



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr. İrem ŞAHİNOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN

Kahramanmaraş 2016



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

Dr. İrem ŞAHİNOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN

Kahramanmaraş 2016

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; bende büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ve titizlik ile aktaran, sıcaklık ve samimiyetini her zaman hissettiğim aynı zamanda tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e,

Eğitimim süresince anlayış ve hoşgörüsüyle hep desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Asistanlık hayatım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, eğitimci kimliğinin yanında; sıkıntılarımı paylaşabildiğim bir arkadaş olan yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam, sayın Doç. Dr. Kamile Gül'e,

Kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim ve çok mutlu olduğum sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Ekrem Doğan'a, Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Özkan Güngör'e , Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e ,Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a, Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan'a, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öcal'a ,Uzm. Dr. Murat İspiroğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin'e, ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a,

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; sevgili annem Fernuse Gökalp'e, sevgili babam Muharrem Gökalp'e, canım kardeşim Halil Erdem Gökalp'e,

Sevgisini ve desteğini hep hissettiğim eşim Dr. Mustafa Serhat Şahinoğlu'na sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem ŞAHİNOĞLU

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ, ANKSİYETE VE DEPRESYON

Ailesel Akdeniz Ateşi ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, sinovit atakları ile karakterizedir. AAA otoinflamatuvar bir hastalık olup yaşam boyu tedavi gerektirir. Kronik hastalıklar, depresyon ve anksiyete başta olmak üzere ruhsal bozukluklarla sıklıkla bir arada bulunmaktadır. AAA hastalığında gözlenen fiziksel kısıtlılıkların, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kronik bir hastalığa sahip olmanın yol açtığı diğer faktörlerin depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

AAA hastalığı tekrarlayan ataklarla seyretmektedir. Hastalığın kontrol edilemez seyrine karşı ortaya çıkan çaresizlik duygusu ile başa çıkabilmeyi hastaların mizaç özellikleri etkileyebilir. AAA hastalarında mizaç özellikleri şimdiye kadar yapılan çalışmalarda incelenmemiştir. Çalışmamızda AAA olgularında en sık görülen baskın mizaç tipinin belirlenmesi ve AAA olgularında anksiyete ve depresyon sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 73 AAA tanılı hasta ve 30 hiçbir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastalarda ve sağlıklı kontrol gruplarında, depresyon ve anksiyete, hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği ile değerlendirildi ve mizaç tipini ortaya koyma amaçlı Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire (TEMPS-A) mizaç ölçeği kullanıldı. HAD ölçeğine göre hem anksiyete hem de depresyon görülme sıklığının hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı (sırası ile p değerleri $p=0,02$ ve $p=0,002$). TEMPS-A mizaç ölçeği kullanılarak AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipleri depresif mizaç (% 20,5) ve anksiyöz mizaç (% 20,5) olarak belirlendi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise depresif mizaç görülme sıklığının AAA hastalarında artmış olduğu saptandı ($p=0,02$).

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen veriler AAA hastalarında hem anksiyete hem de depresyonun sağlıklı kişilere göre daha sık görüldüğünü gösterdi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer önemli sonuç ise AAA hastalarında en sık görülen

baskın mizaç tiplerinin anksiyöz ve depresif mizaç olduğu ve AAA hastalarında depresif mizaç görülme sıklığının sağlıklı kişilere göre artmış olduğudur.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Depresyon, Anksiyete, Mizaç

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is a common disease in our country (Turkey). It is autosomal recessive and characterized by recurrent self-limiting episodes of fever, peritonitis, pleuritis, and synovitis. FMF is a autoinflammatory disorder requiring lifelong treatment. In patients with chronic illness, the presence of mood disorders, such as depression and anxiety, is frequent. It has been suggested in correlational studies that possible factors for depression include functional limitations, pro-inflammatory cytokines and other factors associated with having a chronic disease.

FMF is characterized by recurrent episodes. Temperament characteristics can affect ability of coping with helplessness due to the uncontrollable and progressive nature of the disease. Temperament characteristics of FMF patients has not been examined in previous studies. The aim of this study to determine the most common dominant affective temperaments in patients with FMF and evaluate the frequency of depression and anxiety in FMF patients.

Seventy three (73) patients with FMF and thirty (30) healthy controls who were matched for sex and age and have no other systemic diseases were included in our study. In patients and healthy control groups depression and anxiety were assessed with hospital anxiety depression scale (HADS) and The Turkish version of the Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire scale was used to determine the dominant affective temperament. According to HAD scale prevalence of either anxiety or depression was found higher in FMF patients compared to healthy controls ($p=0,02$ for anxiety, $p=0,002$ for depression). By using The Turkish version of the Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire scale, depressive temperament (%20,5) and anxious temperament (%20,5) were found as the most common dominant affective temperament in patients with FMF. Depressive temperament was found more frequent in FMF patients compared to healthy controls ($p=0,02$).

In conclusion, to the data of our study, either anxiety or depression are more common among FMF patients compared to healthy subjects. Another important result of our study is depressive and anxious temperament are the most common dominant

affective temperaments among FMF patients and depressive temperament is more frequent in FMF patients than healthy subjects.

KeyWords: Familial Mediterranean Fever, Depression, Anxiety, Temperament

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Genetik.....	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Klinik Özellikler	7
2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları	11
2.1.8. Tanı	12
2.1.9. Ayırıcı Tanı	14
2.1.10. AAA tedavisi	15
2.1.11. Prognoz	18
2.2. Depresyon, Anksiyete ve Mizaç.....	18
2.2.1. Depresyon	18
2.2.2. Anksiyete.....	23
2.2.3. Mizaç.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta seçimi:.....	28
3.2. Dışlama Kriterleri	28
3.3. Psikolojik Durum İncelemesi	29
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30

