık fenotipinde biyolojik açıdan anlamlı olabileceğini ortaya koymaktadır. Nötrofillerin FMF patogenezinde doğal immün yanıtın temel hücresel bileşenlerinden biri olması ve albuminin negatif akut faz reaktanı olarak inflamasyonla azalabilmesi dikkate alındığında, nötrofil/albumin oranı hastalık şiddetini yansıtan destekleyici bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Genel olarak bu bulgular, FMF'de hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde AIDAI ve ISSF gibi klinik skor sistemlerinin merkezi önemini koruduğunu; albumin temelli hematolojik oranların ise tek başına belirleyici olmaktan çok, özellikle hastalık şiddeti açısından tamamlayıcı biyobelirteçler olarak ele alınabileceğini göstermektedir.

Dizman ve ark. tarafından 2025 yılında yapılan bu retrospektif kohort çalışmasında, Eurofever/PRINTO kriterlerine göre tanı almış ve en az 6 ay kolşisin tedavisi alan toplam 117 pediatrik FMF hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada hastalık aktivitesi AIDAI, ISSF, Pras ve Mor skorları ile analiz edilirken, tedavi yanıtı FMF50 kriterleri üzerinden değerlendirilmiş; ayrıca CRP, SAA ve ESR gibi akut faz reaktanları ile bu skorlar arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, özellikle üçüncü ayda yüksek AIDAI ve ISSF skorlarının, altıncı ayda FMF50 yanıt alınamamasının bağımsız belirleyicileri olduğu; benzer şekilde bu skorların akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (84). Bununla birlikte, farklı hastalık aktivite skorları arasında uyumun düşük olduğu da dikkat çekici bir bulgu olarak sunulmuştur. Bizim çalışmamızda da AIDAI ve ISSF skorlarının hastalık aktivitesi ve şiddeti ile paralel biçimde arttığı, özellikle aktif hastalarda AIDAI ortalamasının 9.5, ISSF ortalamasının ise 6.6 düzeyine yükseldiği; buna karşılık inaktif hastalarda bu değerlerin belirgin şekilde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastalık şiddeti arttıkça AIDAI ve ISSF skorlarında lineer artış eğilimi izlenmesi, Dizman ve ark.'nın aktivite skorlarının klinik seyri yansıttığı yönündeki bulgularını destekler niteliktedir. Bununla birlikte, söz konusu çalışmada akut faz reaktanları ile AIDAI ve ISSF arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmışken, bizim çalışmamızda trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin oranları ile bu skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu farklılık, Dizman ve ark.'nın doğrudan inflamasyonu yansıtan klasik akut faz reaktanlarını (CRP, SAA, ESR) kullanmasına karşın, bizim çalışmamızda daha dolaylı inflamasyon göstergeleri olan oran temelli biyobelirteçlerin tercih edilmiş olmasına bağlı olabilir. Öte yandan Dizman ve ark. çalışmasında AIDAI ve ISSF skorlarının tedavi yanıtını öngörmede güçlü belirteçler olduğu vurgulanırken, bizim çalışmamızda bu skorların özellikle hastalık şiddeti ile güçlü ilişki göstermesi ve AIDAI skorunun ordinal lojistik regresyon analizinde hastalık şiddetinin en güçlü belirleyicilerinden biri olarak öne çıkması, bu skorların yalnızca aktivite değil, aynı zamanda klinik prognoz açısından da değerli olduğunu düşündürmektedir. Ancak iki çalışma arasındaki önemli metodolojik farklardan biri, Dizman ve ark.'nın pediatrik popülasyonda ve tedavi yanıtı odaklı bir tasarım kullanmasına karşın, bizim çalışmamızın erişkin ağırlıklı bir popülasyonda ve biyobelirteç-aktivite/şiddet ilişkisine odaklanmasıdır. Bu durum,

özellikle biyobelirteçler ile aktivite skorları arasındaki ilişki farklılıklarını açıklayan önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Demirkaya ve ark. tarafından 2016 yılında gerçekleştirilen bu çok merkezli metodolojik çalışma, FMF'de hastalık şiddetinin objektif ve standardize biçimde değerlendirilmesi amacıyla uluslararası bir şiddet skorlama sistemi (ISSF) geliştirilmesini hedeflemiştir. Çalışma, üç aşamalı bir tasarım ile yürütülmüş olup; ilk aşamada 16 ülkeden 24 uzmanın katıldığı Delphi süreci ile aday parametreler belirlenmiş, ikinci aşamada nominal grup tekniği ile konsensus sağlanmış ve üçüncü aşamada ise 162'si çocuk, 119'u erişkin olmak üzere toplam 281 FMF hastasında validasyon gerçekleştirilmiştir. ISSF skoru; atak sıklığı, akut faz reaktan yüksekliği, çoklu organ tutulumu, atak süresi, kronik sekeller ve egzersizle ilişkili bacak ağrısı gibi toplam 9 klinik ve laboratuvar parametresini içeren, maksimum 10 puan üzerinden değerlendirilen bir sistem olarak tanımlanmıştır. Bu skorlamada ≥6 puan şiddetli hastalık, 3–5 puan orta şiddet ve ≤2 puan hafif hastalık olarak sınıflandırılmış; ROC analizinde eğri altında kalan alanın 0.84 düzeyinde olması, ISSF'nin hastalık şiddetini ayırt etmede yüksek performansa sahip olduğunu göstermiştir (7). Bizim çalışmamızda da ISSF skorunun hastalık şiddeti ile güçlü ve doğrusal bir ilişki gösterdiği saptanmış olup, hafif, orta ve şiddetli gruplarda ISSF ortalamalarının sırasıyla 1.3, 4.1 ve 6.8 düzeyinde artış göstermesi, Demirkaya ve ark.'nın tanımladığı eşik değerlerle dikkat çekici biçimde uyumludur. Özellikle şiddetli hastalık grubunda ISSF değerlerinin 6'nın üzerine çıkması, bu skorun klinik pratikte şiddet ayrımında kullanılabilirliğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda ISSF skorunun aktif hastalarda belirgin şekilde daha yüksek bulunması ve geç başlangıçlı FMF grubunda anlamlı düzeyde artış göstermesi, ISSF'nin yalnızca kesitsel şiddet değerlendirmesi değil, aynı zamanda hastalık fenotipini ve klinik seyri yansıtan dinamik bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte Demirkaya ve ark.'nın çalışmasında ISSF'nin geliştirilme aşamasında akut faz reaktanlarının skor sistemine doğrudan entegre edildiği görülürken, bizim çalışmamızda ISSF ile trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, ISSF'nin doğrudan inflamasyon göstergelerini içermesine rağmen, albumin bazlı oranların inflamatuvar yükü yansıtma kapasitesinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim ISSF'nin validasyonunda kullanılan

