

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD
AD BAŞKANI: PROF. DR. İLKAY ŞİMŞEK**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM YAKINMALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ELİF BÖREKÇİ
İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MÜJDE SOYTÜRK

İZMİR 2010

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD
AD BAŞKANI: PROF. DR. İLKAY ŞİMŞEK**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM YAKINMALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ELİF BÖREKÇİ
İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MÜJDE SOYTÜRK

İZMİR 2010

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima iyi bir uzman olmaya teşvik eden, mesleğimin inceliklerini öğreten, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen İç Hastalıkları Kliniği A.B.D. Başkanı Sayın Prof. Dr. İlkey ŞİMŞEK'e, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Müjde SOYTÜRK'e, diğerk hocalarıma, uzmanlarıma, ayrıca servislerimizde görev yapan hemşirelerimize ve tüm personelimize teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	4
2.1.4 Genetik	4
2.1.5 Patogenez	6
2.1.6 Klinik	7
2.1.6.1 Ateş	8
2.1.6.2 Abdominal ataklar	8
2.1.6.3 Artiküler ataklar	8
2.1.6.4 Plevral ataklar	9
2.1.6.5 Perikardiyal ataklar	9
2.1.6.6 Kas ağrıları	9
2.1.6.7 Deri lezyonları	9
2.1.6.8 Akut skrotum	10
2.1.7 AAA seyrinde sıklığı artan diğer hastalıklar	10
2.1.8 Amiloidoz	11
2.1.9 Laboratuvar testleri	11

2.1.10 AAA tanı kriterleri	12
2.1.11 Ayırıcı tanı	13
2.1.12 AAA tedavisi	15
2.1.13 Takip	15
2.2. İrritabl barsak sendromu	16
2.2.1 Tanım	16
2.2.2 İBS serotonin ilişkisi	17
2.2.3 İBS inflamasyon ilişkisi	18
2.3 Dispepsi	19
2.3.1 Tanım	19
2.3.2 Fonksiyonel dispepsi	19
2.3.3 Dispepsi serotonin ilişkisi	21
2.5 Gastroözofageal Reflü	21
2.6 Konstipasyon	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Çalışma Grupları.....	24
3.2 Tanımlamalar	24
3.3 İstatistiksel analiz	27
4.BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	39
7.KAYNAKLAR.....	40

TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. MEFV gen mutasyonları

Tablo 2. Farklı populasyonlarda AAA hastalarında klinik bulguların görülme sıklığı

Tablo 3. Peritonit kliniği olan AAA hastalarında ayırıcı tanı

Tablo 4. AAA ataklarında ayırıcı tanı

Tablo 5. Fonksiyonel barsak hastalıkları sınıflaması

Tablo 6. İritabl barsak sendromu Roma III tanı kriterleri

Tablo 7. Dispeptik semptomlar ve tanımları

Tablo 8. Fonksiyonel dispepside semptomlar ve tanımları

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

Tablo 10. Hastalar ve kontrol grubunun ailede mide barsak kanseri öyküsü, psikiyatrik hastalık, batin içi ameliyat ve anemi öyküleri açısından karşılaştırması

Tablo 11. AAA'li hastaların geçirdikleri ameliyatların dağılımı

Tablo 12. Hastalar ve kontrol grubunda düzenli kullanılan ilaçların karşılaştırması

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda İBS semptomları

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu dispeptik yakınma sıklığı

Tablo 15. Gastroözofageal reflü ve disfaji karşılaştırması

Tablo 16. GİS kanama sıklığı

Tablo 17. Kabızlık, dışkılamada zorlanma, aşırı gaz, sık kusma ve ishal değerlendirmesi

Tablo 18. Dispeptik yakınmaları olanlarda İBS ve GÖRH sıklığı

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubu İBS sıklığı

Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu dispeptik yakınma sıklığı

Şekil 1. İBS patogenezinde inflamasyon hipotezi

KISALTMALAR

AAA:	Ailesel Akdeniz Ateşi
HSP:	Henoch Schonlein purpurası
PAN:	Poliarteritis nodosa
İBS:	İrritabl barsak sendromu
A-G:	Adenin-Guanin
T-C:	Timin-Sitozin
G-C:	Guanin- sitozin
IL-1β:	İnterlökin 1 beta
ASC :	Apoptozis-associated speck like protein containing
HLA B27:	İnsan lökosit antijeni B 27
PDS:	Postprandiyal distres sendromu
EPS:	Epigastrik ağrı sendromu
GÖRH:	Gastroözofageal reflü hastalığı
5-HT:	5-hidroksitriptamin
SSS:	Santral sinir sistemi
GİS:	Gastrointestinal sistem
IL:	İnterlökin
CRP:	C reaktif protein
SSRI :	Selektif serotonin geri alım inhibitörü
PPI:	Proton pompa inhibitörü
H²RB:	Histamin 2 reseptör blokeri

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ile birlikte bazı inflamatuvar hastalıkların ve fibromiyaljinin sıklığının arttığı ve plazma serotonin düzeylerinin düşük seyrettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, irritabl barsak sendromu (İBS) ve dispepsi patogeneğinde de serotonin metabolizma değişiklikleri rol alabilmekte ve İBS'na fibromyalji eşlik edebilmektedir. Kolşisinin ise antral gastrik biyopsilerde histopatolojik değişikliklere yol açabildiği ve intestinal motiliteyi uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte AAA hastalarında İBS, dispepsi ve ishal gibi gastrointestinal sistem (GİS) rahatsızlıklarının sıklığıyla ilgili net bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; AAA'li hastalarda İBS, dispepsi, kabızlık ve ishal gibi GİS hastalıklarının sıklığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Gelişigüzel örnekleme yolu ile seçilen 200 hastadan, telefon ile ulaşılabilen 149'u yüz yüze görüşme amacıyla hastaneye davet edilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen 3 hastaya ek olarak, GİS semptomlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı, diabetes mellitus, hipotiroidi, kolon kanseri gibi hastalıkları, gastrointestinal traktus bütünlüğünü bozan operasyon öyküsü olan toplam 27 kişi çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak araştırmaya, 122 AAA hastası (Yaş: 40,18±11,85; E/K: 63/59) ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 122 gönüllü sağlıklı kontrol (Yaş: 37,46±13,34; E/K: 50/72) dahil edilmiştir. Verilerin toplanmasında Roma III kriterleri temel alınarak hazırlanmış, 31 sorudan oluşan anket formu kullanılmıştır.

Bulgular: İBS ve dispepsi sıklıkları sırasıyla hasta grubunda %18 ve %37,7, kontrol grubunda %10,7 ve %35,2 bulunmuş, aralarında istatistiksel fark görülmemiştir. Gastroözofageal reflü (%13,1'e %16,4) sıklığı açısından da 2 grup arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak hasta grubunda PPI/H₂RB kullanımı (%23,8'e %11,5) belirgin oranda fazla bulunmuştur (p: 0,012). Barsak alışkanlıkları değerlendirildiğinde ise konstipasyonun kontrol grubunda (%7,4'e %15,6, p: 0,045), diyarenin ise hasta grubunda (%12,3'e %0, p: 0,001) anlamlı derecede sık olduğu görülmüştür.

Tartışma: AAA hastalarında İBS, dispepsi ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) sıklıkları kontrol grubu ve literatürde bildirilen oranlara benzerdir. AAA hastalarının PPI ve H₂RB kullanımının kontrollerden daha fazla olması, bu hastalarda dispepsi ve GÖRH sıklığının saptanandan daha yüksek oranda olabileceğini

düşündürmektedir. AAA hastalarında saptanan GIS rahatsızlıklarının sağlıklı kontrollere göre artıp artmadığının belirlenmesi için çok daha geniş olgu serilerine gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: AAA, İBS, dispepsi, prevalans, kontrol

ABSTRACT

Objectives: It's shown that the frequencies of some inflammatory disease and fibromiyalgia are increased and the plasma serotonin levels are low in Familial Mediterreanean Fever. Like this, irritabl bowel disease may be associated with fibromiyalgia and serotonin metabolism changes play a role in the pathogenes of İBD and dyspepsia. Also it's shown that histological changes seen in gastric antral biopsies following colchicine therapy and colchicine stimulates intestinal motility. Newertheless, the data about the frequency of gastrointestinal disease like İBS, dyspepsia and diarrhea is not available. The aim of this study is to determine the prevalance of gastrointestinal system diseases like IBS, dyspepsia, constipation and diarrhea in FMF patients

Materials: 200 FMF patients were selected by random sampling and 149 patients reached by phone has been invited to the hospital in order to talk face to face. 27 of them refusing the investigation, using drugs, haveing a surgery and diseases affecting gastrointestinal symtomes were excluded. Finally 122 FMF patients (Age: 40,18±11,85; M/F: 63/59) and 122 healty control (Age: 37,46±13,34; M/F: 50/72) who were similar in age and sex included to the study. 31 item-Questionnaire that includes Roma III criteria was used in order to collect datas.

Results: The prevalance of İBS and dyspepsia were found %18 and %37,7 in FMF patients, %10,7 and %35,2 in controls. There was no statistical difference between groups. Also, there was no difference in term of gastroesophageal reflux disease (%13,4 vs %16,4). But, the use of PPI /H₂RB in the patient group (%23,8 vs. %11,5) were significantly higher than controls (p: 0,012) When bowel habits were eveluated, the prevalance of constipation (%7,4 vs %15,6, p: 0,045) in control group and the prevalance of diarrhea (%12,3 vs %0, p: 0,001) in FMF group were higher statistically.

Discussion: The prevalance of İBD, dyspepsia and gastresophageal reflux disease in FMF patients were similar to control group's and normal population's. Because of the use of PPI/H₂RB were higher in patients, it was suggest that the prevalance of dyspepsia and GERD in FMF patients may be higher than expected. To determine whether the prevalance of digestive system diseases in FMF patients are higher than healty controls, larger case series are needed.

Key words: FMF, IBD, dyspepsia, prevalance, control

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); ateş ve seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, tekrarlayan ataklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). En sık bulgusu karın ağrısıdır. Günümüzde AAA'nin en etkili tedavisi ömür boyu kullanılan kolşisin ile yapılmaktadır. Kolşisinin en sık görülen yan etkileri ishal ve bulantıdır (3). Hem hastalığın kendi hem de tedavide kullanılan ilaca bağlı sindirim sistemi yakınmaları olmakla birlikte bu hastalarda sindirim sistemi rahatsızlıklarının sıklığı hakkında yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Hastalıktan MEFV genindeki mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu gen inflamasyonun yavaşlatılması ve sonlandırılmasından sorumlu bir proteini kodlar (4). MEFV geni mutasyonu sonucunda bu inhibisyonun oluşmadığı ve inflamasyonun arttığı düşünülmektedir (4). Hatta bazı yayınlarda diğer inflamatuvar hastalıkların AAA ile sık olarak birlikte görülebileceği bildirilmiştir (5,6). Özellikle poliarteritis nodosa, mikroskopik polianjitis, Henoch- Schonlein purpurası ve Behçet Hastalığı AAA ile ilişkisi olgu serilerinde kesin olarak gösterilmiş inflamatuvar hastalıklardır (4,7). Yine literatürde Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile AAA birlikteliğine dair yayınlar olmakla birlikte net veri bulunmamaktadır (7). Son zamanlarda irritabl barsak sendromu (İBS)'nin de inflamatuvar bir hastalık olabileceği yönünde bilgiler artmaktadır (8). Bu da "AAA'nde İBS'nun da sıklığında artış var mıdır?" sorusunu akla getirmektedir, ancak bunu kanıtlayabilecek düzeyde bilgi bulunmamaktadır.

İBS ile yakın ilişkisi olan hastalıklardan biri fibromiyalji sendromudur ve AAA'ne de fibromiyaljinin büyük oranda eşlik ettiği bilinmektedir. Ayrıca AAA kronik bir hastalıktır. Kronik hastalıklar uzun süreli hastalıklardır ve zaman içinde hastalarda çeşitli fonksiyonların kaybolmasına neden olurlar (9). Hem yaşam kalitesini düşürerek, hem de doğrudan biyolojik etkiyle depresyon ve anksiyete gibi birçok psikiyatrik bozukluğa da yol açarlar (10-12). Bu nedenle kronik hastalıkların seyri sırasında özellikle İBS ve dispepsi gibi gastrointestinal sistem fonksiyonel hastalıklarının daha sık görüldüğü bilinmektedir (13, 14). Ancak literatürde AAA'nde bu rahatsızlıkların sıklığını gösteren veri bulunmamaktadır. AAA'li hastalarda sindirim sistemi yakınmalarının daha sık görülebileceği beklentisinin tek sebebi kronik hastalık olmasından ileri gelmemektedir. Ayrıca, literatürde AAA hastalarında plazma serotonin

düzeinin düşük seyrettiği yönünde çalışmalar mevcuttur (15, 16). İBS ve benzer şekilde dispepsi patogenezinde psikososyal etkenler yanı sıra serotoninerjik işlevlerde düzensizlik de yer almaktadır. Konstipasyonun baskın olduğu İBS hastalarında plazma serotonin düzeyleri düşük, diarenin baskın olduğu İBS hastalarında ise plazma serotonin düzeyleri yüksek bulunmuştur (17). Bu verilere dayanarak AAA hastalarında konstipasyon baskın İBS'nun daha sık görülebileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak; AAA ile birlikte diğer inflamatuvar hastalıkların görülme sıklığının arttığı ve İBS'nun da düşük dereceli bir inflamatuvar hastalık olduğu yönündeki verilere ek olarak, İBS ve dispepsi gibi bazı gastrointestinal sistem hastalıklarının patogenezinde önemli bir yeri olan serotonin adlı mediatörün AAA hastalarında düşük düzeyde olduğunun saptanması, İBS ile yakın ilişkisi olan fibromiyalji sendromunun AAA'ne de sıklıkla eşlik etmesi göz önüne alınırsa AAA hastalarında sindirim sistemi yakınmaları sıklığının artmış olabileceği düşünülmüş ve bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; AAA'li hastalarda İBS, dispepsi, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal hastalıkların sıklığını belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1 Tanım

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) genellikle Akdeniz çevresi ülke popülasyonlarını etkileyen; Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudiler’de sık görülen, ama nadir de olsa diğer etnik grupları da etkileyen, otozomal resesif geçişli kronik inflamatuvar bir hastalıktır (18, 19). Tekrarlayan ve 12-96 saat içinde kendini sınırlayan ateş, karın, eklem, göğüs ağrısı atakları ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Bu bulgular seröz membranlar ve sinovyumun inflamasyonuna bağlı steril bir peritonit, plörit, monoartiküler ya da oligoartiküler artrit nedeniyledir (20). Bu hastalığa literatürde benign paroksizmal peritonit, periyodik peritonit, tekrarlayıcı poliserozit, tekrarlayıcı herediter poliserozit, Ermeni hastalığı ve periyodik hastalık gibi değişik adlar da verilmiştir. (21).