4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	56

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Atesi
Anti-TNF	: Anti tümör nekroz faktörü
ASC	: Speck-Like Protein
AFR	: Akut faz reaktanı
BDE-II	: Beck depresyon envanteri 2
CDI	: The Children's Depression Inventory
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
CARD	: Caspase recruitment domain
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
CRP	: C-reaktif protein
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBE	: Erizipel benzeri eritem
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FCAS	: Familyal Soğuk Ürtiker Sendromu
GN	: Glomerülonefrit
HAD	: Hastane anksiyete ve depresyon envanteri
HAM-D	: Hamilton depresyon envanteri
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HHA	: Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks
HIDS	: Hiper immunglobulin D sendromu
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası
ICE	: Interlökin-1 beta converting enzim
IDO	: Indolamin 2-3 dioksijenaz
IFN- α	: Interferon alfa
IFN- γ	: Interferon gama
IG	: Immunglobulin
IL	: Interlökin
Kb	: Kilobaz
MEFV	: Mediterranean fever

MSS	: Merkezi sinir sistemi
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NOMID	: Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
PAAKC	: Posteroanterior akciğer grafisi
PFAPA	: Periyodik ates, adenopati, faranjit, aftlar
SAA	: Serum amiloid A
SCARED	: Screen for Child Anxiety-related Emotional Disorders
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SNRI	: Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü
SSRI	: Selektif serotonin reuptake inhibitörü
TEMPS-A	: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire
TRAPS	: Tümör nekroze edici faktör bağlantılı periyodik ateş sendromu
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TSA	: Trisiklik antidepresanlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Pirin (marenostriin) proteinin şematik görünümü.	5

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Farklı Toplumlardaki AAA Hastalarındaki Ana Klinik Özelliklerin Prevalansı.....	7
Tablo 2.2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 2.3. Livneh Ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri	13
Tablo 2.4. AAA’inde Belirti Ve Bulgulara Göre Ayırıcı Tanı.....	15
Tablo 2.5. Depresif Semptomlar	19
Tablo 2.6. Depresyon Değerlendirme Ölçütleri.....	21
Tablo 4.1. Çalışma Ve Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verileri	31
Tablo 4.2. Çalışma Grubu Hastalarının Klinik Verileri	32
Tablo 4.3. Çalışma Ve Kontrol Grubunun Anksiyete Ve Depresyon Varlığı Açısından Karşılaştırılmalı Sonuçları	32
Tablo 4.4. Hasta Ve Kontrol Gruplarının TEMPS-A Mizaç Ölçeğine Göre Mizaç Özelliklerinin Karşılaştırılmalı Sonuçları.....	33

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, sinovit atakları ile karakterize bir hastalıktır (1).

Otozomal resesif geçiş gösteren AAA'nin, primer olarak Akdeniz kökenli popülasyonu (Non-Askenazi Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar) etkilediği bilinmekteyse de, insan göçlerine bağlı olarak hastalık tüm dünyadan rapor edilmeye başlanmıştır (1-4) .

MEFV (MEditerranean FeVer) gen mutasyonu, ilk defa 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmesi hastalığın patogenezinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur (5). Bu mutasyon, apoptozis, ateş ve inflamasyonda önemli anahtar role sahip pyrin ve ürünlerinde defekte neden olmakta ve kontrolsüz inflamasyonun meydana gelmesini tetiklemektedir (4, 6-8).

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar. Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0'dir. Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir.

Hastaların % 90'ında ateşli karın ağrısı görülür. Vakaların % 40'ında göğüs tutulumu olur (1). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Konstriktif perikardit, kardiyak tamponad nadirdir (9). Eklem tutulumu hastaların % 75'inde görülür (1, 10).

Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak erizipel benzeri eritem (EBE) hastalığa özgüdür. Poliarteritis nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve değişik formlardaki glomerülo nefritler (GN) AAA'nde görülebilir (11-15). Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. AAA'nin en ciddi bulgusu amiloid A protein birikimiyle ortaya çıkan AA tipi amiloidozdur. En önemli klinik bulgusu nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğidir (13).

AAA tanısı klinik verilere dayanılarak konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer AAA kriterleri kullanılabilir. Tel-Hashomer tanı kriterlerinde majör ve minör kriterler belirlenmiştir. 2'den fazla majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter ile kesin tanı konulur; 1 majör + 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir (16, 17).

Kolşisin, 1972 yılında Goldfinger'in ve aynı dönemlerde Türkiye'den Özkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile AAA hastalarında tedavi seçeneği olarak yerini

almıştır (18, 19). Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını, hem de amiloidoz gelişmesini önler (20, 21). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir (22, 23). İlacın en çok görülen yan etkisi ishaldir (24). Hematolojik yan etkiler oldukça nadirdir (25).

Günümüzde ilaç tedavilerindeki önemli ilerlemeler ile beraber kronik hastalığı olan bireylerin yaşam süreleri daha uzun olmaktadır. Kronik hastalığı olan bireylerde komorbidite olarak depresyon ve anksiyete sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın etkisi aile hayatı, sosyal ilişkiler, iş hayatı gibi yaşamın tüm alanlarında görülebilir. Ağrı, fiziksel disabilite, sosyal aktivitelerin kaybı tek tek ya da hep birlikte rol oynayarak, duygudurum bozukluklarına yol açabilir. AAA de gerek ataklar sırasında gerekse atak dışı dönemlerde devam eden subklinik inflmasyonun depresyon patogenezinde rol oynayabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

AAA hastalığında olduğu gibi mizaç da genetik yatkınlıklara dayanır ve tekrarlayan ataklarla seyreden bir hastalık olan AAA de hastaların stresle başa çıkmadaki başarılarını mizaç özellikleri etkileyebilir. Mizaç ile psikopatoloji arasında, özellikle duygulanım mizaçları ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki olduğu göz önünde bulundurulursa AAA hastalarında mizaç özelliklerinin belirlenmesi faydalı olacaktır.

Biz bu çalışmada AAA olgularında en sık görülen baskın mizaç tipini belirlemeyi, mizaç özelliklerini sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamayı ve hem aksiyete hem de depresyon sıklığını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tarihçe

AAA olduğu düşünölen ilk vaka, 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından yayınlanan tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuktur (26).