parametrelerin hem klinik hem de laboratuvar bileşenleri kapsaması, bu skorun tek başına biyobelirteç temelli yaklaşımlara kıyasla daha bütüncül bir değerlendirme sunduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, bizim bulgularımız ISSF'nin FMF'de hastalık şiddetini belirlemede yüksek geçerliliğe sahip bir araç olduğunu desteklemekte ve bu skorun farklı hasta alt gruplarında da güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Özdemir ve ark. tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen bu tek merkezli kesitsel çalışmada, en az 6 aydır kolşisin veya kolşisin + IL-1 inhibitörü tedavisi alan, 6 ay–18 yaş aralığında toplam 160 pediatrik FMF hastası ISSF skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların %21.3'ünün hafif, %70.6'sının orta ve %8.1'inin şiddetli hastalık grubunda yer aldığı, dolayısıyla hastalık şiddetinin büyük ölçüde orta düzeyde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Ayrıca ISSF skorunun cinsiyet, yaş, semptom başlangıç yaşı ve tanı yaşı ile anlamlı bir ilişki göstermediği; buna karşın homozigot patojenik mutasyon varlığının daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında, kolşisin kullanım süresi ve dozunun hastalık şiddeti arttıkça yükseldiği, ancak klinik parametrelerin büyük çoğunluğu ile ISSF arasında doğrudan anlamlı ilişki saptanmadığı ifade edilmiştir (85). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde FMF hastalarının önemli bir kısmının orta şiddet grubunda yer aldığı (orta şiddet %45.9) ve ISSF skorunun hastalık şiddeti ile paralel olarak arttığı gözlenmiştir. Özellikle hafif, orta ve şiddetli gruplarda ISSF ortalamalarının sırasıyla 1.3, 4.1 ve 6.8 olarak bulunması, Özdemir ve ark.'nın bildirdiği sınıflandırma dağılımı ile uyumlu olup ISSF'nin klinik şiddeti yansıtma kapasitesini desteklemektedir. Bununla birlikte, söz konusu çalışmada ISSF ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulunmazken, bizim çalışmamızda da cinsiyete göre ISSF skorları arasında anlamlı fark saptanmamış olması, bu bulgunun literatürle tutarlı olduğunu göstermektedir. Ancak Özdemir ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, bizim analizlerimizde hastalık şiddeti arttıkça yaş ortalamasının da yükseldiği ve ileri yaşın hastalık şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu farklılık, çalışmamızın erişkin popülasyonu içermesi ve hastalık süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir. Öte yandan Özdemir ve ark. çalışmasında ISSF ile klinik ve demografik değişkenler arasında geniş ölçüde ilişki saptanmamış olması dikkat çekici iken, bizim çalışmamızda ISSF skorunun hastalık aktivitesi ile belirgin biçimde ilişkili olduğu ve

aktif hastalarda ortalama ISSF değerinin 6.6'ya kadar yükseldiği görülmüştür. Bu durum, ISSF'nin yalnızca statik bir şiddet göstergesi değil, aynı zamanda hastalık aktivitesini de yansıtabilecek dinamik bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Özdemir ve ark.'nın çalışmasında biyobelirteç temelli oranlar değerlendirilmemişken, bizim çalışmamızda trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin oranlarının ISSF ile anlamlı ilişki göstermemesi, bu tür sekonder inflamatuvar belirteçlerin hastalık şiddetini yansıtma gücünün sınırlı olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ISSF'nin klinik temelli çok bileşenli yapısının, tekil biyobelirteçlere kıyasla hastalık şiddetini değerlendirmede daha üstün bir araç olduğu söylenebilir.

Kaban ve ark. tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmada, 2015–2021 yılları arasında izlenen ve Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış toplam 202 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Hastalar semptom başlangıç yaşına göre erken başlangıç (<20 yıl), erişkin başlangıç (20–39 yıl) ve geç başlangıç (≥40 yıl) olmak üzere üç gruba ayrılmış; klinik bulgular, MEFV mutasyonları, akut faz reaktanları ve özellikle nötrofil/lenfosit oranı (NLR) hem atak sırasında hem de ataksız dönemde analiz edilmiştir (86). Çalışmada erken başlangıçlı hastalarda ateş ve abdominal ağrı gibi klasik FMF semptomlarının daha sık olduğu, M694V homozigot mutasyonunun daha çok erken başlangıç ile ilişkili olduğu ve buna paralel olarak hastalık fenotipinin daha ağır seyrettiği; buna karşın geç başlangıçlı hastalarda hastalığın daha hafif klinik özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca NLR'nin hem atak sırasında hem de ataksız dönemde inflamasyonu yansıtan pratik bir belirteç olduğu ve özellikle erken başlangıçlı grupta daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Kaban ve ark.'nın bulgularından farklı olarak, geç başlangıçlı FMF grubunda hastalık aktivitesi ve şiddetinin daha yüksek olduğu, aktif hastalık oranının ve ISSF skorlarının bu grupta belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Bu durum, özellikle geç başlangıçlı hastalarda AIDAI ortalamasının 5.6 ve ISSF ortalamasının 4.2 düzeyinde bulunması ve aktif hastalık oranının daha yüksek seyretmesi ile dikkat çekmektedir. Literatürde çoğunlukla erken başlangıçlı FMF'nin daha ağır fenotip ile ilişkili olduğu bildirilmesine rağmen, bizim bulgularımız geç başlangıçlı hastalarda da klinik olarak anlamlı düzeyde aktivite ve şiddet artışı olabileceğini göstermektedir. Bu farklılığın, çalışma popülasyonlarının yaş dağılımı, hastalık süresi ve tedaviye erişim

gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Öte yandan Kaban ve ark. çalışmasında NLR'nin inflamasyonu yansıtan bir belirteç olarak özellikle erken başlangıçlı hastalarda daha yüksek bulunduğu bildirilirken, bizim çalışmamızda nötrofil/albumin oranının genel hasta grubunda AIDAI ve ISSF skorları ile anlamlı korelasyon göstermediği, ancak hastalık şiddeti için yapılan ordinal lojistik regresyon analizinde bağımsız bir belirleyici olarak öne çıktığı görülmüştür. Bu durum, nötrofil temelli parametrelerin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini, ancak tek başına hastalık aktivitesini yansıtmakta yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Kaban ve ark.'nın çalışmasında NLR ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmaması, bizim çalışmamızda da biyobelirteç oranlarının hastalık aktivite skorları ile zayıf ilişki göstermesi ile paralellik arz etmektedir. Sonuç olarak, her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, hemogram temelli inflamatuvar oranların FMF'de inflamasyonu yansıtma potansiyeli bulunmakla birlikte, klinik skor sistemlerinin (AIDAI ve ISSF gibi) hastalık aktivitesi ve şiddetini değerlendirmede daha güvenilir ve bütüncül bir yaklaşım sunduğu söylenebilir.