2.1.2 Tarihçe

İlk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuğun bildirilmesi ile hastalığın tanımlandığı kabul edilmektedir. Ardından Siegel tarafından 1945 yılında, birden fazla olgu klinik açıdan tartışılmış ve hastalık “Benign Paroksizmal Peritonit” olarak tanımlanmıştır. Mamau ve Kattan tarafından 1951’de genetik geçişi ve amiloidozla ilişkisi gösterilmiştir (22). Daha sonra Sohar ve Heller’in çalışmaları hastalığın pek çok klinik detayını ortaya çıkarmıştır (23-25) ve hastalık Ailesel Akdeniz ateşi” olarak adlandırılmıştır. Bu isim altında hastalığın ilk kez otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu öne sürülmüştür (26, 27). Kolsisin, 1972 yılında Goldfinger’in ve aynı dönemlerde Türkiye’den Özkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile AAA hastalarında tedavi seçeneği olarak yerini almıştır (28, 29). 1997 yılında International AAA konsorsiyumu ve Fransız konsorsiyumu adlı birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan MEFV genini tanımlamıştır. Artık AAA; “MEFV genindeki mutasyonlar sonucu organizmanın enflamasyona verdiği yanıtın bozulması” olarak tanımlanmıştır (30).

2.1.3 Epidemiyoloji

Otoinflamatuvar hastalıklar, periyodik ateş ve inflamasyon atakları ile giden kalıtsal hastalıklardır. AAA kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklar arasında en sık görülenidir. AAA, Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplarda sık görülür. Bununla birlikte Japonya, İtalya, Yunanistan, İspanya, Almanya, Polonya, Avustralya ve Brezilya dan da hastalar bildirilmiştir. Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudilerde prevalansı 1/256 ile 1/500'dür (48). Türk populasyonunda ise 1/1000'dir. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı büyük bir çalışmada AAA vakalarının %70'nin İç Anadolu, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu kökenli olduğu saptanmıştır (47). Taşıyıcı sıklığı, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/5 ile 1/10, Askenazi Yahudilerinde 1/5, Ermenilerde ise 1/7' dir (48). 2000 yılında Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada Türklerde taşıyıcı sıklığı 1/5 olarak tespit edilmiştir (31, 47). Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık olduğu belirtilse de Türk AAA çalışma grubu tarafından her iki cinste de benzer oranlarda gösterilmiştir (E/K:1,2/1) (47). Yine Türkiye'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur (32).

2.1.4 Genetik

AAA'den sorumlu genin (MEFV) 16. kromozomun p kolunda olduğu 1992 yılında Pras ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (34). 1997 yılında ise Uluslararası AAA konsorsiyumu ve Fransız AAA konsorsiyumu genin tam lokalizasyonunu 16p13.3 olarak bulmuş ve yapılan çalışmalarla gen klonlanmıştır (30, 35). MEFV geni granülosit, monosit, dendritik hücre ve fibroblastlarda sentezlendiği gösterilen 781 aminoasitlik bir proteini kodlamakta ve 10 ekzon içermektedir (36). Bu proteine Fransız grubu 'Marenostrin (Akdeniz)' diğer grup ise 'Pyrin(Ateş)' adını vermiştir. Bu protein inflamasyonun yavaşlatılması ve sonlandırılması ile ilişkilidir (4). MEFV geni mutasyonu sonucunda bu inhibisyonun oluşmadığı ve inflamasyonun arttığı düşünülmektedir (4).

1997 yılından sonra hastalığa yol açan AAA genindeki mutasyonlar tanımlanmaya başlamıştır. MEFV geni üzerinde 140 mutasyon tanımlanmıştır. Bir anlamsız mutasyon (nonsense), üç delesyon ve iki insersiyon dışında tüm mutasyonlar yanlış anlamlı (missense) mutasyonlardır ve çoğu Ekzon 10 da kümelenmişlerdir.

Fransız AAA konsorsiyumu 10. ekzondaki 4 missense mutasyonun (M694V, M680I, V726A ve M694I) hasta grubunun %85'ini oluşturduğunu bildirmişlerdir (35, 37). Bunlardan M694V mutasyonunda 2080. nükleotidde, A-G transizyonu sonrası, methioninin yerini valin, V726A mutasyonunda 2177. nükleotidde T-C transizyonu sonrası valinin yerini alanin, M6870I mutasyonunda 2040. nükleotidde G-C transversizyonu sonrası methioninin yerini isoleüsin almaktadır. İki mutasyonun ise delesyon mutasyonu olduğu saptanmıştır ki, bunlar I692del ve M694del mutasyonlarıdır (38)

MEFV gen mutasyonları (Touitou I. Eur J Hum Genet 2001)					
<u>Ekzon 1</u>	<u>Ekzon 2</u>	<u>Ekzon 3</u>	<u>Ekzon 5</u>	<u>Ekzon 9</u>	<u>Ekzon 10</u>
R42W	E148Q	P369S	F479L	I591T	R653H
	E167D	R408Q			S675N
	E230K				M680I (G/C)
	T267I				M680I (G/A)
	E148V				M680L
	L110P				T681I Y688X
					I692del V704I
					K695R G678E
					M694del
					E656A
					M694V
					M694I
					V726A
					A744S
					R761H

Tablo 1. MEFV gen mutasyonları

AAA lı hastalarda mutasyon genellikle homozigot veya bileşik heterozigot (2 allelde 2 farklı mutasyon) olarak görülür (39). Bazı AAA'li hastalarda aynı kromozom üzerinde farklı 2 mutasyon varlığı bildirilmiştir (40). V726A, E148Q mutasyon birlikteliği bazı Yahudi, Arap ve Dürzi'lerde saptanmıştır (41).

Yapılan genetik çalışmalar sonucunda, hastalıktaki fenotipik çeşitliliğin bazı genetik mutasyonlarla ilgili olabileceği düşünülmüştür (35,42). M694V mutasyonu taşıyan kromozomlar üzerinde yapılan haplotip analizleri bu mutasyonun bazı ırklarda 2000 yıldan uzun zamandır bulunduğunu göstermiştir (38). Amiloidozu bulunan hastalarda en fazla bulunan mutasyonun M694V homozigotluğu olması bu mutasyonun

amiloidoz gelişimine yatkınlıktan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (42). Bunun aksine V726A mutasyonunun sık görüldüğü bazı etnik gruplarda amiloidozun daha az görülmesi nedeniyle bu mutasyonun amiloidozdan koruyucu olduğu öne sürülmüştür (42). Ancak yapılan çalışmalarda aynı genotipte, aynı aileden olan bireylerin birinde amiloidoz gelişirken birinde gelişmeyebileceği ortaya koyulmuştur.

Bu bilgiler ışığında mutasyonların amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yeterli olmayacağı, bilinmeyen çevresel etmenler veya etnik kökene bağlı genetik değişimlerin de hastalığın prognozunda etkili olduğu, M694V homozigotluğu olsun veya olmasın tüm AAA hastalarının risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır (43).

2.1.5 Patogenezi

AAA'den sorumlu genin tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. MEFV geni ürünü olan pyrin proteininin 92 aminoasitlik N-terminal parçasının, normal pyrin fonksiyonunda ve AAA ataklarında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Pyrin sadece myeloid/monositik hücrelerde saptanmıştır, hücre iskeletindeki aktin ve mikrotübüller üzerine lokalizedir ve nötrofil aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan bir düzenleyicidir. MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak pyrin molekülünde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşmaktadır. Mutasyonların çoğu iki aminoasitin yer değiştirdiği nokta mutasyonlardır. Pirin dört farklı domain içerir (PYD, B30.2, B-Box ve coiled coin). En sık mutasyonlar B30.2 domainindedir.

Günümüzde AAA patogenezi bilinen moleküler mekanizma mutant pirinin proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşmasını baskıladığı yönündedir. Pirin mutant farelerde, pirinin kaspaz-1'in proteolitik aktivasyonunu inhibe ederek pro-interlökin 1 β (IL-1 β)'nin aktif forma dönüşümünü engellediği ileri sürülmüştür. Bu mekanizmada pirin ASC (Apoptosis-associated speck like protein containing) proteinine bağlanmak için kaspaz-1 ile yarışır (44). ASC nötrofil inflamasyonu ve apoptozisi ile ilişkilidir ve kaspaz aktive edici bir moleküldür. Araştırmalar inflamasyonun olduğu dokularda nötrofillerdeki ASC ekspresyonunun arttığını göstermektedir. ASC inflamazom (sitokinleri aktif forma dönüştüren enzimatik sistemler) olarak adlandırılan kompleksi bir araya getirir. Bu makromoleküler kompleks proinflamatuvar sitokinlerin varlığında pro-kaspaz-1'i (ICE, IL-1 β converting enzyme) aktive eder. Kaspaz-1 pro-IL-1 β 'nin

bir bölümünü yıkarak ateş ve inflamasyon aracısı olan aktif forma dönüştürür. Pirin bu metabolik yolda antiinflamatuvar sitokinlerin uyarımı ile ASC'ye bağlanır ve prokaspaz-1'in aktif hale geçmesini ve IL-1 β salınımını engeller. Mutant pirin ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyemez (44).

Pirin proteinin etkilerinin yanı sıra etyopatogenez ile ilgili başka hipotezler de bulunmaktadır. Bunlar arasında, C5a inhibitör protein eksikliğine bağlı olarak C5a'nın nötrofiller üzerindeki güçlü kemotaktik etkisinin baskılanamaması, yağ metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak oksidan maddelerin üretilmesi ve bunların da hücre membran harabiyetine yol açarak AAA ataklarına neden olabildiği, katekolamin metabolizmasında olası bir bozukluk, fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz-A2 enziminin inhibisyonunda rol oynayan lipokortinin yetersizliği yer almaktadır (45)

AAA'dan sorumlu MEFV gen mutasyonlarının var olan inflamasyonu arttırdığı ve romatoid artrit ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık seyrini ciddi olarak etkilediği gösterilmiştir (7, 31).

2.1.6 Klinik

AAA, tekrarlayan ateşli ataklarla karakterize, ileri aşamalarda amiloidoza bağlı böbrek yetmezliğinin gelişebildiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AAA hastalarında, semptomların başlangıç yaşı farklılıklar göstermekle birlikte olguların %60'ında 10 yaşından önce, %80-90'ında ise 20 yaşından önce klinik bulgular ortaya çıkar (46). Atakların 40 yaşından sonra başlaması nadirdir.

Hastalığın temel bulgusu, periton, plevra, sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ateş ve serozit bulgularıdır. Deri, perikart ve tunika vajinalis tutulumu daha nadirdir (47, 48). Bu grup Fenotip I olarak bilinir ve atak epizotları arasındaki sürelerin düzensiz oluşu tipiktir. Atakların sıklığı, genellikle haftada bir ile 3-4 ayda bir arasında olmakla birlikte, ataklar 1-2 yılda bir de gelişebilir (33). Hep aynı klinik bulgu ile atak geçirilebilir iken, bazı ataklarda farklı klinik bulgular da ön plana çıkabilir. AAA atakları ani başlar ve 6-96 saat arasında devam edip kendiliğinden geriler (48). Stres, mensturasyon, gebelik, zorlu egzersiz gibi faktörler atakları tetikleyebilir. Ataklar arası dönem asemptomatiktir ve bu dönemde hastaların genel durumu sıklıkla normaldir. Çocuklarda bazen yorgunluk ve baş ağrısı görülebilir. Tekrarlayan oral aftlar ve yorgunluk hissi gibi nadir semptomlar atak dışı dönemlerde

de oluşabilir. Fenotip II olarak bilinen grup ise esas olarak kendini AA tipi amiloidoza bağlı nefropati ile gösterir.

2.1.6.1 Ateş

Hastalığın en sık görülen bulgusudur. Hastaların % 2'sinde tek klinik bulgu ateştir. Hastaların büyük çoğunluğunda ateş atak sırasında 38,5 ile 40 dereceye kadar çıkar. Kolşisin tedavisi alan hastalarda atak sırasında ateş görülmeyebilir (49).