1945 yılında 10 Ashkenazi Yahudisi'nde " Benign Paroksizmal Peritonit " adı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (27). 1948 yılında 'periyodik hastalık' tanımını kullanılmıştır (28). 1952'de Mamou ve Cattan tarafından hastalığın AA tipi (sekonder tip) amiloidoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Aynı yıllarda İsrail'deki hekimler tarafından hastalığın otozomal resesif geçişi belgelenmiştir (29). 1958 de ilk kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanımı kullanılmıştır (30). Türkiye'den ilk vaka 1946'da bildirilmiştir (31).

Kolşisinin AAA tedavisinde kullanılabileceği ilk kez 1972 yılında yayınlanmıştır (18). Kolşisinin kullanımı yaygınlaşmaya başladıktan sonra hem AAA ataklarının önlendiği hem de amiloidoz gelişmesinin engellendiğini hatta duraklatılıp gerilemesinin sağlandığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (21, 29). 1992'de MEFV (MEditerranean FeVer) geninin 16.kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır. 1997 yılında eş zamanlı olarak iki ayrı grup MEFV (MEditerranean FeVer) geninin tam lokalizasyonunu ve kodladığı amino asit sıralamasını yayınladılar. AAA hastalığının tarihinde çok önemli bir dönüm noktası olan bu keşif ile, hem o güne kadar varlığı bilinmeyen bir proteinin (pirin/marenostin) varlığı anlaşıldı, hemde birkaç yıl sonra "otoinflamatuvar hastalıklar" adıyla bir araya getirilecek olan bir hastalık grubunun temelleri atılmış oldu (29).

2.1.2. Epidemiyoloji

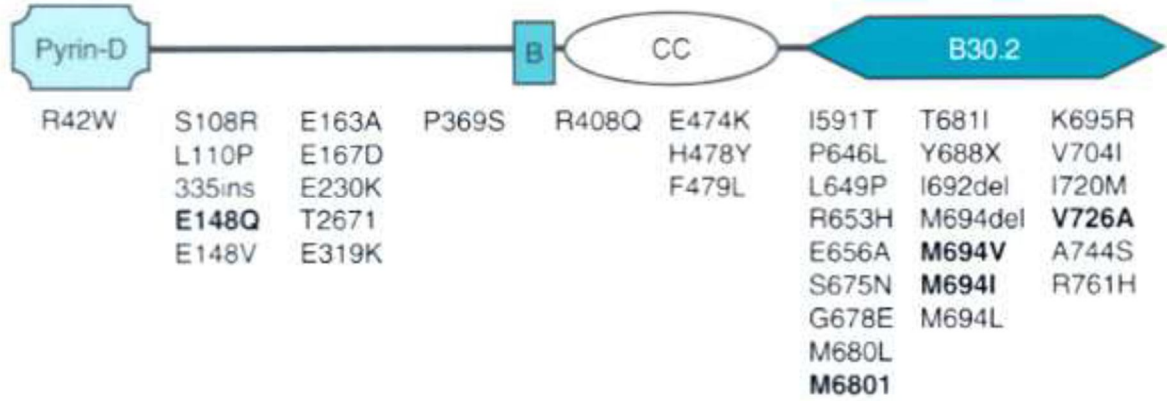
Ailevi Akdeniz ateşi Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler gibi Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda sık görölmektedir. Non Askenazi Yahudilerde hastalığın yaygınlığı 1/250 ile 1/500 olarak bildirilmiştir. Türk toplumunda ki genel prevalans tahmini 1/1.073 olarak bildirilmiştir (32, 33). Fakat orta Anadolu'da 1/395'e varan

yüksek bir sıklıkta görülmektedir (33). MEFV mutasyonu taşıyıcı sıklığı, Sefardik Yahudiler 'de 1/3-1/5,

Ermeniler' de 1/3-1/7, Araplar 'da 1/5 gibi yüksek sıklıkta saptanmıştır (34-37). Türkiye'de taşıyıcı sıklığının 1/5 olduğu bildirilmiştir (38). Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0'dir (39).

2.1.3.Etiyoloji

AAA hastalığından sorumlu MEFV (MEditerranean FeVer) gen mutasyonu, ilk defa 1992 yılında, 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir (5, 40). MEFV geni 16. Kromozomun 15 kilobazlık (kb) genomik DNA'sını kapsayan bir bölgede yer alır ve 10 ekzon içermektedir. Bu genin kodladığı 3.7 kb'lik transkriptin oluşturduğu protein ürünü olan “ pyrin/marenostrin” 781 amino asit uzunluğundadır. Pyrinin N-terminalinin ilk 92 amino asitlik bölgesinde yer alan bir motife “pyrin domaini” adı verilmiştir. Bu motif son zamanlarda klonlanan bazı proteinlerin yapısında da yer almaktadır. Pyrin domaininin görevi, sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda rol oynayan proteinlerin etkileşimini kolaylaştırmaktır. Pyrinin C-terminal kısmında yer alan “B-box” ve “coiled coil” domainleri birçok proteinde olduğu gibi multimerizasyonda rol oynar. Yine C-terminal kısmında yer alan B30.2 domainin fonksiyonu ise protein/protein etkileşimine katkıda bulunmaktır (40, 41). Bugüne dek MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon bildirilmiştir (42, 43). Bunların birçoğu 10'uncu ekzonda yer alır (Şekil 2.1)(44).



Şekil 2.1. Pirin (marenostirin) proteinin şematik görünümü, Pyrin Domaini dahil 4 korunmuş domain, bir koil halinde domain ve B30.2 domaini, koyu renkli bölgeler 5 en sık mutasyonu gösterir -Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition, (2005)'den alınmıştır.

Tüm FMF hastalarının neredeyse %99'unda görülen beş yaygın mutasyon mevcuttur; bunlar M694V, V726A, M680I, M694I ve E148Q'dur (33, 38, 45). Yahudi ve Arap kökenlilerde yapılan bir çalışmada en sık görülen 5 MEFV mutasyonunun, AAA hastalarında %91 oranında bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre, en önemli 4 mutasyon (M680I, M694V, V726A, E148Q) Askhenazi Yahudilerinde 1:4.5, Fas Yahudilerinde 1:4.7, Irak Yahudilerinde 1:3.5, Müslüman Araplarda 1:4.3 oranında bulunmuştur. Düşük penetranslı E148Q ve V726A mutasyonlarının asemptomatik hastalarda genetik tanıyla ortaya konabildiği gösterilmiştir (46).