Tezcan ve ark. tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen bu kesitsel gözlemsel çalışmada, Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış toplam 274 erişkin FMF hastası değerlendirilmiş; hastalar ISSF skoruna göre hafif ve orta-şiddetli gruplara ayrılarak hematolojik parametreler ile hastalık şiddeti ve amiloidoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada orta-şiddetli hastalık grubunda CRP düzeyleri, lökosit ve nötrofil sayıları daha yüksek; buna karşılık MCHC düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ISSF skoru ile CRP (r=0.33), nötrofil sayısı (r=0.21), monosit sayısı (r=0.14) ve NLR (r=0.15) arasında zayıf ancak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanırken, MCHC ile negatif korelasyon gösterilmiştir (87). Amiloidoz gelişen hastalarda ise nötrofil ve monosit sayıları ile NLR'nin daha yüksek olduğu, MLR'nin ise daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte ROC analizlerinde hematolojik parametrelerin tek başına sınırlı ayırt ediciliğe sahip olduğu, ancak klinik ve laboratuvar verilerle birlikte değerlendirildiğinde anlamlı olabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin oranlarının AIDAI ve ISSF skorları ile genel olarak anlamlı korelasyon göstermediği; buna karşın nötrofil/albumin oranının hastalık şiddeti için bağımsız bir belirleyici olarak öne çıktığı saptanmıştır. Bu bulgu, Tezcan ve ark.'nın çalışmasında nötrofil sayısının ve

NLR'nin daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkili bulunması ile kısmen uyum göstermektedir. Ancak dikkat çekici şekilde, bizim çalışmamızda bu biyobelirteçlerin hastalık aktivitesi skorları (AIDAI ve ISSF) ile doğrudan ilişkili bulunmaması, hematolojik parametrelerin inflamasyonu yansıtma kapasitesinin sınırlı ve dolaylı olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Tezcan ve ark. da ISSF ile hematolojik parametreler arasındaki korelasyonların zayıf düzeyde olduğunu bildirmiştir; bu durum her iki çalışmada da biyobelirteçlerin tek başına güçlü belirleyiciler olmadığını desteklemektedir. Öte yandan Tezcan ve ark. çalışmasında MCHC düzeylerinin hastalık şiddeti ile ters ilişkili bulunması ve inflamasyonun eritrosit indeksleri üzerindeki etkisine dikkat çekilmesi, FMF'de kronik inflamasyonun çok boyutlu hematolojik değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda eritrosit indeksleri değerlendirilmemiş olmakla birlikte, hematolojik oranların ISSF ve AIDAI ile anlamlı ilişki göstermemesi, inflamasyonun klinik skorlar aracılığıyla daha iyi temsil edildiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, hematolojik parametrelerin FMF'de hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği ancak bu ilişkinin genellikle zayıf düzeyde olduğu ve klinik skorlama sistemleri ile birlikte kullanıldığında daha anlamlı hale geldiği söylenebilir.

Ocak ve ark. tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmada, Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış ve düzenli kolşisin tedavisi altında izlenen toplam 321 erişkin FMF hastasında, özellikle ataksız dönemde değerlendirilen hematolojik parametrelerin hastalık şiddeti ve amiloidoz öngörüsündeki rolü araştırılmıştır. Çalışmada hastalık şiddeti ISSF skoruna göre sınıflandırılmış ve pan-immune-inflammation value (PIV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi parametreler analiz edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre orta-şiddetli hastalık grubunda lökosit, nötrofil, monosit sayıları ile NLR, PLR ve özellikle PIV değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu; ayrıca CRP ve M694V homozigot mutasyon varlığının da bağımsız risk faktörleri arasında yer aldığı gösterilmiştir (88). Multivaryant analizde PIV ve CRP'nin hem amiloidoz hem de orta-şiddetli hastalık için güçlü bağımsız belirleyiciler olduğu, NLR'nin ise özellikle amiloidoz açısından anlamlı bir prediktör olduğu ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ise hematolojik parametrelerin daha farklı bir formu olan trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin oranları değerlendirilmiş ve bu parametrelerin AIDAI ve ISSF

skorları ile genel olarak anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu durum, Ocak ve ark.'nın çalışmasında özellikle PIV gibi çok bileşenli hematolojik indekslerin hastalık şiddeti ile güçlü ilişki göstermesine karşın, daha sınırlı parametrelerden türetilen oranların inflamatuvar yükü yansıtma kapasitesinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim PIV; nötrofil, monosit, trombosit ve lenfosit bileşenlerini birlikte değerlendiren kompleks bir indeks olup, inflamasyonun farklı hücresel komponentlerini aynı anda yansıtabilmesi nedeniyle daha güçlü bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda nötrofil/albumin oranının hastalık şiddeti için bağımsız bir belirleyici olarak bulunması, Ocak ve ark.'nın nötrofil temelli parametrelerin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu yönündeki bulgularını destekler niteliktedir. Ancak bizim sonuçlarımızda bu parametrelerin AIDAI ve ISSF ile korelasyon göstermemesi, hematolojik belirteçlerin hastalık aktivitesi skorları ile ilişkilerinin zayıf olabileceğini ve klinik skorların inflamasyonu daha iyi yansıttığını ortaya koymaktadır. Ayrıca Ocak ve ark.'nın çalışmasında CRP'nin güçlü bir bağımsız belirleyici olarak saptanması, bizim çalışmamızda doğrudan CRP analizi yapılmamış olmakla birlikte, klinik aktivite skorlarının inflamatuvar yük ile paralel artış göstermesi ile dolaylı olarak uyumludur. Sonuç olarak, her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, kompleks hematolojik indekslerin FMF'de hastalık şiddetini öngörmede potansiyel taşıdığı, ancak bu parametrelerin klinik skor sistemleri ile birlikte kullanıldığında daha anlamlı ve güvenilir sonuçlar sağlayabileceği söylenebilir.