2.1.6.2 Abdominal Ataklar

Hastaların yaklaşık %90'ında görülen ve tanı koydurucu atak bulgusu tekrarlayan karın ağrısıdır. Ağrı başlangıçta belirli bir bölgeye lokalize olsa bile kısa sürede tüm batını etkiler. Karın muayenede hassas olup, irritasyon bulguları eşlik eder. 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Atak sırasında genellikle kabızlık görülürken, atak bitimine yakın hastaların yaklaşık %30'unda ishal görülebilir. Ataklar, altı saatten kısa, 5 günden uzun sürüyor ise akla karın ağrısı yapabilecek diğer nedenler de getirilmelidir. AAA'nin karın ağrısı sıklıkla akut apandisit ile karışır. Türk AAA çalışma grubunun yapmış olduğu çalışmada AAA hastalarının %19'una apandektomi yapıldığı gösterilmiştir (47). Elektif apandektomi, acil operasyon gereksinimini ve yanlış tanı riskini önleyebilmesine rağmen bazı klinisyenler tarafından önerilmez (46, 48). Elektif apandektomi yapılmış olması, akut peritonite yol açabilecek diğer sebepleri dışlatmaz, ayrıca operasyon sonrasında peritoneal adezyon, fibrotik bant gelişimine ve mekanik ileusa neden olabileceği gibi ovaryumları da içine alan fibröz yapışıklıklara yol açarsa bayanlarda infertiliteye de neden olabilir (48).

2.1.6.3 Artiküler Ataklar

Artiküler ataklar AAA' de en yaygın olan ikinci semptomdur. Olguların %50-70'inde vardır. Bazı olgularda tek bulgu olabilir. Hastaların üçte birinde ise ilk bulgu artrit olabilir (50). Olguların %75'inde alt ekstremitede ve monoartit seklindedir. Genellikle diz ve ayak bileğini, daha az sıklıkta omuz dirsek ve el bileği gibi bölgeleri tutar ve 24-48 saat içerisinde kaybolur. Oldukça ağrılıdır, eklem hareketlerini kısıtlayabilir, kızarıklık ve ısı artışı gözlenebilir. Ataklar hafif travmalardan ve yoğun efor sarf edilen yürüyüşlerden sonra ortaya çıkabilir. Sinoviyal sıvı steril ve nötrofilden zengindir (24) . Eklem sıvısındaki lökosit sayısı 100.000'i geçebilir. Bu nedenle

özellikle ilk atakta septik artrit ve osteomyelit ekarte edilmelidir (51). Çoğunlukla kronikleşmeden ve sekel bırakmadan iyileşir. Yetişkinlerin %5'inde ise diz ve kalça eklemi ilgilendiren uzamış ve kalıcı eklem hasarına yol açabilen artrit atakları olabilir (52, 53). Özellikle kalça eklemi artriti eklem replasmanı gerektirebilir. Kalça eklem artritinin daha ağır seyretmesinin, femur başı arteriyel kan akımının sinovyal sıvı basısı nedeniyle azalması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Kronik artritli AAA hastalarının bazıları spondilartritin tanı kriterini karşılamaktadır ve bu kolsisin tedavisinde gecikmeye yol açabilir. Ancak AAA da HLA B27 negatiftir (54). Kusku duyulan hastalarda genetik mutasyon incelemesi tanıda yardımcı olacaktır.

2.1.6.4 Plevral Ataklar

AAA'da, plöreziye bağlı oluşan göğüs ağrısı sıklığı % 25-80 olarak bildirilmektedir.

Ağrı genellikle tek taraflıdır ve solunumu güçleştirir. (55). Hastaların %5'inde AAA'nın ilk semptomudur. Atak esnasında plevral sıvı gelişebilir ve atak bitimi ile hızlı bir şekilde rezorbe olur.

2.1.6.5 Perikardial Ataklar

AAA hastalarında görülme sıklığı % 0,5-1 oranındadır. Çok seyrek olan vaka bildirimlerinde tekrarlayan perikardit atakları AAA'nın tek semptomu olabilir. Nadiren uzamış perikardit atakları perikardiyal tamponad ve restriktif perikardit gelişimine neden olabilir (33).

2.1.6.6 Kas Ağrıları

Kas ağrısı, genellikle bilateral baldır ve kalçalarda gelişen, AAA'de %30-40 sıklıkla görülebilen bir bulgudur. Uzun süren febril myalji, dayanılmaz kas ağrısı ve duyarlılığı ile prezente olur. Tedavi edilmez ise 6 hafta devam edebilir. Semptomların düzelmesi için yüksek doz prednisolona ihtiyaç olabilir (48).

2.1.6.7 Deri Lezyonları

Erizipel benzeri eritem (EBE) hastalığın deri bulgusudur. Yetişkinlerde diz ve ayakların üzerinde ya da dirseklerde daha sık gözlenir (24). Yaklaşık 10 cm. çapında

ödemli, ağrılı kızarıklık şeklinde olup sıklıkla 24-48 saat içinde kendiliğinden geçer. Uzun süren yolculuklar sonrası görülmesi tipiktir. Histolojik incelemelerde bu lezyonlarda vaskülitin eşlik etmediği bir ödem görülmüştür (56).

2.1.6.8 Akut Skrotum

Tunica vaginalis testisin inflamasyonudur. Testis torsiyonuna benzer. Tek taraflı, ağrı ve ateşin eşlik ettiği eritematöz skrotal ataklar şeklinde kendini gösterir

Tablo 2: Farklı populasyonlarda AAA hastalarında klinik bulguların görülme sıklığı (48).

Klinik	Türk (%)	Yahudi (%)	Arap (%)	Ermeni (%)
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	43	77	37	37
Plörit	31	40	43	87
Erizipel benzeri eritem	21	46	3	8

2.1.7 AAA Seyrinde Sıklığı Artmış Diğer Hastalıklar

AAA hastalarında vaskülit, normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Hastaların % 2,7 ile 11'inde Henoch-Schonlein purpura (HSP) bildirilmiştir (24, 47). Ayrıca erken yaş polyarteritis nodosa (PAN) hastalarında, geç başlangıçlılara göre daha sıklıkla AAA görülmektedir (47). AAA ve PAN atakları sırasında abdominal ağrı ve ateşin görülmesinin yanı sıra Ailevi Akdeniz Ateşi hastasında PAN'dan şüphelenilmesi gereken bulgular; erizipel benzeri deri reaksiyonları, miyalji, hipertansiyon, kilo kaybı, nefrit ve perirenal hematomdur (96). AAA hastalarında çok nadir olarak mikroskobik hematüri ve çeşitli tiplerde glomerülo nefrit varlığı da bildirilmiştir (47).

AAA ile sık görülen bir diğer hastalık Behçet Hastalığıdır. AAA ile epidemiyolojik benzerlikler gösteren Behçet hastalığında, bazı AAA mutasyonlarının (M694V, V726A, E148Q) sağlıklı kontrollere göre sık görülmesinden dolayı, AAA hastalarında söz konusu mutasyonların Behçet hastalığı için ek yatkınlığa yol açabileceği bildirilmiştir (97-100).

Epidemiyolojik çalışmalar AAA tanısı olan non- Ashkenazi Yahudilerde inflamatuvar barsak hastalıklarının (IBH) yüksek sıklıkta birlikte görülebileceğini belirtir ve sunulan birçok yazıda Crohn hastalığı ile birliktelik vurgulanmıştır (4).

Ayrıca, AAA'dan sorumlu MEFV gen mutasyonlarının var olan inflamasyonu arttırdığı ve multipl skleroz, romatoid artrit ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık seyrini ciddi olarak etkilediği gösterilmiştir (7).

2.1.8 Amiloidoz

AAA nin en korkulan komplikasyonu amiloidozdur. Tedavi edilmeyen AAA hastalarında sekonder tip amiloid A (AA) oluşur. Genellikle ağır bir proteinüri ile seyreder. Nefrotik sendrom ve sonuçta kronik böbrek yetmezliğine (KBY) yol açar. Sürrenal, GIS, karaciğer ve dalak diğer sık etkilenen organlardır. Amiloidozun prevalansı çeşitli etnik gruplarda farklılıklar gösterir (101). Türk populasyonunda sıklıkla yüksek oranda gösterilmiştir (%12,9). Amiloidozda kesin tanı biopsi ile konur (47).

2.1.9 Laboratuvar Testleri

AAA tanısında klinik esastır, ancak laboratuvar ve şüpheli vakalarda MEFV gen mutasyonu tanı aşamasında önem kazanmaktadır. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızındaki artış ve akut faz yanıtındaki artıştır (CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3,C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda serum amiloid A'nın (SAA) subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (59). Periton ve plevral sıvı ise protein, fibrin, lökosit zengin steril eksuda özelliğindedir.

Akut atak sırasında IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör gibi inflamasyon mediatörlerinin salınımı artarken, interferon aktivitesinin azaldığı ayrıca serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır. AAA hastalarında çözülmüş interlökin-2 reseptör düzeyi, atak periyodunda iki atak arasındaki periyoda göre daha yüksektir. Ayrıca iki atak arası periyotta interlökin-10 (IL-10) düşer. Azalmış IL-10 seviyesi iki atak arasındaki periyotta daimi bir subklinik immün aktivasyona yatkınlık meydana getirebilir (61). Proinflamasyon sitokinleri olan IL-17 ve IL-18 düzeyleride AAA atakları sırasında artmaktadır(62).

Bütün bu bulgulara rağmen AAA için spesifik bir laboratuvar testi henüz mevcut değildir. Günümüzde AAA tanısı için moleküler genetik testler giderek önem kazanmaktadır.

2.1.10 Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri

AAA, klinik tanı kriterlerine ve moleküler yöntemlere bakılarak tedaviye başlanan bir genetik hastalıktır. AAA tanısında en sık **Tell-Hashomer kriterleri** kullanılmaktadır. **Majör** ve **minör** kriterler olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır:

Tell-Hashomer majör AAA kriterleri;

- 1- Peritonit, sinovit veya plörit ile beraber tekrarlayan febril ataklar
- 2- Predispoze hastalık olmadan amiloidoz tip AA
- 3- Kolsisin tedavisine iyi cevap

Tell-Hashomer minör AAA kriterleri;

- 1- Tekrarlayan ateş atakları
- 2- Erizipel şeklinde eritem
- 3- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Hastada 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin mevcut olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve 1 minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı koyulur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir. Hastaların bir kısmının kolşisine zayıf yanıt vermesi, AAA tanısını ekarte etmez sadece AAA tanısını destekleyen bir test olabilir. Bununla birlikte tek başına kolşisine yanıt da major bir kriter sayılamaz. Çünkü gut veya Behçet gibi hastalıklar da tedaviden fayda görürler. Bu nedenle Livneh ve arkadaşları, kolşisinin minör bir bulgu olarak yer aldığı daha kapsamlı bir tanı kriteri seti oluşturmuşlardır (64).

Livneh ve ark.'nın önerdiği AAA tanı kriterleri majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden meydana gelmektedir. Bu kriterlerin >%95 duyarlılık ve >%97 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Livneh ve ark.'nın majör AAA kriterleri;

- 1- Yaygın peritonit,
- 2- Plörit (tek taraflı) veya perikardit
- 3- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- 4- Yalnız ateş (Rektal ısının olmaması)
- 5- İnkomplet abdominal ataklar

1, 2, 3 ve 4. kriterler tipik ataklardır. Tipik ataklar her seferinde aynı karakterdedirler, atak süresi 12–72 saattir ve ateş 38 °C'den yüksektir. İnkomplet ataklar ise vücut ısısının 38 °C'nin altında olması, atak süresinin tipik atak süresinden daha uzun veya daha kısa olması, abdominal atak boyunca peritoneal bulguların bulunmaması, lokalize abdominal ağrıların bulunması ve spesifik eklemlerden başka eklemleri tutan artrit özelliklerinden biri veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı ataklardır.

Livneh ve ark.'nın minör AAA kriterleri;

- 1- İnkomplet göğüs atakları
- 2- İnkomplet artrit atakları
- 3- Egzersizle bacak ağrısı
- 4- Kolşisine iyi cevap

Livneh ve ark.'nın destekleyici AAA kriterleri;

- 1- Ailede AAA öyküsü
- 2- Etnik köken
- 3- Atakların 20 yaşından önce başlaması
- 4- Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
- 5- Atakların kendiliğinden geçmesi
- 6- Ataklar arası semptom olmaması
- 7- Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
- 8- Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikâyesi
- 9- Akraba evliliği

Livneh ve ark.'nın öne sürdüğü tanı kriterlerine göre; kesin tanı için 1 veya daha fazla majör kriter, en az 2 minör kriter veya 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk dördü seçeneklerinden biri gerekmektedir.

Klinik tanı kesinse, genetik tanı ne olursa olsun, tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Genetik tanı, klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir.