2.1.4. Genetik

Birçok AAA hastası ve ailelerinin alındığı çalışmalar hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu göstermiştir (1).

AAA mutasyonlarının büyük çoğunluğu tek nükleotid değişimi sonucu aminoasit değişikliği oluşmasına bağlıdır. Sadece 10. ekzonda yer alan bir nonsens mutasyon ve 2. ekzonda yer alan bir frame shift (çerçeve kayması) mutasyonu pyrin proteininde trunkasyona neden olmaktadır. 2. ekzonda yer alan, 148. Aminoasitte glutamik asit yerine glutamin geçmesiyle gerçekleşen E148Q mutasyonu Akdeniz toplumlarında sık görülen bir varyant olup, non patojen olduğu düşünülmektedir.

Ancak homozigot E148Q taşıyıcılarında AAA'in klinik bulguları görülebilmektedir. E148Q kompleks alleli taşıyıcılığı, tek başına E148Q mutasyonu taşıyıcılığından daha ağır seyirli fenotiple ilişkili bulunmuştur. Örneğin bazı çalışmalarda V726A-E148Q kompleks allelinin amiloidoz için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca M694I-E148Q kompleks alleli taşıyıcılığının dominant geçişli tipik AAA hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde 694. kodon delesyonunun da dominant geçişli hastalığa neden olduğu öne sürülmüştür (42, 43, 47, 48).

En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonlarında sistemik amiloidoz gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Türklerde diğer mutasyonlarla birlikte de amiloidoz görülebileceği bildirilmiştir. M694V homozigotluğunun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipeloid eritem riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (49, 50).

2.1.5. Patogenez

AAA'da MEFV mutasyonuna bağlı olarak pyrinin defektif olması sonucu inflamasyona yatkınlığın arttığı ve hastaların proinflamatuvar bir seyir gösterdiği, ataklar sırasında inflamasyonun aşikar bir hale geldiği kabul edilmektedir. Pyrin/marenostri'nin 92 aminoasitlik N-terminal parçasının, normal pyrin fonksiyonunda ve AAA ataklarında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Pyrin domaini adı verilen bu N-terminal domaini; ölüm domainlerine, ölüm efektör domainlerine ve kaspaz toplanma(caspase recruitment) domainlerine (CARD) yapısal olarak benzemektedir. Pyrinin "pyrin" domaini ASC (CARD içeren ve apoptoz ile ilişkili benek şeklinde "speck benzeri"protein) denilen bir adaptör proteinin "pyrin" domaini ile spesifik olarak etkileşime girer. Pyrin ile ASC etkileşimi IL-1 beta sekresyonu, nükleer faktör kapa B (NF-KB) aktivasyonu ve apoptozun regülasyonunda rol oynar. ASC hem pyrin domainleri aracılığı ile pyrine bağlanır, hem de CARD-CARD bağlanması aracılığı ile kaspaz-1'i (IL-1 beta dönüştürücü "converting" enzim; ICE) oligomerize ederek ASC-kaspaz 1 etkileşimini sağlar. ASC-Kaspaz -1 etkileşimi sonucu kaspaz-1 aktive olarak IL-1beta prekürsörünün biyolojik olarak aktif olan ve ateş ve inflamasyondan sorumlu aktif IL-1 beta şekline dönüşmesini sağlar. Pyrin aynı zamanda lökosit apoptozunda da rol oynar; NFKB aktivasyonunu düzenler. Pyrin öncelikli olarak nötrofillerde, eozinofillerde ve sitokin ile aktive monositlerde eksprese olur.

Pyrimin IL-1 beta sekresyonu, NFkB aktivasyonu ve apoptoz üzerine etkileri sonucu inflamasyon ile ilgili çeşitli sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz reaktanları artış gösterir. İnflamasyon ile ilişkili mediyatörlerden TNF alfa, IL-6, IL-8, çözümlenür IL-2 reseptörü, p55TNF reseptörü ve p75TNF reseptörünün AAA atakları esnasında yükseldiği gösterilmiştir (40, 47, 48).

2.1.6. Klinik Özellikler

FMF tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı atakları ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Bu bulgular sinovyum ve seröz membranların inflamasyonu nedeniyle görülür (51). Ataklar arasında hastalar asemptomatiktir.

Tablo 2.1. Farklı toplumlardaki AAA hastalarındaki ana klinik özelliklerin prevalansı (33).

Hasta özellikleri	Türkler (%)	Yahudiler (%)	Arablar (%)	Ermeniler (%)
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plevrit	31	40	43	87
Erizipel benzeri eritem	21	46	3	8

Tablo 2.1.'de değişik etnik gruplarda semptomların sıklıkları gösterilmektedir. Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar (1). Monozigotik ikizlerde hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (52). Belirtiler nadir olarak yaşamın ilk aylarından itibaren başlayabilir. Belirtilerin başlangıcı 40 yaşından sonra ise AAA tanısı oldukça şüphelidir. Erkek: kız oranı 1,5-2.0:1.0'dir.

Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arası farklılık gösterir, aynı kişilerin farklı ataklarında ve aynı ailenin üyeleri arasında da farklılıklar vardır.

Ateş

Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir. Seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir. Ateş tipik olarak aniden yükselir, bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme gözlenir. Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nin veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir.

Karın Belirtileri

Hastaların %90'ında ateşli karın ağrısı görülür (1). Ağrı lokalize başlayabilir; ancak çabucak yaygınlaşır, seyrek olarak lokalize kalır. Hasta bu dönemde yatakta, hareketsiz kalmayı tercih eder, fleksiyon pozisyonunda kalır. Muayenede karın hassastır, irritasyon bulguları vardır. Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların % 10-20'sinde ishal gözlenir. Tanı güçlüğü durumunda hasta yatırılıp, izlenir. Bazen apendektomi yapılması gerekli olabilir (9).