Klisic ve ark. tarafından 2025 yılında gerçekleştirilen bu kesitsel çalışmada, ataksız dönemde bulunan ve amiloidoz komplikasyonu olmayan 114 FMF hastası ile 97 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; klasik ve yeni inflamatuvar biyobelirteçlerin ayırt edici tanısal performansı değerlendirilmiştir. Çalışmada CRP, fibrinojen ve bunların albumin ile oranlarının orta düzeyde; buna karşın özellikle serum amiloid A (SAA) ve SAA/albumin oranının yüksek ayırt edici güce sahip olduğu gösterilmiştir (AUC değerleri sırasıyla 0.84 ve 0.85). Buna karşılık PIV, SII, platelet/albumin oranı ve diğer yeni inflamatuvar indekslerin tanısal doğruluğunun düşük olduğu ve SAA'ya üstünlük sağlayamadığı vurgulanmıştır. Ayrıca ataksız dönemde dahi FMF hastalarında birçok inflamatuvar parametrenin yüksek bulunması, subklinik inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir (89). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, özellikle albumin temelli

oranlar (trombosit/albumin, nötrofil/albumin, monosit/albumin) ile hastalık aktivitesi skorları (AIDAI ve ISSF) arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki saptanmamış olması, Klisic ve ark.'nın yeni nesil inflamatuvar indekslerin sınırlı klinik doğruluğa sahip olduğu yönündeki bulgularıyla uyumludur. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda bu oranların ROC analizinde de hastalık aktivitesini öngörmede anlamlı ayırt edicilik göstermemesi, söz konusu biyobelirteçlerin tek başına klinik kullanım açısından yetersiz kalabileceğini desteklemektedir. Nitekim Klisic ve ark. da çoğu biyobelirtecin AUC değerlerinin 0.7'nin altında olduğunu ve klinik doğruluğunun düşük olduğunu belirtmiştir. Öte yandan Klisic ve ark.'nın çalışmasında SAA ve SAA/albumin oranının en güçlü belirteçler olarak öne çıkması, FMF'de inflamasyonun değerlendirilmesinde klasik akut faz reaktanlarının halen altın standart niteliğini koruduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda doğrudan SAA değerlendirilmemiş olmakla birlikte, AIDAI ve ISSF skorlarının hastalık aktivitesi ve şiddeti ile güçlü ilişkili bulunması, klinik skorlama sistemlerinin inflamatuvar yükü yansıtma açısından biyobelirteçlere kıyasla daha bütüncül bir yaklaşım sunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Klisic ve ark.'nın ataksız dönemde dahi inflamatuvar belirteçlerin yüksek bulunabileceğini göstermesi, bizim çalışmamızda biyobelirteçler ile aktivite skorları arasındaki zayıf ilişkinin, subklinik inflamasyonun heterojen yapısından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Sonuç olarak, her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, FMF'de inflamasyonun değerlendirilmesinde tekil biyobelirteçlerden ziyade klinik skor sistemleri ile birlikte kullanılan çok parametreli yaklaşımların daha güvenilir olduğu söylenebilir.

Önder ve ark. tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmada, toplam 112 FMF hastası ve 78 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş; fibrinojen/albumin oranının (FAR) subklinik inflamasyon (SI) ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada FMF hastalarında FAR değerlerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu, ayrıca subklinik inflamasyonu olan hastalarda FAR'ın daha da arttığı gösterilmiştir. Bunun yanında FAR ile subklinik inflamasyon arasında orta düzeyde pozitif korelasyon (r=0.41) saptanmış ve ROC analizinde FAR'ın hem fibrinojen hem de albumin parametrelerine kıyasla daha yüksek ayırt edici güce sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, özellikle ataksız dönemde devam eden düşük dereceli inflamasyonun saptanmasında albumin temelli oranların potansiyel klinik

değerini ortaya koymaktadır (90). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde albumin bazlı oranlar (trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin) değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu parametrelerin AIDAI ve ISSF skorları ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu durum, Önder ve ark.'nın FAR için gösterdiği pozitif ilişki ile kısmi bir farklılık ortaya koymaktadır. Ancak bu farklılık, çalışmalarda kullanılan oranların yapısal özelliklerinden kaynaklanabilir. Nitekim FAR doğrudan akut faz reaktanı olan fibrinojeni ve negatif akut faz reaktanı olan albumini birlikte içermesi nedeniyle inflamasyonu daha doğrudan yansıtırken, bizim çalışmamızda kullanılan oranların (özellikle hücresel komponent içerenler) inflamatuvar süreci daha dolaylı biçimde temsil ettiği düşünülebilir. Öte yandan Önder ve ark.'nın çalışmasında FAR'ın ROC analizinde yüksek ayırt edici güce sahip olması, albumin temelli oranların belirli koşullarda subklinik inflamasyonu saptamada değerli olabileceğini göstermektedir. Buna karşılık bizim çalışmamızda hem korelasyon analizlerinde hem de tanısal performans değerlendirmelerinde bu oranların sınırlı kalması, FMF'de inflamasyonun heterojen doğası ve klinik skor sistemlerinin (AIDAI ve ISSF) bu süreci daha kapsamlı şekilde yansıtması ile açıklanabilir. Sonuç olarak, her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, albumin temelli oranların özellikle subklinik inflamasyonun belirlenmesinde potansiyel fayda sağlayabileceği, ancak hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde tek başına yeterli olmadığı ve klinik skor sistemleri ile birlikte yorumlanmasının daha uygun olacağı söylenebilir.

Tuncer ve ark. tarafından 2019 yılında gerçekleştirilen bu retrospektif kesitsel çalışmada, akut karın ile başvuran toplam 301 pediatrik hasta değerlendirilmiş; bunların 65'i FMF, 137'si apandisit ve 99'u mezenterik lenfadenit grubunda yer almıştır . Çalışmada başvuru anındaki tam kan sayımına dayalı inflamatuvar parametreler (MPV, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR)) karşılaştırılmış ve özellikle apandisit grubunda NLR ve PLR'nin belirgin şekilde daha yüksek, LMR'nin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (91). Buna karşın FMF ve mezenterik lenfadenit grupları arasında bu oranlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca NLR için 3.5 cut-off değerinde yüksek duyarlılık ve orta düzeyde özgüllük elde edilmesi, bu parametrenin akut inflamatuvar süreçlerde ayırt edici olabileceğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda ise nötrofil/albumin oranı ve diğer hücresel/albumin bazlı oranların

AIDAI ve ISSF gibi hastalık aktivite skorları ile anlamlı korelasyon göstermediği belirlenmiştir. Bu durum, Tuncer ve ark.'nın çalışmasında NLR ve PLR'nin akut inflamatuvar durumlarda belirgin farklılık göstermesine karşın, FMF grubunun diğer inflamatuvar durumlara kıyasla bu parametreler açısından belirgin ayrışma göstermemesi ile uyumludur. Nitekim söz konusu çalışmada da FMF grubunun NLR ve PLR değerleri apandisit grubuna göre daha düşük olup, inflamasyonun şiddeti ile bu parametrelerin daha çok akut süreçlerde değiştiği görülmektedir. Öte yandan bizim çalışmamızda nötrofil/albumin oranının hastalık şiddeti ile ilişkili bulunması, nötrofil temelli parametrelerin inflamatuvar yük ile ilişkili olabileceğini desteklerken, bu ilişkinin aktivite skorları ile doğrudan yansımaması dikkat çekicidir. Bu durum, Tuncer ve ark.'nın çalışmasında da FMF grubunda bu parametrelerin ayırt edici gücünün sınırlı olması ile paralellik göstermektedir. Dolayısıyla, hemogram temelli oranların özellikle akut inflamasyonun belirgin olduğu durumlarda daha anlamlı olduğu; ancak FMF gibi kronik, ataklar arasında subklinik inflamasyonla seyreden hastalıklarda bu parametrelerin hastalık aktivitesini yansıtma kapasitesinin sınırlı olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, bizim bulgularımız klinik aktivite skorlarının (AIDAI ve ISSF) FMF'de inflamatuvar yükü değerlendirmede daha güvenilir olduğunu desteklemektedir.