2.1.11 Ayırıcı Tanı

Hastalar değerlendirilirken iyi bir anamnez, aile hikâyesi, fizik muayenede eklemlerin dikkatlice değerlendirilmesi, idrar proteini açısından anlık ve 24 saatlik idrar incelemeleri ve amiloidoz açısından uygun bölgelerden biyopsiler önem kazanmaktadır. Ayrıca klinik açıdan değerlendirilen hastalara yapılan moleküler genetik testler ve

kolşisin uygulaması ile alınan sonuçlar da tanı koymada önemlidir. AAA birçok hastalıkla klinik benzerlik nedeniyle karışabilir. Akut apandisit ve pelvik inflamatuvar hastalık da benzer tablolar ile karşımıza çıkabilir. Pulmoner tromboemboli, pnömoni, plörezi gibi akciğer hastalıkları ile ayrımı çok iyi yapılmalıdır (33). Ayrıca Gut, Behçet hastalığı, septik artrit, akut romatizmal ateş, seronegatif artrit ve ankilozan spondilit de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Periyodik ates tablolarıyla seyreden diğer herediter febril sendromlar olan Hiper IgD sendromu, TRAPS (tumor necrosis factor associated periodic fever syndrome), PFAPA (periodic fever, adenopathy, pharyngitis, aphthosis) da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (65)

Tablo 3: Peritonit kliniği olan AAA hastalarında ayırıcı tanı (65)

Febril ataklar	Afebril ataklar
Pyelonefrit İdrar yolu enfeksiyonları Kolesistit Pelvik inflamatuvar hastalık Pankreatit Behçet hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları Hiper IgD sendromu Kronik divertikülit/apendisit	Nefrolitiazis Kolelitiazis Peptik ülser Ovulasyon/menstruasyon Hemoliz Orak hücreli anemi Abdominal epilepsi Herediter anjioödem Porfiri Abdominal anjina

Tablo 4. AAA ataklarında ayırıcı tanı (65)

Febril ataklar	Göğüs ağrısı atakları	Skrotal atak	Monoartrit
PFAPA HIDS Crohn hastalığı Alerjik reaksiyon Siklik nötropeni Hodgkin/Nonhodgkin lenfoma Malarya Relapsing fever	İnfeksiyöz plöroperikardit Otoimmün plöroperikardit Rekürren benign perikardit Plöropnömoni Rekürren pulmoner emboli	Testis torsiyonu Epididimit Orşit Behçet hastalığı	Gut/psödogut Palendromik romatizma Behçet hastalığı Rekürren aftöz stomatit ve artropati Juvenik kronik artrit İntermitant hidroartroz Munchausen's sendromu

2.1.12 Ailesel Akdeniz Ateşinde Tedavi

Daha önceleri AAA da tedavi ağrıyla hafifletmek veya kesmek iken 1972 yılında Goldfinger tarafından kolşisinle tedavi önerilmiş ve 1974 yılında Zemer ve ark.'nın çalışmalarıyla bu tedavi günümüze kadar en yaygın kullanılan yöntem olmuştur (27, 28).

Kolşisin tedavisi hem AAA ataklarının sıklığını ve şiddetini hem de amiloidoz gelişimini önleyen en etkin tedavidir. Kolşisin tedavisi ile prognoz oldukça iyidir ancak tedavinin sürekliliği önemlidir. Kolşisin metafazda mikrotübül sistemini etkiler, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır ve lökosit degranülasyonunu inhibe eder. Kolşisinin erişkin dozu 1,5-2 mg/gün'dür. Kolşisin jejunum ve ileumdan emilir ancak emilen miktar hastadan hastaya farklılık gösterir. Amiloidoz gelişimini önlemek için kolşisin en az 1 mg/gün, renal amiloidoz gelişenlerde kolşisin 2 mg/gün dozunda kullanılmalıdır (66, 67). Yapılan çalışmalarda proteinürisi olmayan hastalarda kolşisin tedavisi başladıktan 30 yıl sonra dahi yapılan incelemelerde amiloidoz gözlenmediği bildirilmiştir (66). Günlük 2 mg dozda kolşisine %5-10 oranında cevapsızlık izlenir. Kolşisine cevap vermeyen bu hasta grubunda ise ya intravenöz kolşisin ya da alternatif ilaç olarak interferon alfa kullanılması önerilmektedir (68).

Kolşisinin uygun dozları hamilelik sırasında da hiçbir komplikasyona yol açmadan kullanılabilir (69). Uzun dönem kolşisin tedavisiyle hafif şiddette ishal haricinde genellikle yan etki izlenmez. Ancak nadir de olsa kolşisinin yan etkileri sıralanacak olursa: karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, kemik iliği süpresyonu, periferik nöropati, myopati, alopesi, amenore, oligospermi, azospermi ve anjionörotik ödem, toksik epidermal nekroliz sayılabilir.

Amiloidoza bağlı son dönem renal yetmezliklerde, böbrek transplantasyonu iyi bir tedavi yöntemidir.

2.1.13 Takip:

AAA hastalarında amiloidoz gelişimini takip açısından proteinüri önemli bir bulgudur ve izlemde spot idrarda protein tetkiki önerilir.

2.2 İRRİTABL BARSAK SENDROMU

2.2.1 Tanım

Fonksiyonel barsak hastalıkları orta ya da alt gastrointestinal sisteme bağlanabilecek semptomların gözlemlendiği fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardır. Bu fonksiyonel hastalıklar tablo 5'te gösterilmiştir (73).

Tablo 5. Fonksiyonel barsak hastalıkları sınıflaması

-
1. İrritabl barsak sendromu
 2. Fonksiyonel abdominal distansiyon
 3. Fonksiyonel konstipasyon
 4. Fonksiyonel diyare
 5. Tanımlanmamış fonksiyonel barsak hastalıkları
-

İrritabl barsak sendromu (İBS), abdominal ağrı ya da rahatsızlığın, defekasyon ya da barsak hareketlerinde bir değişiklik ile ilişkili olduğu ve defekasyon bozukluklarının görüldüğü fonksiyonel bir barsak hastalığıdır. İBS etiyopatogenezinde biyolojik ve psikososyal bazı faktör rol oynamaktadır. İBS'nun ortaya çıkmasında motilite değişikliği, visseral hiperaljezi, beyin barsak etkileşiminin bozulması, anormal merkezi işlem, otonom ve hormonal olaylar, genetik ve çevresel faktörler, postenfeksiyöz sekeller ve psikososyal bozuklukların bireye göre farklı katılımları olur (70).

İrritabl barsak sendromuna genel popülasyonda yaygın olarak rastlanır. Prevalans çalışmaları tanı kriterlerinin değişmesine bağlı olarak birbirinden farklı sonuçlar vermektedir. Batı toplumlarında, genel popülasyonda prevalans %3 ile %20 arasında bildirilmektedir (71). Ülkemizde, Roma II kriterlerine göre yapılan çalışmalarda prevalans %6,3 -10,2 arasında değişmektedir (72). Olgularda semptomların %50,6'si konstipasyon baskın, %23,6'sı diyare baskın ve %25,8'i hiçbiri özelliğindedir. Hem genel popülasyonda, hem de gastroenteroloji kliniklerine başvuranlar arasında, hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (72).

Tanısı bir grup temel semptomun varlığında, olası nesnel yapısal hastalıkların olmadığına gösterilmesine dayanır İBS'yi organik hastalıklardan ayırt edebilmek için 1978'de Manning kriterleri, 1989 da Roma I kriterleri, 1999'da Roma I kriterleri tekrar

gözden geçirilerek Roma II kriterleri geliştirilmiştir Son olarak da 2006'da Los Angeles'ta yapılan bir toplantı da Roma III kriterleri ortaya konmuştur (73).

İrritabl Barsak Sendromu Roma III Tanı Kriterleri

Hastada son üç ayda her ayın en az 3 günü karın ağrısı abdominal rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az 2 özelliğın varlığı;

- Ağrıların dışkılama ile geçmesi
- Ağrıların başlamasının dışkılama sıklığında değişikliklerle birlikteliğı
- Ağrıların başlamasının dışkı şeklinde veya görünümünde değişikliklerle birlikteliğı

2.2.2 İBS serotonin ilişkisi

Beyin ile barsak arasındaki iki yönlü iletişimde birçok nötotransmitter ve hormon rol almaktadır. Serotonin (5- hidroksitriptamin – 5-HT -) bunların en önemlilerinden biridir. Vücuttaki toplam serotoninin %95 i GİS de %5'i ise SSS ve trombositlerde bulunur. Serotonin Gİ kanalda sekresyonu uyarır, afferent sinirleri etkinleştirir ve distansiyona yanıt olarak gelişen peristaltik hareketlere aracılık eder. İBS'de gözlenen düşük düzeyde yangı ile ilişkili olan araçılardan biridir. Konstipasyonun daha baskın olduğı İBS hastalarında plazma serotonin düzeylerinin düşük, diyarenin daha baskın olduğı İBS hastalarında ise plazma serotonin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serotoninin Gİ kanaldaki en önemli kaynağı enterokromaffin hücreler ve enterik nöronlardır (75) Enterokromaffin hücreler yiyecek ve mekanik distansiyon gibi barsaktaki luminal faktörlerden etkilenir ve serotonin salgılanır. Serotoninin en az 7 reseptörü olduğı kabul edilir. Özellikle alt barsak için en önemli olanları 5-HT1, 5-HT3 ve 5-HT4 reseptörleridir. Bu reseptörlere olan ilgi hem İBS fizyopatolojisini açıklamak, hem de tedavide kullanılabilecek ilaçların geliştirilmesi için giderek artmaktadır. En umut verici çalışmalar 5-HT reseptörleri ile ilgilidir. 5HT4 reseptör agonistleri ise motiliteyi arttırmakta ve sensitiviteyi azaltmaktadır. 5HT4 agonisti olan tegaserod yapılan çalışmalarda kabızlığı ön planda olan İBS vakalarına yararlı bulunmuştur (74). Serotoninin barsak enfeksiyonu durumlarındaki artışı ise enfeksiyon etkeninin hızlıca barsaktan uzaklaştırılmasını sağlamaya yönelik bir savunma düzeneğı olarak düşünülebilir. İBS'nun %25 oranında bakteriyel gastroenteritleri takiben geliştiğı bildirilmiştir. Enfeksiyon sonrası İBS gelişimi hastaların biyopsilerinde lenfositlerle

10/IL-12 oranı olduğu gösterilmiştir (79). IL-10 antiinflamatuvar sitokin iken, IL-12 proinflamatuvar bir sitokindir. Yine IBS lularda genetik polimorfizmden dolayı IL-10 düzeyi düşük bulunmuştur. Bunlar IBS de proinflamatuvar durumun göstergeleridir.

2.3 DİSPEPSİ

2.3.1 Tanım

Dispepsinin kelime anlamı sindirim güçlüğüdür. Epigastrik bölgedeki rahatsız edici farklı semptomları bir başlık altında incelemek için hekimler tarafından bu terim kullanılmaktadır. Hastaların ifade ettiği epigastrik bölgedeki bu yakınmalar arasında ağrı, yanma, şişkinlik, hazımsızlık, geğirme ve bulantı gibi semptomlar yer alır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarına ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin önemli bir kısmını dispepsi oluşturmaktadır. Toplumda dispepsinin erişkinler arasında görülme sıklığı yaklaşık %10-40 arasındadır (80). Türkiye’de yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada dispepsi prevalansı %39 olarak bildirilmiştir (81). Endoskopinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile dispeptik yakınmaları olan hastaların önemli bir kısmında bu durumu açıklayacak yapısal bir nedenin olmadığı ortaya çıkmış ve bu grup hastalar fonksiyonel dispepsi hastaları olarak tanımlanmıştır. Dispepsi üç alt grupta incelenebilir:

1. Semptomların altında belirlenebilen bir sebep olması ve bu semptomların uygun tedavi ile tamamı ile kaybolmaları (ör: peptik ülser, GÖRH, kanser, pankreatikobilyer hastalık)
2. Tanınabilen patolojileri olan, fakat bunun semptomlarla ilişkisi kesin olmayan durumlar (*Helicobacter pylori*, gastrit, duodenit, idiyopatik gastroparezi, ince barsak dismotilitesi)
3. Bugünkü teknoloji ile semptomların altında tanınabilen bir sebep bulunamayanlar.

İki ve üç numaralı kategoriler fonksiyonel dispepsi grubuna girer (82).

2.3.2 Fonksiyonel Dispepsi

Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi; altta yatan herhangi bir organik veya metabolik neden olmaksızın, en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır sürekli ya da tekrarlayan epigastrik ağrı, epigastrik yanma, postprandial dolgunluk ve erken doyma

semptomlarından bir veya daha fazlasının bulunması olarak tanımlanmıştır (73). Tanı kriterlerinde kullanılan semptomlar ve tanımları Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Dispeptik semptomlar ve tanımları

Semptom	Tanım
Epigastrik ağrı	Epigastrium, umblikus ile sternumun alt ucu arasında ve her iki midklavikuler hattın ortasındaki alandır. Ağrı subjektif bir rahatsızlık hissidir. Hasta midesi kemiriliyor gibi hisseder. Hasta tarafından ağrı olarak tanımlanmayan diğer semptomlar da son derece rahatsız edici olabilir.
Epigastrik yanma	Epigastriumdaki yanma rahatsız edici subjektif bir sıcaklık hissidir
Postprandiyal dolgunluk	Midede yemekler uzun süre kalıyor gibi rahatsızlık hissidir
Erken doyma	Yemeğe başladıktan hemen sonra, yenilen miktarla ilişkisiz olarak midede aşırı dolgunluk hissidir. Dolayısıyla yemek bitirilemez. Yemek esnasında iştahın kaybolmasıdır.

Fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar başlığı altında sınıflandırılmıştır ve postprandiyal distress sendromu (PDS) ve epigastrik ağrı sendromu (EPS) olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. PDS tanı kriterlerinde rahatsız edici postprandiyal dolgunluk ya da erken doyma, EPS tanı kriterlerinde ise epigastrik ağrı ya da epigastrik yanma temel semptomlardır.