Kolşisin kendisi (% 10–20) kronik diare ve karın ağrısına neden olabilir Ayrıca terminal dönemde, gastrointestinal sistem amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen diyare gözlenebilir.

Akciğer Tutulumu

Vakaların % 40'ında plevral tutulumu olur (1). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür.

Abdominal ağrı olmadan göğüs ağrısı oldukça nadirdir. En sık pulmoner tutulum, %31.2 oranında görülen geçici plörittir, plevral efüzyon daha nadir görülür (53).

Eklem Tutulumu

Artrit ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü semptomdur. Hastaların %25'inde ilk semptom olabilir (54). Genelde ani başlangıçlı ateşin eşlik ettiği eklemde şişlik, hassasiyet, kızarıklık, ısı artışının olduğu bir klinik tablodur. Genelde 24-48 saat içinde kendiliğinden geriler, deformite bırakmaz. Kalça, bilekler, dizler gibi büyük eklemleri tutar. Çoğunlukla monoartrit tarzındadır. Sinoviyal sıvı sterilidir, fakat görünümü bulanık ve pürülan arasında değişkenlik gösterebilir, sinoviyal sıvıda nötrofil hakimiyeti vardır. Bazen AAA hastalarında görülen artriti septik artritinden ayırmak zor olabilir (55).

Kas Tutulumu

Uzamış febril miyalji son yıllarda tanımlanmıştır (9, 56). Altı haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve Non-Steroidal Antiinflamtuvar İlaçlara (NSAİİ) yanıt vermeyen miyalji görülür. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler. Patogenezinde otoimmüitenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Immunglobulin (Ig) düzeyinde yükseklik, vaskülitik döküntü, nefrit eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalarda ayrıca egzersizle ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı; genel kas ağrısı; fibromiyaljiye eşdeğer diğer belirtiler (% 30) görülebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi, kas biyopsileri normaldir (1, 56).

Erizipel Benzeri Deri Lezyonu

Erizipel benzeri deri lezyonu alt ekstremitelerde keskin sınırlı, hassas, şiş, ağrılı kırmızı lezyonlardır. Genelde diz ayak bileği arasında, ayak dorsumunda olur, ateş eşlik eder, 24-48 saat sürer. Selülit ile karışabilir. Biyopsilerde yüzeysel dermiş ödemi ve vaskülit olmaksızın perivasküler hücre infiltrasyonu görülebilir. Hastaların %7-40'ında görüldüğü bildirilmiştir (4). Genelde çocuk hastalarda görülür.

Vaskülit:

HSP ve PAN gibi klasik vaskülitler AAA hastalarında %7 ve %1 gibi genel topluma göre yüksek oranlarda bildirilmiştir (57).

Behçet hastalığı ve AAA'nın birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir (58).

Amiloidoz

AAA'nın en ciddi komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidoz karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanı olan serum amiloid-A (SAA) yıkım ürününün birikimi sonrası gelişmektedir. Amiloidoz önemli ölçüde belli hastalık periyodu sonrasında ortaya çıkmaktadır (fenotip 1). Fenotip 2 olarak isimlendirilen amiloidoz gelişimi öncesi asemptomatik hastalar da mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada Sefardik Yahudilerde %37, Iraklılarda %21, Türklerde %8, Ermenilerde %8 oranlarında amiloidoz saptanmıştır (59). Türk AAA grubunun yaptığı çalışmada Türklerde %12.9 gibi daha yüksek amiloidoz oranı saptanmıştır (39). AAA'da amiloidoz böbrek, adrenal bezler, barsak, dalak, karaciğer ve daha az olarak akciğer, tiroid, kalp, mide ve testiste olur. Bulgular genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar (13).

Amiloidoz gelişiminin AAA semptom sıklığı ve şiddetinden bağımsız olarak geliştiği bilinmektedir (4). Amiloid geliştiren ve geliştirmeyen AAA hastalarının klinik

özelliklerinin incelendiği bir çalışmada amiloid pozitif olan hastalarda hastalık başlangıcı daha erken yaşta, hastalık başlangıcı ile tanı arasındaki süre daha uzun bulunmuştur. Amiloid geliştirenlerde ailede AAA pozitifliği daha fazla saptanmıştır.

Yine bu grupta AAA ilişkili göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri deri lezyonu daha sık saptanmıştır (60). AAA'de böbrekler amiloidozdan en sık etkilenen organlardır (4). Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun klinik sonuçlarıdır. Hastalar genelde normotansiftir ve AAA ilişkili amiloidozda da hematüri görülmez (32). AAA'lı hastalarda amiloidoz gelişiminden 3-5 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişebilmektedir. Kolşisin tedavisinin bu hastaların tedavisinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Serum kreatinin değerinin 1.5 mgr/dl üzerinde olması, tedaviye uyumsuzluk ve böbrek biopsisinde interstisyel fibrozis varlığı SDBY gelişimi için kötü prognostik faktörlerdir (12). AAA'da kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler amiloidoz birikiminin saptandığı diğer organlardır (61).

Tanı proteinüri saptanan ve nefritik idrar sediment örneği olmayan AAA hastasında yapılan böbrek biyopsi ile konulur. Kongo-kırmızısı ile boyanan ve polarize ışık altında incelenen örneklerde karakteristik elma-yeşili refle görülür, bu özellik tanıda altın standarttır. Duyarlılık renal biyopside % 88 rektal biyopside % 60-80, gingival biyopside % 19'dur (3). Rektal veya kemik iliği biyopsisi ile de tanı alan vakalar vardır. Kemik iliği biyopsisinin duyarlılığı rektal biyopsiye yakındır; abdominal yağ dokusunun aspirasyonunun duyarlılığı daha azdır (62, 63).

Kolşisin tedavisi gündeme gelmeden önce AAA hastalarında amiloidoz gelişme prevalansı %60 olarak bildirilirken, kolşisin tedavisi kullanılmaya başlandıktan sonra, düzenli tedavi alanlarda amiloidoz gelişme riski %5'den az olarak bildirilmektedir (33, 64).