Ahsen ve ark. tarafından 2013 yılında gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmada, 62 FMF hastası ve yaş-cinsiyet açısından benzer 41 sağlıklı kontrol karşılaştırılarak nötrofil/lenfosit oranının (NLR) subklinik inflamasyon ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada FMF hastalarında NLR değerlerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu (2.21'e karşı 1.68) ve NLR ile CRP arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca özellikle M694V mutasyonu taşıyan hastalarda NLR'nin daha yüksek olması, bu grupta subklinik inflamasyonun daha belirgin olabileceğini düşündürmüştür. Araştırmacılar, NLR'nin kolay uygulanabilir ve maliyetsiz bir parametre olarak FMF'de subklinik inflamasyonun izlenmesinde kullanılabileceğini vurgulamıştır (92). Bizim çalışmamızda ise nötrofil temelli bir parametre olan nötrofil/albumin oranının hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmasına rağmen, AIDAI ve ISSF gibi hastalık aktivite skorları ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu bulgu, Ahsen ve ark.'nın çalışmasında NLR ile CRP arasında korelasyon gösterilmiş olmasına karşın, inflamatuvar belirteçlerin

klinik aktivite skorları ile birebir örtüşmeyebileceğini düşündürmektedir. Nitekim Ahsen ve ark.'nın çalışması daha çok FMF hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaya dayalı olup inflamasyonun varlığını ortaya koymayı hedeflerken, bizim çalışmamız doğrudan hastalık aktivitesi ve şiddetini değerlendiren klinik skorlarla biyobelirteçler arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. Öte yandan her iki çalışmada da nötrofil temelli parametrelerin inflamasyonla ilişkili bulunması dikkat çekicidir. Ancak bizim verilerimizde bu parametrelerin AIDAI ve ISSF ile zayıf ilişki göstermesi, FMF'de subklinik inflamasyon ile klinik aktivitenin her zaman paralel seyretmeyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Ahsen ve ark.'nın çalışmasında M694V mutasyonu ile daha yüksek inflamasyon düzeyi ilişkisi gösterilmişken, bizim çalışmamızda genotip analizi yapılmamış olması bu açıdan doğrudan karşılaştırma yapmayı sınırlamaktadır. Sonuç olarak, NLR gibi hematolojik oranların FMF'de inflamasyonu yansıtma potansiyeli bulunmakla birlikte, hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde klinik skor sistemlerinin daha güvenilir ve kapsamlı bir yaklaşım sunduğu söylenebilir.

Celikbilek ve ark. tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen bu çalışmada, Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış toplam 79 FMF hastası (26'sı atak sırasında, 53'ü ataksız dönemde) ve 36 sağlıklı kontrol karşılaştırılarak nötrofil/lenfosit oranının (NLR) hastalık aktivitesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada NLR değerlerinin aktif FMF grubunda belirgin şekilde daha yüksek olduğu (2.95) ve hem ataksız dönemdeki FMF hastalarına (1.83) hem de kontrol grubuna (1.63) kıyasla anlamlı farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Ayrıca ROC analizinde NLR için 2.63 eşik değeri ile orta düzeyde duyarlılık ve yüksek özgüllük elde edilmesi, bu parametrenin özellikle atak dönemindeki hastalık aktivitesini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir (93). Buna karşın ataksız dönem FMF hastaları ile sağlıklı kontroller arasında NLR açısından anlamlı fark saptanmaması, subklinik inflamasyonun bu parametre ile her zaman yakalanamayabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise nötrofil/albumin oranı gibi nötrofil temelli bir parametrenin hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmasına rağmen, AIDAI ve ISSF gibi klinik aktivite skorları ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu bulgu, Celikbilek ve ark.'nın çalışmasında NLR'nin özellikle aktif hastalık döneminde anlamlı farklılık göstermesine karşın, ataksız dönemde sınırlı ayırt edicilik göstermesi ile uyumludur.

Nitekim bizim çalışmamızda da biyobelirteçlerin genel olarak hastalık aktivitesini yansıtma gücünün düşük olması, FMF'de inflamasyonun dönemsel ve heterojen doğasına işaret etmektedir. Öte yandan Celikbilek ve ark.'nın bulguları, nötrofil temelli parametrelerin akut inflamatuvar süreçlerde daha belirgin değişiklik gösterdiğini ortaya koyarken, bizim çalışmamızda bu parametrelerin daha çok hastalık şiddeti ile ilişkili bulunması dikkat çekicidir. Bu durum, inflamasyonun akut aktivite ile kronik hastalık yükü arasında farklı biyolojik yansımaları olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca her iki çalışmada da klinik aktivite ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkinin sınırlı olması, AIDAI ve ISSF gibi çok bileşenli klinik skor sistemlerinin FMF'de hastalık aktivitesi ve şiddetini değerlendirmede daha güvenilir ve bütüncül bir yaklaşım sunduğunu desteklemektedir.