Tablo 8: Fonksiyonel dispepside semptomların gelişiminde rol alan faktörler

- Mide motilite bozuklukları
 - Visseral hipersensitivite
 - *Helicobacter pylori* enfeksiyonu
 - Psikososyal faktörler
-

Fonksiyonel dispepsi hastalarının yaklaşık %50'sinde mide motilite bozuklukları vardır. Motilite bozuklukları; mide boşalmasında gecikme, fundus akomodasyonunda bozukluk ve miyoelektrik aktivitede anormallikler şeklinde kendini gösterebilir. Dispepsili hastaların %25-40'ında mide boşalmasında gecikme mevcuttur. Mide boşalmasında gecikme yemeklerden sonra dolgunluk hissi veya bulantı/kusmaya yol açabilir. Mide akomodasyonu, yemek sırasında fundusun vagal yolla genişlemesini sağlayan bir refleks mekanizmadır. Bu sayede mide içi basınçta anlamlı bir artış olmaksızın mide hacmi artar, erken dönemde antruma gıdaların geçişi önlenir. Mide akomodasyonu bozulursa gıdalar erken dönemde antruma geçer ve bu erken doymaya neden olur. Fonksiyonel dispepsili hastaların yaklaşık %40'ında akomodasyon bozukluğu gösterilmiştir (83)

2.3.3 Dispepsi serotonin ilişkisi

Yapılan son çalışmalar; IBS ve fonksiyonel dispepsinin benzer patolojik mekanizmaları paylaştığını, konstipasyon baskın IBS ve kr. idiyopatik konstipasyonda kullanılan SSRI ilaçların gastrik boşalmayı ve gastrointestinal transiti hızlandığını, fonksiyonel dispepside mevcut olan erken doyma semptomlarını gastrik boşalmayı hızlandırarak düzelttiğini, gastrik akomodasyon ve kompliyansı artırdığını, pratikte SSRI kullanımının fonksiyonel dispepside semptomları hafiflettiğini (84) göstermektedir.

2.4 GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ

Normalde özofagus içinde toplamı günde 60 dakikayı bulan çoğu kısa süreli asit reflüleri bulunabilir, buna fizyolojik reflü adı verilir. Mide, safra ve pankreas sıvılarının özofagusa kaçıışı sonucu ortaya çıkan semptomlara gastroözofageal reflü hastalığı

(GÖRH) denir. Hastalık fizyolojik reflüden ciddi komplikasyonlara kadar uzanabilen geniş bir spektrumu içerir.

Hastalık özellikle gelişmiş ülkelerde çok sıktır. Pirozis epidemiyolojik çalışmalarda gastroözofageal reflü hastalığının klasik semptomu olarak kullanılmaktadır. Bilinen en kapsamlı prevalans çalışmalarından biri Mayo Klinik tarafından 10 gelişmiş ülkede yapılmıştır. Bu çalışmada haftada bir veya daha sık pirozis %17,8, regürjitasyon %6,5 oranında bulunmuştur. GÖRH pirozis veya regürjitasyondan en az birinin haftada bir veya daha sık olması şeklinde tanımlandığında toplum tabanlı prevalans %19,8 olmaktadır. Ülkemizde İstanbul'da Mungan ve ark. tarafından yapılan çalışmada %43,6 seyrek, %22,6 sık, %3,1 oranında devamlı reflü olduğu görülmüştür. İzmir' de Bor ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise erişkinlerde haftalık pirozis sıklığı % 10, regürjitasyon %15,6 ve hastalık %20 gibi saptanmıştır. Ayrıca hastalığın ülkemizde daha çok regürjitasyon ile diğer gelişmiş ülkelerde pirozis ile ortaya çıktığı görülmüştür. Yine bu çalışmada patolojik reflü tanımlayan olguların %70'i, Mayo serisinde ise %20'si eşlik eden dispeptik semptom tanımlamıştır (85).

2.5 KONSTİPASYON

Günlük defekasyon sayısı ortalama 1-2 dir. Ancak yenen gıdaların cinsine, posa ve lif miktarına, ırk ve genetik faktörlere göre değişiklikler gösterir. Normal dışkılama frekansı haftada 3 ile günde 3 arasında değişir. Konstipasyon basitçe dışkılama frekansının haftada 3' ten az olması ile tanımlanır. Hastaların çoğuna göre konstipasyon; dışkının sert olması, dışkılama sayısının azlığıdır. Konstipe hastaların başlıca şikayetleri; ıkınma ihtiyacı, tam olmayan boşalma, dışkının azlığı, parmakla müdahale, defekasyon esnasında çıkışta blokaj hissi ya da tuvalette uzun zaman geçirmedir. Bunların bir veya birkaçı birlikte olabilir. Konstipasyon toplumda oldukça sık görülen, sıklığı ise kullanılan tanımlara göre farklılık göstermekle birlikte %2-28 arasında değişen bir sağlık problemidir (86, 87). Her yaş grubunda kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (88). Tanımlamada bir standart oluşturabilmek için Roma komitesi fonksiyonel konstipasyon kriterlerini belirlemiştir. Son olarak 2006 yılında Roma III kriterleri tanımlanmıştır (73).

Fonksiyonel Konstipasyon Roma III Tanı kriterleri (2006)

Şikayetlerinin hastaneye başvuruşundan altı ay önce başlamış olması ve üç ay süre ile ayda üç veya daha fazla gün aşağıdakilerin iki veya daha fazlasının bulunması;
(*Dışkılamaların en az ¼ veya daha fazlasında)

1. İkinma, fazla gayret gösterme (straining) (*)
2. Topak veya sert dışkılama (lumpy-hard stool) (*)
3. Tam boşalamama hissi (*)
4. Ano-rektal tıkanıklık hissinin oluşu (*)
5. El yardımı ile kolaylık sağlayarak dışkılama mecburiyetinde olunması (*)
- 6-Haftada üçten daha az sayıda dışkılama

Ayrıca;

Yumuşak dışkılama yapılamaması ve kabızlığın hakim olduğu İBS için (IBS-C) aranılan kriterlerin yetersiz olması şartları bulunmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma grupları

Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları AD'da, Livneh ve arkadaşlarınca ileri sürülen kriterlere göre AAA tanısı ile izlenen hastalardan gelişigüzel örnekleme yoluyla seçilen 200 hasta hastane kayıtlarından bulunarak telefon ile arandı. Yüz yüze görüşme yapılabilmesi için hastalar hastaneye davet edildi. Gelemeyenler ile ayrıntılı telefon görüşmesi yapıldı. 200 hastanın 149'una ulaşılabildi. Anket uygulamasından önce araştırmaya katılan bireylere sözel açıklama yapıldı, görüşmeyi kabul etmeyenler araştırma dışı bırakıldı. Gastrointestinal sistem semptomlarını etkileyebilmesinden dolayı diabetes mellitus, hipotiroidi, kolon kanseri gibi hastalıkları, gastrointestinal traktus bütünlüğünü bozan operasyon öyküsü ve gastrointestinal motiliteyi değiştirebilecek ilaç kullanımı olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Üç hasta görüşmeyi kabul etmediği için çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta kolektomi operasyon öyküsü olması, 9 hasta Diabetes mellitus ve 14 hasta da hipotiroidi nedeniyle tedavi alıyor olmasından dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta, 122 hasta (Yaş: 40,18±11,85; E/K: 63/59) ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından benzer 122 sağlıklı birey (Yaş: 37,46±13,34; E/K: 50/72) araştırmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylere yüz yüze veya telefonla olmak üzere anket uygulandı. Ankette, 11 tanesi olguların demografik ve klinik durumlarını, 20 tanesi Roma III kriterlerinden yola çıkılarak hazırlanmış gastrointestinal sistem yakınmalarını içeren toplam 31 adet soru soruldu.

Kontrol grubu olarak 122 gönüllü sağlıklı birey dışlama kriterleri de göz önüne alınarak çalışmaya dahil edildi. Yüz yüze görüşme yapılarak, anket formundaki AAA ile ilgili sorular dışında kalan diğer sorular kontrol grubuna da aynen soruldu.

3.2 Tanımlamalar

3.2.1.Hastalık Tanısı: Livneh ve ark.'nın önerdiği AAA tanı kriterleri majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden meydana gelmektedir (64, 65).

Livneh ve ark.'nın majör AAA kriterleri;

- 1- Yaygın peritonit,
- 2- Plörit (tek taraflı) veya perikardit
- 3- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)

4- Yalnız ateş (Rektal ısının olmaması)

5- İnkomplet abdominal ataklar

1, 2, 3 ve 4. kriterler tipik ataklardır. Tipik ataklar her seferinde aynı karakterdedirler, atak süresi 12–72 saattir ve ateş 38 °C'den yüksektir. İnkomplet ataklar ise vücut ısısının 38 °C'nin altında olması, atak süresinin tipik atak süresinden daha uzun veya daha kısa olması, abdominal atak boyunca peritoneal bulguların bulunmaması, lokalize abdominal ağrıların bulunması ve spesifik eklemlerden başka eklemleri tutan artrit özelliklerinden biri veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı ataklardır.

Livneh ve ark.'nın minör AAA kriterleri;

- 1- İnkomplet göğüs atakları
- 2- İnkomplet artrit atakları
- 3- Egzersizle bacak ağrısı
- 4- Kolşisine iyi cevap

Livneh ve ark.'nın destekleyici AAA kriterleri;

- 1- Ailede AAA öyküsü
- 2- Etnik köken
- 3- Atakların 20 yaşından önce başlaması
- 4- Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
- 5- Atakların kendiliğinden geçmesi
- 6- Ataklar arası semptom olmaması
- 7- Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
- 8- Gereksiz laparotomi veya appendektomi hikâyesi
- 9- Akraba evliliği

Livneh ve ark.'nın öne sürdüğü tanı kriterlerine göre; kesin tanı için 1 majör kriter, en az 2 minör kriter veya 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk dördü seçeneklerinden biri gerekmektedir (63).

3.2.2 İBS Roma III tanı kriterleri (2006) (73)

- Hasta son üç ayda her ayın en az 3 günü karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi ile birlikte aşağıdakilerden en az 2'sinin varlığı;
 - Ağrıların dışkılama ile geçmesi
 - Dışkılama sıklığında değişiklik
 - Dışkı şeklinde veya görünümünde değişiklik

3.2.3 Fonksiyonel Dispepsi Roma III tanı kriterleri (2006) (73)

Takip edenlerden bir veya daha fazlasının bulunması;

- Yemek sonrası aşırı doyunluk
- Erken doyma
- Epigastrik ağrı
- Epigastrik yanma

- Semptomları açıklayacak yapısal bir bozukluk yok (üst GİS endoskopisi dahil).
- Tanıdan en az 6 ay önce semptomlar başlamış olacak,
- En az son 3 aydır yukarıdaki kriterleri tamamlayacak.

3.2.4 Gastroözofageal Reflü (85)

- Hastada retrosternal yanma, ağrı ve/veya regürjitasyonun haftada en az 2 kez ve en az 3 aydır bulunması durumu olarak tanımlanmıştır.
- Disfaji varlığı sorgulanmıştır.

3.2.5 Konstipasyon

Roma kriterlerine göre; 6 ay önce başlayıp, en az 3 ay, haftada 3'ten az dışkılama, defekasyonların %25'inden daha fazlasında ıkmama, %25'ten daha fazlasında kitlesel ya da sert dışkılama, %25'ten fazlasında tam olmayan boşalma hissi, %25'ten fazlasında anorektal tıkanıklık hissi durumlarının 2 ya da daha fazlasının olması kabızlık olarak kabul edilmiştir.

Fonksiyonel kabızlık Roma III tanı kriterleri (2006) (73)

Şikayetlerin hastaneye başvuruşundan altı ay önce başlamış olması ve üç ay süre ile ayda üç veya daha fazla gün aşağıdakilerin iki veya daha fazlasının bulunması;

(*Dışkılamaların en az ¼ veya daha fazlasında)

1. İkmama, fazla gayret gösterme (straining) (*)

2. Topak veya sert dışkılama (lumpy-hard stool) (*)
3. Tam boşalamama hissi (*)
4. Ano-rektal tıkanıklık hissinin oluşu (*)
5. El yardımı ile kolaylık sağlayarak dışkılama mecburiyetinde olunması (*)
- 6-Haftada üçten daha az sayıda dışkılama

Ayrıca;

Yumuşak dışkılama yapılamaması ve kabızlığın hakim olduğu İBS için (IBS-C) aranılan kriterlerin yetersiz olması şartları bulunmalıdır.

3.2.6 Diyare

Diyare, defekasyon sayısının artması ve/veya dışkının yumuşaması veya sıvılaşması olarak tanımlanmaktadır. Normal dışkılama sıklığı günde en fazla 3 ile haftada en az 3 arasında değişir. Günde 3'ten fazla dışkılama sayısı diyare olarak kabul edilmektedir (89).