Gebelik ve Fertilité

İnfertilite kolşisin kullanmayan kadınların % 30'unda görülür. Neden sıklıkla ovulasyon defektidir. Peritoneal enflamasyona bağlı gelişmesi beklenen tubal adhezyon seyrek olarak tanımlanmıştır (65, 66). Tedavisiz vakaların % 20-30'unda abortus gözlenir, kalan gebeliklerin % 90'ı, 38 hafta üzerinde, 3 kg'dan ağır bebeklerle sonlanır. Kolşisin tedavisinin fertilité, abortus, gebelik süresi ve doğum ağırlığı üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Kolşisin anne sütüne ve fetal dolaşıma geçer. Teratojenik etkisi gösterilememiştir. Bazı yayınlarda gebelik döneminin hastalık şiddetini azalttığı rapor edilmiştir (9, 67).

AAA'da erkek fertilitesi etkilenmez. Kolşisinin sperm yapımı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi tam bilinmemektedir. AAA'da olumsuz etki gösterilememişken, Behçet hastalığında % 37 azospermi tanımlanmıştır (68).

2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

Tüm atak tiplerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin, SAA proteini, $\beta 2$ mikroglobulin gibi akut faz proteinlerinde artış olur. CRP artışının diğer inflamatuvar durumlara göre AAA atağında daha fazla olduğu bildirilmiştir (69).

Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar sırasında değil, atak aralarında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (70, 71).

Genellikle idrar analizi amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşık olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir (9).

Artrit atağı ile başvuran hastalarda direkt görüntüleme bir patoloji saptanmaz. Sinovial sıvı incelemesinde steril olmakla beraber beyaz küre artışı vardır, bazen beyaz küre sayısı 100.000/mm³'e ulaşabilir (72).

Peritonit atağı ile gelen bir hastada çekilen direkt karın grafisinde, ince barsaklarda dilatasyon ve hava sıvı seviyeleri izlenebilir. Çekilen karın tomografisinde mezenterik damarlarda vazokonstriksiyon, mezenterik veya retroperitoneal lenfadenopati, incebarsaklarda dilatasyon ve minimal asit gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Akut atak sırasında yapılan laparoskopi ya da laparotomilerde ödematoz ve hiperemik peritonu görmek mümkündür. Peritoneal biyopside steril nonspesifik inflamasyon izlenir. Kronik atakları olan bir hastada ise fibroz adezyonlar görülebilir (72, 73).

Plevrit atağı ile başvuran hastalarda en önemli bulgu, çekilen posteroanterior akciğer grafisinde (PAAKC) kostofrenik açıda küntleşmedir. Daha massif effüzyonlarda aynı tarafta atelektazi izlenebilir (72).

MEFV geninin tanımlanması ve mutasyonların belirlenmesi ile bazı hastalarda kesin tanı mümkündür. Yahudi, Türk, Ermeni, Arap kökenlilerde 4 mutasyon vakaların % 85'inde gösterilmektedir. Ancak tanımlanan mutasyon sayısının 140'dan fazla olduğunu hatırlayacak olursak; tanının mutasyon analizine dayandırılması için tüm bu

mutasyonların hastada olup olmadığına bakılması gerekir ki, bu yaklaşım maliyeti belirgin olarak artırır. Bununla birlikte mutasyon analizi, indeks vakasının (mutasyonu tanımlanmış AAA hastası) yakınmaları seyrek ve / veya atipik olan birinci derece yakınlarında tarama testi olarak kullanılabilir (74).

2.1.8. Tanı

AAA tanısı klinik bulgulara dayanır. Özellikle akut atak döneminde lökositoz, ESH ve AFR'da artış ile ataksız dönemlerde bu bulguların normale dönmesi, atakların kısa süre sonra kendiliğinden tam düzelmesi tanıda önemli yere sahiptir (33, 72, 73).

Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olmakla birlikte en çok kullanılan Tell-Hashomer Kriterleridir (Tablo 2.2). Tell-Hashomer kriterlerinde öykü, klinik bulgular, soygeçmiş ve hastanın kolşisine cevabı esas alınarak majör ve minör kriterler tanımlanmıştır (17, 58).

Tablo 2.2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Major kriterler

Serozitin eşlik ettiği, tekrarlayan ateşli epizodlar

Herhangi bir hastalığa bağlı olmayan AA tipi amiloidoz

Kolşisin tedavisine yanıt alınması

Minör Kriterler

Tekrarlayan ateşli epizodlar

Eripizel benzeri eritem

Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Kesin tanı:2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter. **Olası tanı:**1 majör + 1 minör kriter (17).

Tel Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de 1998'de Avi Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerdir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri (75).

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar	1. İnkomplet göğüs atakları
1. Peritonit (generalize)	2. İnkomplet artrit atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	3. Egzersizle bacak ağrısı
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	4. Kolşisine iyi yanıt
4. Tek başına ateş	
5. İnkomplet abdominal ataklar	
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü 2. Uygun etnik gruptan olmak 3. Şikayetlerin başladığında 20 yaşından küçük olmak 4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arasının semptomsuz olması 7. Geçici infl amatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi. 8. Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı 9. Sonuçsuz laparotomi girişimi veya beyaz apendiksini alınması 10. Ebeveynlerin akraba olması	

TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLET ATAKLAR
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. Normal veya 38 dereceden düşük ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artrit

Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir

Genetik analizin arada kalınan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik özellikleri ile tam bir tanıya oturmadıkları gibi, bazen genetik test de doktoru yönlendirmeyebilir. Tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda enfeksiyon ve neoplastik hastalıklar dışlandıktan sonra siklik nötropeni de akla getirilmelidir. Diğer otoenflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanı için klinik bulguların dikkatli sorgulanması, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi aile ağacının çıkarılması önemlidir (40) .

Halen tanıda klinik bulgular önemini korumaktadır. MEFV mutasyonu saptanmasa da, hastada tipik klinik bulgular mevcutsa kolşisin tedavisi başlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi önerilmektedir. Eğer hasta, kolşisin tedavisine yanıt veriyorsa, tedavi kesilip atakların tekrar ortaya çıkıp çıkmayacağı takip edilir. Eğer hastada kolşisin tedavisine yanıt yok ise, diğer periyodik ateş sendromları araştırılmalıdır (8).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında birçok hastalık akla gelir (tablo 2.4).