Özer ve ark. tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmada, Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış toplam 153 pediatrik FMF hastası ve 90 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş; ataksız dönemde subklinik inflamasyonu yansıtabilecek hematolojik parametrelerin (NLR, PLR, MPV ve RDW) etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada FMF hastalarında NLR (1.99), PLR, MPV ve RDW değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş; ayrıca CRP ile bu parametreler arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. ROC analizinde NLR için 1.65 cut-off değeri belirlenmiş ve bu parametrenin diğer hematolojik göstergelere kıyasla subklinik inflamasyonu yansıtmada en güçlü belirteç olduğu ifade edilmiştir (94). Bununla birlikte, hastalık şiddeti skorları ile bu biyobelirteçler arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hematolojik oranların (özellikle nötrofil/albumin, trombosit/albumin ve monosit/albumin oranları) hastalık aktivitesi skorları (AIDAI ve ISSF) ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu durum, Özer ve ark.'nın çalışmasında subklinik inflamasyon belirteçleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmaması ile dikkat çekici biçimde uyumludur. Her iki çalışmada da hematolojik parametrelerin inflamasyon varlığını yansıtabilmesine rağmen, bu parametrelerin klinik aktivite ve şiddeti temsil eden skor sistemleri ile paralel seyretmediği görülmektedir. Öte yandan Özer ve ark.'nın çalışmasında NLR'nin diğer hematolojik belirteçlere göre daha güçlü bir subklinik inflamasyon göstergesi olarak öne çıkması, nötrofil temelli parametrelerin FMF patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da nötrofil/albumin

oranının hastalık şiddeti için bağımsız bir belirleyici olarak bulunması, bu gözlemi kısmen doğrulamaktadır. Ancak bu parametrenin AIDAI ve ISSF ile korelasyon göstermemesi, inflamatuvar süreç ile klinik aktivite arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığını düşündürmektedir. Sonuç olarak, Özer ve ark.'nın bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, hematolojik belirteçlerin FMF'de subklinik inflamasyonu yansıtma potansiyeli bulunmakla birlikte, hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde klinik skor sistemlerinin daha güvenilir ve bütüncül bir yaklaşım sunduğu söylenebilir.

Pişkin ve ark. tarafından 2022 yılında gerçekleştirilen bu çok merkezli kesitsel çalışmada, toplam 239 pediatrik FMF hastasında son 12 aydaki atak sayısının hastalık aktivitesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalar yıllık atak sayısına göre üç gruba ayrılmış (0 atak, 1–4 atak, ≥4 atak) ve hasta/ebeveyn bildirimli sonuç ölçütleri (PedsQL, CDI ve FACES) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada atak sayısı arttıkça yaşam kalitesi skorlarının azaldığı, ağrı ve depresyon skorlarının arttığı gösterilmiş; ayrıca atak sayısı ile PedsQL arasında negatif (ρ=0.48), ağrı skoru ile pozitif (ρ=0.47) ve depresyon ile daha zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Buna karşın AIDAI bileşenleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması dikkat çekmiş ve araştırmacılar, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde atak sayısının pratik ve geçerli bir gösterge olabileceğini önermiştir (95). Bizim çalışmamızda ise hastalık aktivitesi AIDAI ve hastalık şiddeti ISSF skorları üzerinden değerlendirilmiş ve bu skorların hastalık aktivitesi ve şiddeti ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, Pişkin ve ark.'nın atak sayısının hastalık aktivitesini yansıttığı yönündeki bulguları ile uyumludur. Nitekim bizim verilerimizde de hastalık aktivitesi arttıkça AIDAI ve ISSF skorlarının paralel şekilde yükselmesi, atak sıklığının klinik aktivitenin önemli bir belirleyicisi olduğunu desteklemektedir. Öte yandan Pişkin ve ark.'nın çalışmasında AIDAI bileşenlerinin gruplar arasında anlamlı fark göstermemesi, bu skorun pratik kullanımındaki bazı sınırlılıklara işaret ederken, bizim çalışmamızda AIDAI skorunun hastalık şiddeti ile güçlü ilişki göstermesi ve regresyon analizinde belirleyici faktör olarak öne çıkması, AIDAI'nin uygun hasta popülasyonlarında etkin bir aktivite ölçütü olabileceğini düşündürmektedir. Bu farklılık, çalışmalar arasındaki metodolojik ayrımlardan kaynaklanabilir; zira Pişkin ve ark. çalışması hasta beyanına dayalı atak sayısını esas alırken, bizim çalışmamızda klinik ve biyobelirteç temelli çok parametreli

değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak, her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, FMF'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde atak sıklığı önemli bir gösterge olmakla birlikte, AIDAI ve ISSF gibi standardize klinik skor sistemlerinin hastalık yükünü daha kapsamlı ve çok boyutlu şekilde yansıttığı söylenebilir. Bu durum, klinik pratikte hastalık aktivitesinin tek bir parametre yerine çoklu değerlendirme araçları ile izlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, erken ve geç başlangıçlı FMF tanılı hastalarda hastalık aktivitesi, hastalık şiddeti ve albumin temelli yeni inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmanın en dikkat çekici sonuçlarından biri, geç başlangıçlı FMF grubunda hastalık aktivitesi ve hastalık şiddetinin daha belirgin olmasıdır. Bu bulgu, FMF'nin yalnızca erken yaşta başlayan klasik klinik fenotipiyle sınırlı değerlendirilmemesi gerektiğini; ileri yaşta başlayan hastalarda da aktif ve daha şiddetli bir hastalık seyri görülebileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle geç başlangıçlı FMF olgularının "daha hafif seyirli" kabul edilerek izlem yoğunluğunun azaltılması uygun olmayabilir. Aksine, bu hasta grubunda aktivite ve şiddet skorlarının düzenli değerlendirilmesi, tedavi yanıtının yakından izlenmesi ve komplikasyon riskinin erken dönemde belirlenmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda AIDAI ve ISSF skorlarının hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti ile güçlü ilişki göstermesi, bu iki skorlama sisteminin FMF izleminde klinik açıdan değerli olduğunu desteklemektedir. AIDAI'nin aktif hastalık durumunu yansıtması, ISSF'nin ise hastalık şiddeti arttıkça belirgin şekilde yükselmesi, bu skorların FMF'de hastalık yükünü değerlendirmede tamamlayıcı araçlar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle FMF hastalarının değerlendirilmesinde yalnızca atak öyküsü veya rutin laboratuvar parametreleri ile yetinilmemeli; hastalık aktivitesi ve şiddeti, standardize edilmiş klinik skorlar aracılığıyla sistematik olarak izlenmelidir. Özellikle klinik pratikte AIDAI ve ISSF'nin birlikte kullanılması, hastalığın hem güncel aktivitesini hem de uzun dönemli şiddet fenotipini daha bütüncül biçimde değerlendirmeye katkı sağlayabilir.

Albumin temelli hematolojik oranlar açısından değerlendirildiğinde, trombosit/albumin, nötrofil/albumin ve monosit/albumin oranlarının AIDAI ve ISSF skorları ile genel olarak güçlü ve anlamlı korelasyon göstermemesi, bu biyobelirteçlerin hastalık aktivitesini tek başına yansıtmakta sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. FMF'de inflamasyonun dönemsel, ataklarla ilişkili ve hastalar arasında heterojen seyreden bir süreç olması, bu tür tekil veya basit oranların klinik aktiviteyi doğrudan temsil etmesini zorlaştırabilir. Bu nedenle bu biyobelirteçlerin AIDAI ve ISSF gibi klinik skorların yerine kullanılmasından ziyade, klinik

değerlendirmeye destekleyici yardımcı parametreler olarak ele alınması daha uygun görünmektedir.