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tüm veriler tablolarla özetlendi. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, yüzde, en yüksek değer, en düşük değer) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırmasında independent sample t testi, niteliksel verilerin gruplar arası değerlendirmesinde ise Ki kare analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, $p > 0,05$ istatistiksel anlamsız olarak değerlendirildi. Yapılan "Power analiz"e göre, İBS ve dispepsi sıklığının hasta grubunda belirlenmesi açısından, alınan hasta sayısına göre çalışmanın gücü %100 olarak tespit edildi. Kontrol grubuna göre hasta grubunda İBS ve dispepsi sıklıklarının karşılaştırılması açısından, %80 güce ulaşmak için çok fazla sayıda olguya gereksinim olduğu hesaplandı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 244 olgu dahil edilmiştir. Olguların 122'sini (59 K, 63 E, Ort. Yaş: 40,18±11,85 yıl) AAA tanısı bulunan hastalar, 122'sini ise sağlıklı kontroller (72 K, 50 E, Ort. Yaş: 37,46±13,34 yıl) oluşturmuştur. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzerdi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hastalar (n: 122)	Kontrol (n: 122)	p
Yaş	40,18±11,85	37,46±13,34	0,095
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	63/59	50/72	0,095
Tanı süresi (yıl)	9,63±7,50	-	-
Semptom süresi (yıl)	23,83±12,81	-	-
Tanıda gecikme (yıl)	15,75±11,62	-	-

Alarm bulgulardan kabul edilen anlamlı kilo kaybı (son 6 ayda ağırlığının %10'u veya üzeri kayıp) ne hasta ne de kontrol grubunda hiç kimsede saptanmamıştır. Hasta grubunda ailede mide ve barsak kanseri sıklığı, kontrol grubuna göre daha az bulunurken geçirilmiş ameliyat sıklığı anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Olguların geçirdiği en sık ameliyat apendektomi idi. Hasta grubunda 50 (%41), kontrol grubunda 13 (%10,6) kişi apendektomi geçirmişti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). 16 hastanın ise 2 veya üzeri sayıda ameliyat geçirdiği görüldü. Hastaların geçirmiş oldukları ameliyatlara Tablo 11'de verilmiştir. Gruplar arasında psikiyatrik rahatsızlık öyküsü veya demir eksikliği anemisi varlığı yönünden fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastalar ve kontrol grubunun ailede mide barsak kanseri öyküsü, psikiyatrik hastalık, batın içi ameliyat ve anemi öyküleri açısından karşılaştırması

	Hastalar (n:122)	Kontrol (n:122)	p
	n (%)	n (%)	
Ailede kanser öyküsü	9 (7,4)	20 (16,4)	0,030*
Psikiyatrik hastalık öyküsü	19 (15,6)	15 (12,3)	0,574
Geçirilmiş ameliyat sıklığı	65 (53,3)	22 (18)	0,001*
Demir eksikliği anemisi	10 (8,2)	5 (4,1)	0,183

***p<0,05** düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 11. AAA'li olguların geçirdiği ameliyatların dağılımı

Ameliyat	N (%)
Apendektomi	50 (41)
İnguinal herni	15 (12)
Kolesistektomi	7 (6)
TAH+BSO	4 (3)
Umbilikal herni	2 (1,6)
Over kist operasyonu	1 (0,8)
Böbrek nakli	1 (0,8)

AAA hastalarına tanı almış diğer hastalıkları soruldu, bunlar arasında 13 hipertansiyon, 5 (%4) spondilartropati, 3 (%2,5) Ankilozan spondilit, 1 (%0,8) romatoid artrit, 1 (%0,8) Non Hodgkin lenfoma tanısı mevcut idi.

AAA tedavisi amacıyla tüm hastalar kolşisin kullanmaktaydı ve kullandıkları kolşisinin ortama dozu 1,5 mg/gün idi. Gruplar arasında NSAİİ, aspirin ve kortikosteroid kullanımları açısından fark olmadığı halde, PPI veya H²RB kullanımı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (**p<0,05**) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalar ve kontrol grubunda düzenli kullanılan ilaçların karşılaştırması

	Hastalar (n: 122)	Kontrol (n: 122)	p
	N (%)	N (%)	
NSAİİ	16 (13,1)	20 (16,4)	0,47
Aspirin	5 (4,1)	10 (8,2)	0,18
Kortikosteroid	1 (0,8)	-	0,31
PPI/H ² RB	29 (23,8)	14 (11,5)	0,012*

***p<0,05** düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Roma III kriterlerine göre AAA hastaları ile kontrol grubundaki olguların İBS sıklığı değerlendirildiğinde; hasta grubunda (%18), kontrol grubuna göre (%10,7) daha fazla sayıda İBS saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Grafik 1). İBS hasta grubunda %63,6 oranında diyare ağırlıklı, %27,3 konstipasyon ağırlıklı; kontrol grubunda ise %61,5 oranında konstipasyon, %23,1 diyare ağırlıklı İBS şeklinde seyretmekte idi. Her iki grup karşılaştırıldığında konstipasyon ağırlıklı İBS kontrol grubunda, diyare ağırlıklı İBS hasta grubunda anlamlı oranda fazla görülmekte idi (**p<0,05**). Ayrıca, hasta grubunda Roma III kriterlerine göre İBS tanısı konulan 22 olgudan 19'unda (%86,4) tanı öncesinde de İBS mevcuttu.

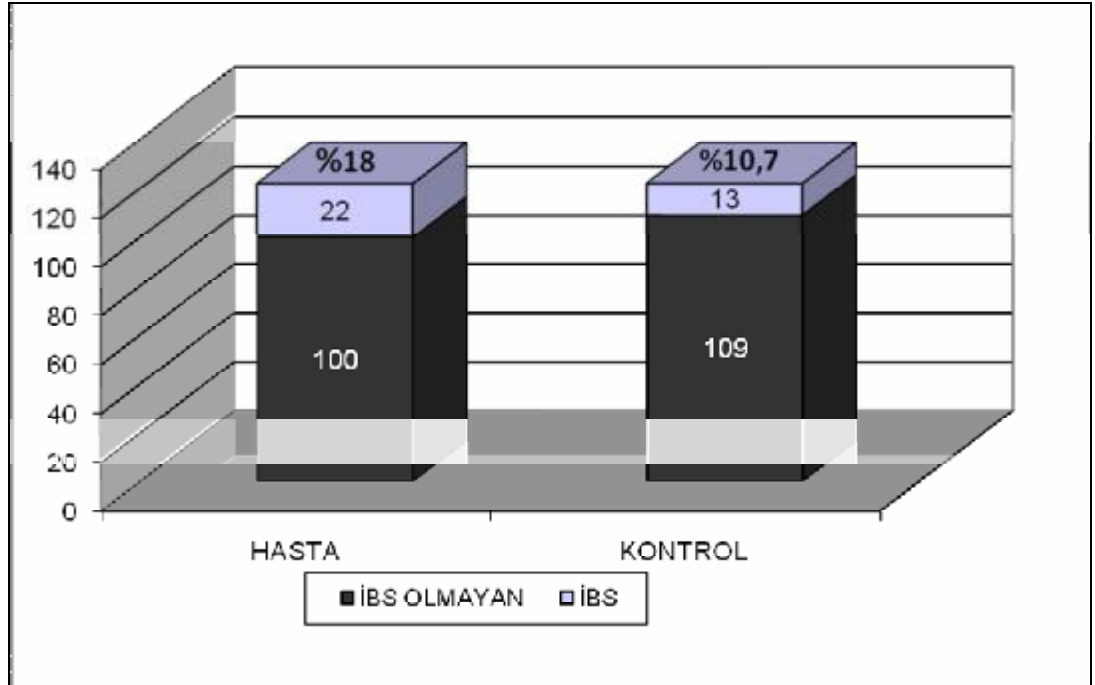
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda İBS semptomları

	Hastalar (n:122)	Kontrol (n: 122)	p
	N (%)	N (%)	
Karın ağrısı	42 (34,4)	34 (27,9)	0,269
Dışkılama ile rahatlama	28 (23,0)	19 (15,6)	0,144
Dışkı sayısında değişiklik	32 (26,2)	22 (18,0)	0,123
Dışkı görünümünde değişiklik	27 (21,1)	14 (11,5)	0,026*
İBS	22 (18,0)	13 (10,7)	0,100

***p<0,05** düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

İBS'u olanların %50'sinin (11/22) AAA tanı gecikmesinin 5 yıldan kısa olduğu, %50'sinin (11/22) ise 5 yıldan uzun olduğu görülmüştür. İBS'nun, AAA tanı gecikmesi 5 yıldan kısa olanlarda (11/38) , 5 yıldan uzun olanlarla (11/84) karşılaştırıldığında daha fazla bulunduğu (%28,9'a %13,1) saptanmıştır (p= 0,044).

Grafik 1. Hasta ve Kontrol grubu İBS Sıklığı

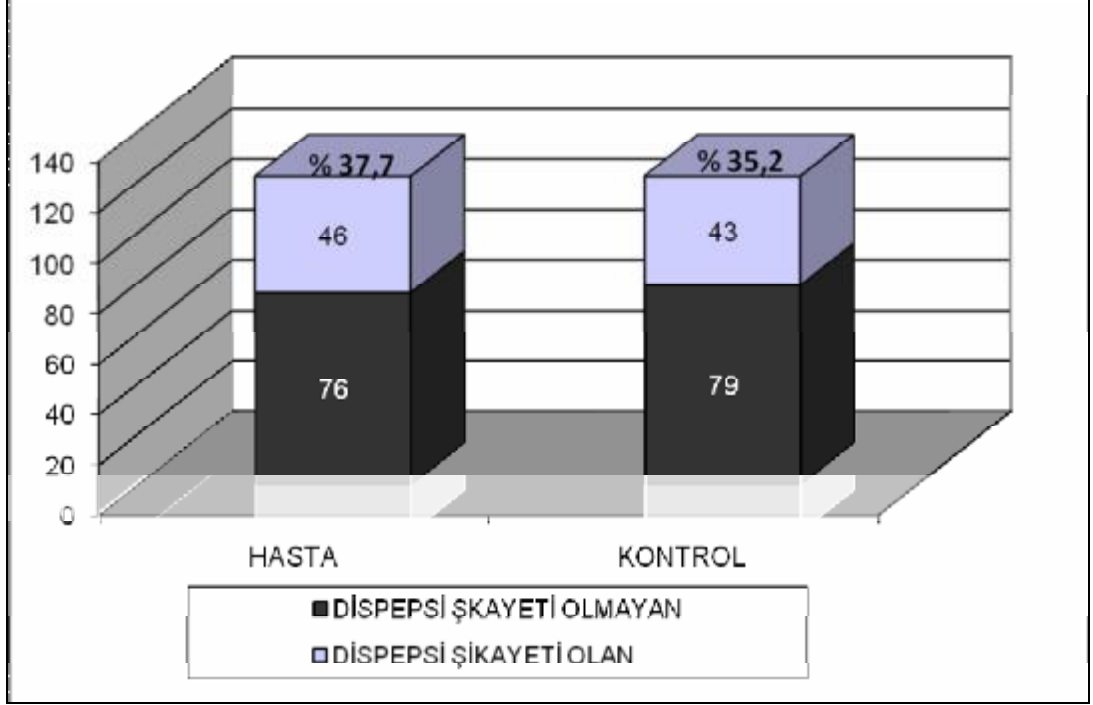


Roma III kriterlerine göre AAA hastaları ile kontrol grubundaki olgular değerlendirildiğinde; hasta grubunda %37,7, kontrol grubunda %35,2 oranında dispeptik yakınmaların bulunduğu saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Grafik 2). Dispepsi alt grupları olan postprandiyal distres sendromu (PDS) ve epigastrik ağrı sendromu (EAS) değerlendirildiğinde ise PDS hasta grubunda %18 (22/122), kontrol grubunda %15,6 (19/122); EAS ise hasta grubunda %27 (33/122), kontrol grubunda %29,5 (36/122) oranında saptandı. Dispepsi alt gruplarının dağılımı tablo 14'de verilmiştir.

Dispepsisi olan AAA hastalarından %30,4'ünün (14/46) 5 yıldan kısa sürede AAA tanısı aldığı, %69,6'sının (32/46) ise tanısal gecikmesinin 5 yıldan uzun olduğu

görüldü. Dispepsi; 5 yıldan kısa tanı gecikmesi olanlarda (14/38) %36,8 , 5 yıldan uzun tanı gecikmesi olanlarda (32/84) % 38,1 oranında mevcut idi. (p: 0,895).

Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu dispepsi sıklığı



Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu dispeptik yakınma sıklığı

	Hastalar (n: 122)	Kontrol (n: 122)	p
	N (%)	N (%)	
Dispepsi	46 (37,7)	43 (35,2)	AD*
PDS	22 (18)	19 (15,6)	AD
EAS	33 (27)	36 (29,5)	AD

*AD: Anlamli değil

Hasta grubunda dispeptik yakınması olan 46 kişiden 19'u (%41,3), kontrol grubunda ise 43 kişiden 12'si (%27,9) PPI veya H²RB kullanmakta idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

GÖRH açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15). Ayrıca hasta grubunda GÖRH olan 11 (%67,7), disfajisi olan 2 (%100) olguda tanı öncesi de şikayetlerinin bulunduğu belirlenmiştir.

GÖRH bulunan hastalarda regürjitasyonun, GÖRH bulunan kontrollere göre (%13,1'e %4,9; $p: 0,025$) anlamlı düzeyde daha sık olduğu saptanmıştır.

Tablo 15. Gastroözofageal reflü ve disfaji karşılaştırması

	Hastalar (n: 122)	Kontrol (n: 122)	p
	n (%)	n (%)	
GÖRH	16 (13,1)	20 (16,4)	AD*
Disfaji	2 (1,6)	2 (1,6)	AD

*AD: Anlamlı değil

Hastalardan 11 (%9,0), kontrol grubundan 20 (%16,4) kişi daha önce GİS kanaması geçirdiğini söylemiş, bunlardan sırayla 7 (%5,7) ve 14'ü (%11,5) rektal kanama tariflemiştir (Tablo 16).