Kalıtsal tekrarlayan ateşler başlığı altında AAA, HIDS, TRAPS, NOMID/CINCA, MWS, FCAS sayılır (40). Kalıtsal tekrarlayan ateşler ve PFAPA sendromu otoenflamatuvar hastalıklardır, herhangi bir dış etken olmadan ortaya çıkarlar ve otoantikor titrelerinde artış yoktur.

Tablo 2.4. AAA’inde belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı

Ateşli ataklar	Abdominal ataklar
Kalıtsal tekrarlayan ateşler	Hereditör anjiyoödem
HIDS	Porfiri
TRAPS	Hiperlipidemi
NOMID/CINCA	Abdominal anjina
MWS	
FCAS	Eklem atakları
PFAPA	Behçet hastalığı
Behçet hastalığı	Reiter hastalığı
Crohn hastalığı	Spondiloartropati
Alerjik reaksiyon	Sarkoidoz
Hodking hastalığı	Romatizmal ateş
Hodking dışı lenfoma	Palindromik romatizma
Sıtma	Juvenil idiopatik artrit
Lyme hastalığı	Gut
Factitious ateş	İntermitant hidrartroz
	Menisküs yırtığı
	Septik artrit
Abdominal ataklar	
Renal kolik	Göğüs atakları
Kolelitiasis	Plöro-perikardit
Rekürren piyelonefrit ve İYE	Otoimmün plöro-perikardit
Rekürren kolesistit	(Sistemik lupus eritematosus)
Pelvik enflamatuvar hastalık	Rekürren benign perikardit
Rekürren pankreatit,peptik ülser	Pnömoni
Ovulasyon,menstruasyon ağrısı	Pulmoner emboli
Rekürren hemolitik episodlar	
Orak hücreli anemi	Skrotal ataklar
Abdominal epilepsi	Testis torsiyonu
Sifilitik nöropati	Epididimit,orşit
Behçet hastalığı,Crohn hastalığı	Behçet hastalığı
Ülseratif kolit	

2.1.10. AAA tedavisi

Kolşisin

Kolşisin AAA tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. ilk kez günlük kolşisin kullanımı 1972’de Goldfinger tarafından önerilmiştir (18).

Düzenli kolşisin kullanımı atak sıklığını, şiddetini azaltır ve amiloidoz gelişimini önler (21).

Farmakokinetik ve Etki Mekanizması

Tek doz çalışmalarında kolşisinin biyoyararlılığı % 24–88 arasındadır (76).

Tek bir doz verildikten 30–120 dk sonra kolşisinin serum konsantrasyonu en üst düzeye erişir ve 8–12 saatte hızla düşer. Plazmadan çabuk kayboluşu kolşisinin lökositler tarafından hızla alınışına bağlıdır. Nötrofillerdeki yarı ömrü plazmadakinin iki katı kadardır (35–40 saat) (77, 78). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tubulin-kolşisin kompleksleri kurarak tubulin fonksiyonunu bozmaktadır (22). Pirin proteininin de hücre içinde özellikle stoplazmada mikrotübüller ve aktin ile eş lokalizasyon göstermesi bu görüşü desteklemektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve nötrofillerde diğer hücrelere oranla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Nötrofillerin adhezyon moleküllerine bağlanmasını bozarak damar endoteli ile olan ilişkisini engeller (23).

Doz

Kolşisin ağız yoluyla verildiğinde maksimum serum konsantrasyonuna 30–120 dakikada ulaşır. Serum yarı ömrü ise ortalama 10–20 saat kadardır. Bu nedenle toplam günlük doz 2 ya da 3 seferde bölünmüş olarak verilmelidir. Erişkin hastalarda kullanılan doz 1,5–2 mg/gün'dür (79). Bazı hastalarda 1 mg /g dozu atakları kontrol altına alabilir ancak amiloidoz riskinden kurtulabilmek için erişkinlerin mutlaka günde 1,5 mg kolşisin alması gerekir. Hasta ve yakınlarına kolşisin tedavisinin atakları kontrol etmek ve amiloidoz riskini ortadan kaldırmak gibi 2 nedenle ömür boyu alınması gerektiği anlatılmalıdır (80).

Yan etkiler

Kolşisinin en bilinen yan etkileri bulantı, karın ağrısı, ishaldir. Bulantının %9, ishalin %7 oranında görüldüğü bildirilmiştir (81). Bu yan etkiler doz azaltımı sonrasında tekrar eski doza dönülerek giderilebilir. Terapötik dozlarda nadir görülen bir yan etki kemik iliği toksisitesine bağlı geçici lökopenidir. Myopati, nöropati, allerjik reaksiyonlar, ateş, karaciğer-böbrek testlerinde bozulma, alopesi diğer görülen nadir yan etkilerdir.

Akut kolşisin intoksikasyonunda kemik iliği hipoplazisi, myokard depresyonu, akut respiratuvar distres sendromu, akut oligürik böbrek yetmezliği görülebileceği bildirilmiştir (82). GFR'nin 50 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda doz azaltılması, 10 ml/dk'nın altında ise ilacın kesilmesi önerilmektedir (83).

Teratojenite ve Fertilitite

Kolşisinin nadiren azospermiye neden olduğunu bildiren birkaç yayın vardır. Ancak yapılan çalışmalar kolşisinin bu etkisinin tedavi dozlarının çok üstünde ortaya çıktığını göstermiştir (65, 84, 85). Hamilelikte ve süt veren annelerde kolşisine ara verilmemektedir. Anneye ya da fetusa zarar verdiğine dair anlamlı bir veri yoktur. Ancak lenfosit kültürlerinde kromozom anomalilerine rastlanmıştır. Ek risk faktörü olan annelerde amniosentez önerilmektedir. Kolşisin tedavisi öncesi yüksek olan düşük ve infertilite oranları (periton yapışıklıklarına bağlı) düzgün kolşisin tedavisi sonucu düşmüştür (65, 66, 85).