Bununla birlikte, nötrofil/albumin oranının hastalık şiddeti ile bağımsız ilişki göstermesi çalışmanın önemli bulgularından biridir. Bu sonuç, nötrofil aracılı doğal immün yanıtın ve albumin düzeyindeki inflamasyonla ilişkili değişikliklerin, FMF'de özellikle daha ağır hastalık fenotipini yansıtma potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir. Nötrofil/albumin oranı, kolay hesaplanabilen, maliyeti düşük ve rutin laboratuvar verilerinden elde edilebilen bir parametre olması nedeniyle klinik izlemde destekleyici bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilebilir. Ancak bu parametrenin hastalık aktivitesinden çok hastalık şiddeti ile ilişkili görünmesi, kullanım alanının dikkatli tanımlanması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma FMF'de hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde klinik skor sistemlerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. AIDAI ve ISSF skorları, hastalığın klinik seyrini yansıtmada güvenilir araçlar olarak öne çıkarken, albumin temelli hematolojik oranların tek başına yeterli olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte nötrofil/albumin oranı, özellikle hastalık şiddetinin öngörülmesinde tamamlayıcı bir parametre olarak umut verici bulunmuştur. Gelecekte daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla bu biyobelirteçlerin FMF'de aktivite, şiddet, tedavi yanıtı ve uzun dönem komplikasyonlar ile ilişkisi daha net ortaya konmalıdır. Ayrıca klasik akut faz reaktanları, serum amiloid A, genetik mutasyon profili, AIDAI, ISSF ve yeni hematolojik oranların birlikte değerlendirildiği çok parametreli modeller geliştirilmesi, FMF hastalarının daha doğru risk sınıflamasına ve bireyselleştirilmiş izlem stratejilerine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Alghamdi M. Familial mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1707–13.
2. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial mediterranean fever: Recent Developments in pathogenesis and new recommendations for management. Front Immunol. 2017;8:253.
3. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, ve ark. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford). 2006;45(6):746–50.
4. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, ve ark. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. Int J Rheum Dis. 2018;21(4):880–4.
5. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1–11.
6. Shohat M, Halpern GJ. Familial mediterranean fever--a review. Genet Med. 2011;13(6):487–98.
7. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, ve ark. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1051–6.
8. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, ve ark. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis. 2014;73(12):2168–73.
9. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial mediterranean fever. Acta Medica (Hradec Kralove). 2014;57(3):97–104.
10. Ben-Chetrit E. Old paradigms and new concepts in familial Mediterranean fever (FMF): An update 2023. Rheumatology. 2024;63(2):309–18.
11. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Atas N, Sari A, ve ark. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage. Rheumatology. 2021;60(1):333–9.
12. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, ve ark. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75(4):644–51.
13. Island T. StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID. 2023.
14. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Annals of Internal Medicine. 1945;23(1):1–21.
15. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial mediterranean fever. AMA Archives of Internal Medicine. 1958;102(1):50–71.
16. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics. 2001;9(7):473–83.

17. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, ve ark. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. The Journal of Rheumatology. 1998;25(12):2445–9.
18. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. The American Journal of Medicine. 1967;43(2):227–53.
19. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer H, ve ark. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1β processing. Cell Death & Differentiation. 2007;14(8):1457–66.
20. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, ve ark. The B30. 2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1β production. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(26):9982–7.
21. Yu JW, Farias A, Hwang I, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Ribotoxic stress through p38 mitogen-activated protein kinase activates in vitro the human pyrin inflammasome. Journal of Biological Chemistry. 2013;288(16):11378–83.
22. Yu J, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahimi I, Taniguchi S, ve ark. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-κB, via ASC oligomerization. Cell Death & Differentiation. 2006;13(2):236–49.
23. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, ve ark. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. Nature. 2014;513(7517):237–41.
24. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, ve ark. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype—genetic and therapeutic implications. The American Journal of Human Genetics. 1999;65(1):88–97.
25. Medlej-Hashim M, Rawashdeh M, Chouery E, Mansour I, Delague V, Lefranc G, ve ark. Genetic screening of fourteen mutations in jordanian familial mediterranean fever patients. Human Mutation. 2000;15(4):384–.
26. Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI, Rius J, Maso M, Vives J, ve ark. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? American Journal of Medical Genetics Part A. 2004;124(1):67–73.
27. Onen F. Familial mediterranean fever. Rheumatology International. 2006;26(6):489–96.
28. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. The Lancet. 1998;351(9103):659–64.
29. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. Arthritis Care & Research. 2009;61(10):1447–53.
30. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial mediterranean fever: Different faces around the world. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(Suppl 121):18–22.
31. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, ve ark. Familial mediterranean fever in Japan. Medicine. 2012;91(6):337–43.

32. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda SI. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: Differences in genotype and clinical features between Japanese and mediterranean populations. Arthritis Research & Therapy. 2014;16(5):439.
33. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: A review on treatment and outcome. Pediatric Rheumatology. 2016;14(1):38.
34. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: Featuring a unique subset of the disease-a case control study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9(1):3.
35. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Topaloglu R, ve ark. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1–11.
36. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. Rheumatology. 1977;16(2):102–6.
37. Salai M, Langevitz P, Blankstein A, Zemmer D, Chechick A, Pras M, ve ark. Total hip replacement in familial mediterranean fever. Bulletin (Hospital for Joint Diseases (New York, NY)). 1993;53(1):25–8.
38. Langevitz P, Zemer D, Livneh A. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. 1994.
39. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: Familial mediterranean fever and next-of-kin. Nature Reviews Rheumatology. 2014;10(3):135–47.
40. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, ve ark. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. Arthritis & Rheumatism. 1997;40(10):1879–85.
41. Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Bienvenu J, ve ark. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome. Arthritis & Rheumatism. 2002;46(8):2181–8.
42. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, ve ark. Phenotype–genotype correlation in familial Mediterranean fever: Evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. European Journal of Human Genetics. 1999;7(3):287–92.
43. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, ve ark. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial mediterranean fever. Amyloid. 1999;6(1):1–6.
44. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, ve ark. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial mediterranean fever. The American Journal of Human Genetics. 2000;67(5):1136–43.
45. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: A comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68(2):246–8.

46. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. New England Journal of Medicine. 1986;314(16):1001–5.
47. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, ve ark. editors. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): A concomitant disease or a feature of FMF? Seminars in Arthritis and Rheumatism, Elsevier; .2001.
48. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schönlein-henoch syndrome in patients with familial mediterranean fever. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1982;25(1):42–7.
49. Akar S, Goktay Y, Akinci B, Tekis D, Biberoglu K, Birlik M, ve ark. A case of familial mediterranean fever and polyarteritis nodosa complicated by spontaneous perirenal and subcapsular hepatic hemorrhage requiring multiple arterial embolizations. Rheumatology International. 2005;25(1):60–4.
50. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçets disease in familial mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. Semin Arthritis Rheum. 2000;29(5):286–95.
51. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P, ve ark. MEFV mutations in Behçets disease. Hum Mutat. 2000;16(3):271–2.
52. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. J Pediatr. 2003;143(5):658–61.
53. Brick IB, Cajigas M. Benign paroxysmal peritonitis; surgical and histologic findings. N Engl J Med. 1951;244(21):786–90.
54. Ozer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial mediterranean fever in Turkey. A report of twenty cases. Am J Med. 1971;50(3):336–9.
55. Bakir F, Murtadha M. Periodic peritonitis. Report of 41 cases without amyloidosis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1975;69(1):111–7.
56. Siegal S. Familial paroxysmal polyserositis analysis of fifty cases. Am J Med. 1964;36:893–918.
57. Christodoulou GN, Madianos MG, Stefanis CN, Loukopoulos DL. Lithium prophylaxis in familial mediterranean fever. Am J Psychiatry. 1979;136(8):1082–3.
58. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. J Am Med Assoc. 1948;136(4):239–44.
59. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1972;287(25):1302.
60. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. Semin Arthritis Rheum. 1998;28(1):48–59.
61. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum. 2011;63(8):2226–37.
62. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: Is amniocentesis justified? Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(2):143–8.

63. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1996;39(7):1213–7.
64. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial mediterranean fever: Reappraisal after 15 years. Semin Arthritis Rheum. 1991;20(4):241–6.
65. Ozen S, Sağ E, Oton T, Gül A, Sieiro Santos C, Bayraktar D, ve ark. EULAR/PReS endorsed recommendations for the management of familial mediterranean fever (FMF): 2024 update. Ann Rheum Dis. 2025;84(6):899–909.
66. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gül A, Hashkes PJ, ve ark. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: A modified-Delphi consensus approach. Rheumatology (Oxford). 2021;60(8):3799–808.
67. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol. 2016;17(8):914–21.
68. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, ve ark. Anakinra for colchicine-resistant familial mediterranean fever: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):854–62.
69. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, ve ark. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. Mod Rheumatol. 2019;29(2):363–6.
70. Kharouf F, Tsemach-Toren T, Ben-Chetrit E. IL-1 inhibition in familial Mediterranean fever: clinical outcomes and expectations. Clin Exp Rheumatol. 2022;40(8):1567–74.
71. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, Dalbeth N, Barclay M. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. Rheumatology (Oxford). 2024;63(4):936–44.
72. Satiş H, Armağan B, Bodakçi E, Ataş N, Sari A, Yaşar Bilge N, ve ark. Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing. Turk J Med Sci. 2020;50(5):1337–43.
73. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4 Suppl 50):S49–51.
74. Ehlers L, Rolfes E, Lieber M, Müller D, Lainka E, Gohar F, ve ark. Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children. Pediatr Rheumatol Online J. 2023;21(1):108.
75. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 2011;117(14):3720–32.
76. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, ve ark. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119–31.
77. Dhimolea E. Canakinumab. MAbs. 2010;2(1):3–13.
78. Bodur H, Gül Yurdakul F, Duruöz MT, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, ve ark. Familial mediterranean fever: Health-related quality of life and associated variables in a national cohort. Arch Rheumatol. 2021;36(2):159–66.

79. Tore NG, Sari F, Saraç DC, Bayram S, Satış H, Karadeniz H, ve ark. Decreased exercise capacity, strength, physical activity level and quality of life in adult patients with familial mediterranean fever. Turk J Med Sci. 2021;51(4):1712–8.
80. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, ve ark. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1251–60.
81. Harpham C, Harpham QK, Barker AR. The effect of exercise training programs with aerobic components on C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and self-assessed disease activity in people with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2022;25(6):635–49.
82. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial mediterranean fever: A case series and a review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2011;41(2):265–71.
83. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, ve ark. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. Am J Hum Genet. 2000;67(5):1136–43.
84. Dizman EN, Kaya F, Kucuk E, Koru L, Aydin Z, Dursun HK, ve ark. Utilization of disease activity scores and acute phase reactants in predicting colchicine response assessed by FMF50: a retrospective cohort study in children with familial mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2025;44(9):3667–77.
85. Özdemir FMA, Gülez N, Makay B. Evaluation of the international severity score for FMF (ISSF) scores in Turkish children diagnosed with FMF: a single-center experience. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3219–25.
86. Kaban N, Harman H, Kantar M. Early versus late onset familial mediterranean fever: Similarities, discrepancies, and the value of neutrophil to lymphocyte ratio in detecting autoinflammation. J Clin Pract Res. 2024;46(1):24–31.
87. Tezcan ME, Acer Kasman S, Şen N, Osken S, Yılmaz-Oner S. Importance of hematological markers in familial mediterranean fever in terms of disease severity and amyloidosis. Rheumatol Int. 2023;43(7):1313–21.
88. Ocak T, Görünen A, Coşkun BN, Yağız B, Ozemri Sağ S, Ocakoğlu G, ve ark. Pan-Immune-Inflammation value could be a new marker to predict amyloidosis and disease severity in familial mediterranean fever. Diagnostics (Basel). 2024;14(6).
89. Klisic A, Ninic A, Kizilkaya B, Cure O, Krstić V, Mercantepe F. Comparative analysis of conventional and novel inflammatory biomarkers in familial mediterranean fever during attack-free periods. Adv Rheumatol. 2025;65(1):62.
90. Onder ENA, Ertan P. Fibrinogen-to-albumin ratio in familial mediterranean fever: Association with subclinical inflammation. Klin Padiatr. 2021;233(6):292–8.
91. Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, Silay S, Demiralp I, Calkan E, ve ark. Can mean platelet volume, Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, Platelet-to-Lymphocyte ratios be

favourable predictors for the differential diagnosis of appendicitis? J Pak Med Assoc. 2019;69(5):647–54.

92. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, ve ark. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. Inflammation. 2013;36(6):1357–62.
93. Celikbilek M, Dogan S, Akyol L, Borekci E, Zararsiz G, Kozan M, ve ark. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with familial mediterranean fever. J Clin Lab Anal. 2015;29(1):80–3.
94. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, ve ark. Simple markers for subclinical inflammation in patients with familial mediterranean fever. Med Sci Monit. 2015;21:298–303.
95. Piskin D, Arici ZS, Konukbay D, Romano M, Makay B, Ayaz N, ve ark. Number of episodes can be used as a disease activity measure in familial mediterranean fever. Front Pediatr. 2022;10:822473.