Tablo 16. GİS kanama öyküsü sıklığı

	Hastalar (n: 122)	Kontrol (n: 122)	p
	N (%)	N (%)	
GİS kanama	11 (9)	20 (16,4)	AD*
Rektal kanama	7 (5,7)	14 (11,5)	AD

*AD: Anlamlı değil

Haftada 3'ten az dışkıladığını belirtenler kontrol grubu (32/122, %26) ve hasta grubunda (22/122, %18) istatistiksel olarak fark yoktur. Ancak 'Roma kriterlerine göre kabızlık' kontrol grubunda (19/122, %15,6), hasta grubundakine (9/122, %7,4) oranla anlamlı derecede fazla bulunmuştur (0,045). Yine 'kabızlık için ilaç kullanma ihtiyacı duyuyor musunuz?' sorusuna AAA'li hastaların 4'ü (%3,3), kontrol grubundaki olguların ise 9'u (%7,4) evet cevabını vermiştir. AAA'li olgularda 'Roma kriterlerine göre' kabızlığın daha az, aşırı gaz ve ishal şikayetlerinin daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Kabızlık, dışkılamada zorlanma, aşırı gaz, sık kusma ve ishal değerlendirilmesi

	Hastalar (n: 122) N (%)	Kontrol (n: 122) N (%)	p
Haftada 3 ve daha az dışkılama	22 (18,0)	32 (26,2)	0,123
Kabızlık (Roma III'e göre)	9 (7,4)	19 (15,6)	0,045*
Aşırı gaz	61 (50)	40 (32,8)	0,006*
Sık kusma	12 (9,8)	9 (7,4)	0,493
İshal	15 (12,3)	-	0,001*

*p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Dispepsiye eşlik eden yakınmalar değerlendirildiğinde dispepsili hastaların %21,7'sinde, kontrol grubu olguların ise %30,2'sinde GÖRH bulunduğu gözlenmiştir. GÖRH'na dispepsinin eşlik etmesi ise hastalarda 10 (%62,5), kontrol olgularda 12 (%60) oranındadır (p>0,05). Hasta grubunda dispepsiye İBS'nun eşlik etme oranı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksektir (p<0,05).

Tablo 18. Dispeptik yakınmaları olanlarda İBS ve GÖRH sıklığı

	Hastalar (n: 46) N (%)	Kontrol (n: 43) N (%)	p
İBS	16 (34,8)	6 (14,0)	0,023*
GÖRH	10 (21,7)	13 (30,2)	0,360

*p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

AAA, ateş ve serozit atakları ile seyreden, yurdumuzda sık gözlenen ve tanısı çoğu zaman güçlkle konulabilen bir hastalıktır. Son çalışmalar, yaşam kalitesini düşürebilen kronik inflamatuvar bir hastalık olan AAA ile birlikte diğere bazı inflamatuvar hastalıkların ve fibromiyaljinin görülme sıklığının arttığını (7) ve plazma serotonin düzeylerinin düşük seyrettiğini ortaya koymuştur (15, 16).

İBS, karında ağrı ve rahatsızlığın yanı sıra dışkılama değişiklikleri ile seyreden ve oldukça sık görülen fonksiyonel bir barsak hastalığıdır. Bazı serilerde sıklığı %7-10 olarak bildirilmektedir (90). Türkiye’de Sivas yöresinde Karaman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prevalansı %7,4-19,1 olarak rapor edilmiştir (91). Bu hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte çok sayıda faktörün bir arada rol oynuyor olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Bunlar arasında genetik, çevresel ve fizyolojik (motilite gibi) faktörlerin yanı sıra psikososyal faktörler de yer almaktadır. Bu hastalığın bazı GİS enfeksiyonlarını takiben gelişebildiğinin gösterilmesi (postinfeksiyöz İBS), kolonik biyopsilerde elektron mikroskopik çalışmalarda hafif inflamasyon bulguları saptanması ve barsak florası değişiklikleri nedeniyle etyopatogenezi inflamasyonun yer aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi AAA’li hastalarda bazı inflamatuvar hastalıkların görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (7).

İBS patogenezi serotonin metabolizması ile ilgili değişiklikler de gösterilmiştir. Örneğin diyare ağırlıklı İBS’lu hastalara ait kolonik biyopsilerde enterokromaffin hücre sayısı artışı gösterilmiştir ve artmış serotoninin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Konstipasyon ağırlıklı İBS’nda tedavide serotonin agonistlerinin fayda sağlaması da bu tezi desteklemektedir. Benzer şekilde AAA’li hastalarda da plazma serotonin düzeylerinde düşüklük olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (15, 16). Yine her iki hastalığa da fibromiyalji sık eşlik etmektedir. Sonuç olarak; AAA’de diğere inflamatuvar hastalıkların sıklığının artması, serotonin metabolizması değişikliklerinin her iki hastalıkta da gösterilmiş olması ve fibromiyaljinin yine 2 hastalığa da eşlik etmesi nedeniyle AAA’li hastalarda İBS sıklığının artmış olması beklenebilir. Literatürde AAA’nde İBS sıklığını değerlendiren sadece 2 çalışmaya rastlanmıştır. Ancak bunlardan birinde gerçekte İBS değil

“fonksiyonel karın ağrısı” sıklığı değerlendirilmiş ve %5 olarak bildirilmiştir (92). Diğer çalışmada ise, MEFV gen mutasyonu taşıyıcılarında İBS sıklığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı belirtilmiş, ancak İBS tanısının hangi kriterlere göre koyulduğu açıklanmamıştır (93). Çalışmamızda Roma III kriterleri kullanılarak AAA’li hastalarda saptanan İBS sıklığı %18’dir. Bu rakam kontrollere göre (%10,7) daha fazla olmakla birlikte arada istatistiksel olarak anlamlı fark ($p:0,100$) saptanmamıştır. Bunun en önemli nedeni çalışma grubunun küçük olması olabilir. Yapılan “power analiz”e göre, kontrollere göre arada fark olduğunun gösterilebilmesi için çalışmaya çok fazla sayıda (yaklaşık 9.000) hasta alınması gerekmektedir. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol sayısına göre çalışmanın gücü İBS açısından %46,3 bulunmuştur. Ancak sadece hasta sayısı göz önüne alındığında çalışmanın gücü İBS sıklığını belirlemek açısından %100 bulunmuştur. Sonuç olarak; çalışmamız AAA’li hastalarda İBS sıklığını değerlendirme açısından son derece yeterli ancak kontrollerle aradaki farkı gösterme açısından zayıftır. Genel olarak sağlıklı popülasyonda İBS sıklığının %7-10 olarak belirtilmesine rağmen, bazı yayınlarda sıklığın %20’lere ulaşabildiği göz önüne alınırsa AAA’li hastalarda İBS sıklığının toplumdakiyle benzer olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda AAA’li hastalardaki İBS’nun çoğu vakada (%63,6) diyare ağırlıklı olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin kolşisin kullanımı olabileceği düşünülebilirdi ancak İBS tanısı konmuş 22 hastanın 19’unda (%86,4) İBS semptomları AAA tanısı öncesinde de mevcut olduğundan bu sav dışlanmıştır.

Dispepsinin kelime anlamı sindirim güçlüğüdür. Dispepsi kavramı içinde ağrı, yanma, şişkinlik, hazımsızlık, erken doyma, geğirme ve bulantı gibi semptomlar yer alır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarına ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin önemli bir kısmını dispepsi oluşturmaktadır. Toplumda dispepsinin erişkinler arasında görülme sıklığı yaklaşık %10-40 arasında bildirilmektedir (80). Türkiye’de yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada dispepsi prevalansı %39 bulunmuştur (81). Dispepsiye neden olabilen çok sayıda organik hastalık (peptik ülser, kanser vb.) olmakla birlikte endoskopinin yaygın kullanımının ardından hastaların büyük bir kısmında bu durumu açıklayacak yapısal bir nedenin olmadığı ortaya çıkmış ve bu grup hastalar fonksiyonel dispepsi hastaları olarak tanımlanmıştır.

Yapılan son çalışmalar İBS ve fonksiyonel dispepsinin benzer patolojik mekanizmaları paylaştığını, serotoninin dispepsi patogeneğinde de yeri olduğunu göstermektedir (84). AAA hastalarında yapılan bir çalışmada da antral gastrik

biyopsilerde kolşisine bağılı olarak artmış apoptoz, metafazda mitozlar ve epiteliyal psödoproliferasyon gibi hücre döngüsünde artışı işaret eden histolojik değişiklikler gösterilmiştir (94). Mevcut bu bilgiler, AAA'nde dispepsi görülme sıklığının normal populasyondan farklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak elde ettiğimiz veriler bu hipotezi desteklememektedir. Çalışmamızda hastalar arasında dispepsi sıklığı %37,7 bulunmuş, kontrol grubu (%35,2) ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine dispepsi açısından çalışmanın gücü değerlendirildiğinde; tek hasta grubu alınırsa çalışmanın gücü %82,7, hasta ve kontrol grubu arasındaki fark değerlendirilmeye çalışıldığında çalışma popülasyonunun sayıca yetersiz olması nedeniyle çalışmanın gücü %6,2 olarak tespit edilmiştir. Buna rağmen; AAA hastalarının kontrol grubuna göre daha fazla PPI veya H²RB kullanıyor olması (p=0,012), dispeptik yakınmalarının maskeleniyor olabileceğini düşündürmüştür.

Kolşisin AAA tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. En sık görülen yan etkisi hafif şiddette ishaldir, nadir de olsa karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkileri mevcuttur. Çalışmamızda; hasta grubunda kabızlık probleminin kontrol grubuna göre belirgin oranda az (%15,6'ya %7,4), ishal sıklığı (%12,3'e %0) ve aşırı gaz yakınmasının (%50'ye %32,8) ise fazla olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin tedavide kullanılan kolşisinin etkisi olduğu düşünülmüştür. Çünkü kolşisinin ratlarda intestinal motiliteyi uyardığının gösterilmesinin ardından yapılan bir çalışmada, kolşisinin insanlarda da spontan barsak hareketlerini hızlandırdığı ve hatta bu nedenle kronik konstipasyonda ek bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (95). Yapılmış diğer bazı çalışmalarda ise kronik kolşisin tedavisinin ince barsak mukozasında villöz atrofi yaparak malabsorbsiyona neden olduğu (95), jejenumda laktaz, maltaz gibi sindirim enzimlerinin aktivitesini azalttığı ve Na-K ATPaz inhibisyonu yaparak intestinal sekresyon artışı ve diyareye neden olduğu belirtilmiştir (92).

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 40,2, semptomların ortalama başlangıç yaşı 16,4 olarak tespit edilmiş ve tanı koymadaki gecikmenin yaklaşık 15,8 yıl olduğu görülmüştür. AAA Türkiye grubunun 2005 yılında ortalama yaşı 23 olan 2838 hastayı dahil ettikleri çalışmada da semptomların başlangıç yaşı 9,6, tanıdaki gecikme 6,9 yıl olarak tespit edilmiştir (47). Görüldüğü gibi tanıdaki gecikme AAA'lı hastalarda önemli bir sorundur. Buna ek olarak, ataklar sırasında akut karın tablosu bulunması nedeniyle bu hastalara çok sayıda cerrahi girişim uygulanabilmekte ve tanı gecikmesi uzadıkça geçirilen cerrahi girişim sıklığı da artabilmektedir. Çalışmamızda da

AAA'lı hastaların kontrol grubuna göre (%53,3'e %18, p:0,001) anlamlı derecede yüksek oranda cerrahi girişim öyküsüne sahip olduğu bulunmuştur. İBS ve dispepside karın ağrısı bulunabildiği için çalışmamızda AAA tanısında gecikmeye neden olup olmadıkları araştırılmıştır. AAA tanısında gecikme süresi ile İBS veya dispepsi bulunması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Ancak AAA tanısındaki gecikme 5 yıldan az olanlarda 5 yıldan uzun olanlara göre İBS sıklığının (sırasıyla %28,9 ve %13,1 p:0,044) daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum İBS semptomları nedeniyle yapılan sık doktor ziyaretleri ya da uzman doktora gitme gereksiniminden kaynaklanmış olabilir.

Ailede mide barsak kanseri görülme sıklığı hasta grubunda istatistiksel olarak daha az saptanmıştır (%7,4'e %16,4 p:0,030). Literatürde sindirim sistemi kanseri sıklığı ile AAA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma mevcut değildir. Bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kronik hastalıklar uzun süreli hastalıklardır ve zaman içinde hastalarda çeşitli fonksiyonların kaybolmasına neden olurlar (9). Hem yaşam kalitesini düşürerek, hem de doğrudan biyolojik etkiyle depresyon ve anksiyete gibi birçok psikiyatrik bozukluğa da yol açarlar (10-12). AAA kronik bir hastalıktır ancak, hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında daha önce tanı almış psikiyatrik hastalık öyküsünün hasta grubunda daha fazla olduğu saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bunun nedeni olarak AAA'nin atak arası dönemlerde semptomsuz giden bir hastalık olması ve kolşisin tedavisi ile %95 hastada atak sıklığının belirgin azalması, %65 hastada atakların sonlanması olabilir (92).

6.SONUÇ

Çalışmamızda, yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikte olan AAA hastaları ve kontrol grubu sağlıklı olgularda sindirim sistemi yakınmalarının sıklığı araştırılmıştır.

Çalışma gruplarının sayıca azlığı nedeniyle çalışmamız hasta ve sağlıklı kontroller arasındaki farkı ortaya koymak açısından yetersiz olmakla birlikte, her bir gruptaki sıklığı doğru tanımlayabilmek açısından oldukça güvenilirdir. Çalışmamızda İBS sıklığı hasta grubunda (%18) kontrol grubuna (%10,7) oranla artmış saptanmakla birlikte arada istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Elde edilen bu oranlar normal popülasyondaki İBS görülme sıklığı ile benzerdir. Ayrıca İBS saptanan hastaların %86,4'ü tanı öncesinde de benzer şikayetlerinin olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle mevcut İBS semptomlarının kolşisine bağlı olmadığı düşünülmüştür. Dispepsi sıklığı değerlendirildiğinde ise hasta (%37,7), ve kontrol grubunda (%35,2) benzer oranlar saptanmıştır ($p>0,05$). Ancak; AAA hastalarının kontrol grubu popülasyona göre istatistiksel olarak daha fazla PPI veya H²RB kullanıyor olması ($p<0,05$), dispeptik yakınmalarının maskeleniyor olabileceğini düşündürmüştür. Dışkılama alışkanlıklarına bakıldığında kontrol grubunda kabızlık yakınmalarının daha fazla, hasta grubunda ise ishal semptomlarının daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bunun, AAA hastalarının kullandıkları kolşisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

7.KAYNAKLAR

1. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatol* 2006; 45: 746-50.
2. Medlej- Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbone A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante* 2004;14:261-6.
3. Özdoğan H. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi ve Prognozu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(8):51-6
4. Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: Proved and non- proved associations; putative biological advantage. *Current Drug Targets* 2005; 4:105-12.
5. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1009-14.
6. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V. et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for Familial Mediterranean Fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: Evidence for a potential disease-modifying effect. *Dig Dis Sci* 2006; 51:687-92.
7. Sönmez Ö. Tanrıverdi Ö. Olası Bir İlişki: Ülseratif Kolit ve Ailevi Akdeniz Ateşi - Olgu Sunumu, *Haseki Tıp Bülteni* 2010; 48: 53-5
8. Çetinkaya H. Aydınlı O.İrritabl Barsak Sendromu ile İnflamatuvar Barsak Hastalığı Arasındaki İlişki,*Güncel Gastroenteroloji Aralık* 2007,11(4):190-98
9. Bilir N. Değişen Sağlık Örüntülerinde Halk Sağlığı Çalışanlarının Rolü: Kronik Hastalıklar ve Yaşlılık Sorunları. *Toplum Hekimliği Bülteni*. 2006; 25(3):1-6.
10. Strain JJ, Lyons JS, Hammer JS, Fahs M, Lebovits A, Paddison PL et al. Cost Offset from a Psychiatric Consultation-liaison Intervention with Elderly Hip Fracture Patients. *American Journal of Psychiatry*. 1991; 148(8): 1044-1049.
11. Sim K, Rajasoorya C, Sin Fai Lam KN, Chew LS, Chan YH. High prevalence of psychiatric morbidity in a medical intensive care unit. *Singapore Medical Journal*. 2001; 42(11): 522- 525.

12. Gagnon LM, Patten SB. Major depression and its association with long-term medical conditions. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2002; 47(2): 149- 152.
13. Palsson OF, Drossman DA. Psychiatric and Psychological Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome and the Role of Psychological Treatments. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34:281-303.
14. Eker M.,Eker Ö.Depresyon ve İrritabl Barsak Sendromunun Nörobiyolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2009;1:120-131
15. Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L ve ark. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 9-14.
16. Onat AM, Ozçakar L, Oztürk MA ve ark. Plasma and platelet serotonin levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 16-20.
17. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, et al. Abnormalities of 5 hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:349-357.
18. Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis phenotype genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003;16:431-4
19. Drenth JP, Van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57.
20. Gilgil E, Arman Mİ. Ailesel Akdeniz Ateşi. In: Göksoy T. (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. Antalya: Yüce Yayım 2002.
- 21-Peru H.,Elmacı A. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma, *Genel Tıp Derg* 2008;18(1):1-7
22. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et all. MEFV mutation analysis in patient suffering from amiloidosis of Familial Medteranean Fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
23. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
24. Alp H, Tan H, Orbak Z, Selimoglu A. Ailevi Akdeniz Atesi. *Sendrom* 1998;10(9):64-69.

25. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-7.
26. Sohar E, Heller J, Heller H. Genetics of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1961;107:529-38.
27. 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. *N Engl J Med.* 1986;314:1001-5.
28. Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 287:1302, 1972
29. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T: A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul* 5:44-49, 1972
30. The international FMF Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause FMF. *Cell* 1997; 90: 797-807.
31. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001 Jul;9(7):553-5.
32. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int.* 2009 Jul 30.
33. Ben-Chetrit E, Levy M. 1998. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351 (9103),659-664.
34. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.
35. The French AAA Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever: *Nat Genet* 1997;17:25-31.
36. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisan M, Dargemont C, Amselem S. Alternative splicing at the MEFV locus involved in Familial Mediterranean Fever regulates translocation of the marenostriin/pyrin protein to the nucleus. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(20): 3001-9.

37. Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infervers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004;24:194-8.
38. The International AAA Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever: *Cell* 1997;90:797-807.
39. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N, Akçakuş M, Taştan H, Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Human Mutation* 2000;15:118-119
40. Aviva Mimouni, Nurit Magal, Nava Stoffman, Tamy Shohat, Ara Minasian, Michael Krasnov, Gabrielle J. Halpern, Jerome I. Rotter, Nathan Fischel-Ghodsian, Yehuda L. Danon, and Mordechai Shohat Familial Mediterranean: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000;105(5):1-7.
41. Banu Balci , Keriman Tinaztepe , Engin Yılmaz , Şafak Guçer Seza Ozen, Rezan Topaloğlu , Nesrin Beşbaş , Meral Ozguç Ayşin Bakkaloğlu MEFV gene mutations in Familial Mediterranean Fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17:1921-23.
42. Chen X, Fishel-Ghodsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, Lotan R, Danon Y, Shohat M. Assesment of pyrin gene mutations in Turks with Familial Mediterranean Fever. *Hum Mutat* 1998; 11:6,456-460.
43. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, Kastner DL, Pras M, Pras E. Genotype-phenotype assesment of common genotypes among patients with Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 2000 Jul; 27(7) 1703-7.
44. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003;11:591-604.
45. Doganavsargil E , Keser G., Gümüşdiş G. Ailesel Akdeniz atesi. *Klinik romatoloji. İstanbul:Deniz Matbaası;1999.s.467-74.*
46. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967 Aug;43(2):227-53.

47. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84(1):1-11.
48. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006 Apr;26(6):489-96.
49. Micaela La Regina, Gabriella Nucera, Marialuisa Diaco, Antonio Procopio, Giovanni Gasbarrini, Cecile Notarnicola, Isabelle Kone-Paut, Isabelle Touitou and Raffaele Manna Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2004;12(2):85 –6.
50. Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003;23(1):41-43.
51. Önen F. Ailesel Akdeniz atesi artriti. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):21-26
52. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer Y, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27(2):67-72.
53. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *J Rheumatol* 2001;44(6):1416-9.
54. Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr* 1999;41(3):387-90.
55. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında ailevi Akdeniz atesi hastalığı ve amiloidoz: *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12:1-7.
56. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, Trau H. (2000). Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 42(5 Pt 1):791 –5.
57. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:533-5.
58. Cekin AH, Dalbudak N, Kunefeci G, Gur G, Boyacioglu S. Familial Mediterranean fever with massive recurrent ascites: A case report. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:276-9.

59. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-9
60. Elönü M. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Koagülasyon parametreleri ve Trombosit fonksiyonları. Uzmanlık Tezi Erciyes Ü.Kayseri (2009)
61. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, Pay S, Yesilova Z, Kenar L, Sanisoglu SY, Inal A, Tuzun A, Erdil A, Bagci S. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol.* 2004;138:526-33.
62. Haznedaroglu S, Oztürk MA, Sancak B, Goker B, Onat AM, Bukan N, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4 Suppl 38): S77-80.
63. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz atesi: T.Klin Pediatri 2002;11:160-70.
64. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-85.
65. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14:477-98.
66. Deborah Zemer, M.D., Mordechai Pras, M.D., Ezra Sohar, M.D., Michaela Modan, M.SC., Shaltiel Cabili, M.D., and Joseph Gafni, M.D.(1974). A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 291:932– 44.
- 67.. Düzova A, Bakkaloğlu A, Besbas N, Topaloğlu R., Özen S., Özaltın F.Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:509-14.
68. Tunca, M., Tankurt, E., Akbaylar-Akpınar, Akar S. Hizli N., Gönen O. (1997). The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 36(9):1005– 8.
69. Ben-Chetrit, E., Levy, M. (2003). Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 62(10):916– 9
70. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 123: 2108–2131, 2002.
71. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-5.

72. Akpınar H, Kilic B, Amanvermez D, Aslan O, Sönmez I. Prevalance of irritable bowel syndrome in Izmir Narlidere region. Gut 2001.
73. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, Spiller R, Talley NJ, Thompson WG. Appendix B: Rome III Diagnostic Criteria for FGIDs Rev Gastroenterol Mex. 2010 oct-dec;75(4):511-516
74. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. ACP J Club. 2004 Sep-Oct;141(2):44.
75. Sağlam E. Yarış E., Bilge S Serotonin ve Gastrointestinal sistem O.M.Ü. Tıp Dergisi 20(4): 217–223, 2003
76. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M., Neal K. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in postdysenteric irritable bowel syndrome. Gut 2000; 47:804-811.
77. Wheatcroft J, Wakelin D, Smith A, Mahoney CR, Mawe G, Spiller R. Enterochromaffin cell hyperplasia and decreased serotonin transporter in a mouse model of postinfectious bowel dysfunction. Neurogastroenterol Motil 2005; 17:863-870.
78. Quigley EM. Changing face of irritable bowel disease. World J Gastroenterol 2006; 12: 1-5.
79. Çetinkaya H., Aydınli O.İrritabl Barsak Sendromu ile İnflamatuvar Barsak Hastalığı Arasındaki İlişki,Güncel Gastroenteroloji Aralık 2007,11(4):190-98
80. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(6):643-54
81. Gulersoy Ozaydın AN, Calı S, Turkyılmaz AS, Hancıoğlu A, Marmara Sağlık Eğitim ve Arastırma Vakfı. TURHEP Turkiye Helikobakter Piloni Prevalans Arastırması 2003 Arastırma Raporu. Eray Basım Hiz. Tic. Ltd. Sti. İstanbul. 2007
82. Bal K. Dispepsi. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 9-17
83. Uslan M. Roma III kriterlerine göre tanı alan fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik inflamasyonun özellikleri. Uzmanlık Tezi Afyon Kocatepe Ü.Afyonkarahisar (2008)

84. Nimish Vakil, MD, Farid Kianifard, PhD, and Ivan Bottoli, MD Exploratory Study of Tegaserod for Dyspepsia in Women Receiving PPIs for Heartburn Arch Drug Info 2008;1:79–88
85. Bor S. Gastroözofageal Reflü Hastalığı. Actüel Medicine. Haziran 2001;53-65
86. Lembo A, Camilleri M. Chronic Constipation. NEJM 2003; 349: 1360-368.
- 87.155. Türkay C, Aydoğan T, Özden A. Konstipasyon tanım ve epidemiyolojisi. Güncel Gastroenteroloji 2005; 48-52.
88. İ.Yurdakul,Kronik Kabızlık, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58 Kasım 2007; s. 43-58
89. Uzunismail H. Kr.Diyare. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, 57-69
90. An Evidence-Based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome. AJG Supplement To The American Journal of Gastroenterology Official Publication of The American College of Gastroenterology 2009;
91. Karaman N, Turkay C, Yonem O. (2003) Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. Turk J Gastroenterol 14: 128-131
92. Adam Mor, M.D., Rivka Gal, M.D., and Avi Livneh, M.D. Abdominal and Digestive System Associations of Familial Mediterranean Fever AJG – Vol. 98, No. 12, 2003
- 93.163. M. Kalyoncu, B. C. Acar, N. Cakar, A. Bakkaloglu, S. Ozturk, E. Dereli, M. Tunca, O. Kasapcopur, F. Yalcinkaya, S. Ozen Are carriers for MEFV mutations "healthy"? Clin Exp Rheumatol. 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S120-2
94. Daraji W., Mahmoud R., İlyas M. Gastric Changes Following Colchicine Therapy in Patients with FMF. Dig Dis Sci (2008) 53:2079–2082
95. G. Werne, E. Eaker Colchicine Is an Effective Treatment for Patients with Chronic Constipation. Digestive Diseases and Sciences, Vol. 42, No. 9 (September 1997), pp. 1959 ± 1963
96. Sayın B, Yıldırım N, Soyduñç P, Dede D Ailevi Akdeniz ateşi ve periarteritis nodosa birlikteliğinde gelişen karaciğer ve böbrekte subkapsüler hematom ve hemanjiom rüptürü. Ege Tıp Dergisi. 2008, Cilt 47, Sayı 1, Sayfa(lar) 055-059

97. Erdem F. *MEFV Gene Mutations in Behçet's Disease*. The Eurasian Journal of Medicine 39, August 2007:130-33
98. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
99. Livneh A, Aksentijevich I, Langevitz P ve ark. A single mutated MEFV allele in Israeli patients suffering from familial Mediterranean fever and Behçet's disease (FMF-BD). *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 191-6.
100. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behçet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 48-52.
101. Matzner Y. Biologic and clinical advances in Familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995, 18: 197-204.