Tedavi Yanıtı

Düzenli kolşisin tedavisi ile hastaların yarısında ataklar tamamen ortadan kalkarken , % 40–45 kadarında atak sayısı ve şiddeti anlamlı olarak azalır. Hastaların % 5 kadarında ise kolşisin atakları baskılamakla yetersiz kalır. Ancak bu hastalarda da amiloidoz gelişmesini engellediği bildirilmiştir (86).

Atak Sırasında Tedavi

Atak başladıktan sonra verilen hiçbir ağrı kesicinin yararı olmamaktadır. Ayrıca atak başladıktan sonra kolşisin dozunu arttırmanın da bir yararı yoktur. Esas olan atağın gelmesini düzenli olarak kolşisin kullanarak engellemektir. Atak sırasında NSAİİ, ya da steroid enjeksiyonlarından yarar sağlanabileceği bildirilmiştir (87).

Kolşisin Dirençli Hastalarda Tedavi

Yüksek doz kolşisine (2 mg/gün) klinik yanıt vermeyen hastalar tedaviye dirençli kabul edilir. Üç ay içinde ikiden fazla atak geçirme yanıtızlığın göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu hastaları değerlendirirken ilk adım ilacın düzenli kullanıldığından emin olunmasıdır. Diğer bir adım tanının yeniden gözden geçirilmesidir. Diğer herediter periyodik ateş sendromları AAA bulgularını taklit edebilir ve bu hastalıklar kolşisine yanıtız olabilir.

IFN- α AAA'nin erken dönemlerinde 3-10 M.IU dozunda verildiğinde atakları durdurmakta etkin bulunmuştur (88). İkibindörtte ülkemizden yapılan bir çalışma kolşisin dirençli hastalarda IFN- α 'nın kullanımının yararlı olabileceğini göstermiştir (89). Randomize kontrollü bir çalışmada IFN- α ile başarı elde edilememiştir (90).

Kolşisin dirençli hastalarda günlük oral kolşisin tedavisi ile beraber haftalık intravenöz kolşisin kullanımı denenmiştir. Fakat bu yöntemin güvenilirliği açık değildir (91). Az sayıda kolşisin dirençli AAA hastasında talidomid, etanercept, infliximab, anakinra ile yanıt gözlenmiştir (92-96).

2.1.11. Prognoz

AAA'da prognozu belirleyen amiloidozdur. Amiloidozdan ölen hastaların % 90'ı 40 yaş, % 6'sı ise 6 yaş altındaydı (97). Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmediği ancak düzenli almayanlarda % 30 oranında ortaya çıkma riski olduğu gösterildi (21).

Kolşisinden sonra AAA'lı hastaların prognozu değişmiştir. Eskiden ölümcül olan bu hastalık, günümüzde zamanında tanı ve düzenli tedavi ile kontrol altına alınabilmiş ve hastalar normal bir yaşam sürdürme şansını yakalamışlardır (80).

Özçakar ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vaka raporunda selektif seratonin reuptake inhibitörü (SSRI) tedavisinin kullanıldığı bir AAA olgusunda hiç atak görülmediği belirtilmiştir (98). 11 rezistan AAA olgusunu kapsayan SSRI tedavisinin değerlendirildiği başka bir raporda ise SSRI sonrası hastaların ataklarında belirgin azalma olduğu belirtilmiştir (99). Ardısıra yayınlanan başka bir çalışmada kolşisin tedavisine yanıtı, dirençli ve sağlıklı kontrol gruplarında, serum ve trombosit seratonin düzeylerine bakıldığında, seratoninin kolşisin direncinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (100). Bu yayınlarla, SSRI tedavisinin de dirençli AAA olgularında tedaviye alternatif bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

2.2. Depresyon, Anksiyete ve Mizaç

2.2.1. Depresyon

Depresif bozukluklar, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünyada yeti yitimine neden olan ilk 10 hastalık listesinde ilk sıralarda yer alması tahmin edilen, sık görülen, sağlık harcamaları ve tedavi maliyetinin artmasına, belirgin iş gücü kaybına neden olan bir halk sağlığı sorunudur (101, 102). Depresyon şiddeti, belirti tipleri ve hastalık seyri açısından değişiklik gösteren bir sendromdur. Normal üzüntüden, çok şiddetli seyreden ve intihar ile sonuçlanabilen psikotik belirtiler

gösteren çok değişik tablolara depresyon tanısı konulabilir. Major depresyon, normalde görülebilen çökkün duygudurumdan, bedensel işlevlerde belirgin bozulma, işlevsellikte azalma, intihar düşünceleri veya girişimlerinin görülmesi ve gerçeği değerlendirmede bozulma ile ayrılmaktadır (102). Depresyon toplumda en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan olup yaşam süresi içinde tedavi gerektirecek düzeyde depresyon geçirme olasılığı kadınlar için %10-25, erkekler için %5-12 arasında değişmektedir (103).

Depresyonun tanı, ölçümüne yönelik çeşitli ölçekler geliştirilmişse de depresyon tanısı koyarken dünyada en yaygın olarak Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Bu dokuz ölçütten az beşinin bulunması, belirtilerin en az iki hafta sürmesi, sosyal ve mesleki işlevlerini bozacak kadar şiddetli olması ya da aşırı sıkıntıya yol açması gerekmektedir. Bu durum tıbbi bir hastalığa bağlı ise “genel tıbbi duruma bağlı depresyon”, bir maddenin etkisine bağlı ise “bir maddenin fizyolojik etkilerine bağlı depresyon” olarak ayrıca sınıflandırılmaktadır (104). Depresif hastalıklar, psikiyatrik, davranışsal ve fiziksel semptomlarla kendisini gösterir (105). Bu semptomlar Tablo 2.5’ de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Depresif semptomlar (105).

Psikolojik semptomlar	Davranışsal semptomlar	Fiziksel semptomlar
Depresif duygudurum İrritabilite Anksiyete Konsantrasyon kaybı İlgi kaybı Anhedoni Libido azalması Ümitsizlik Ölüm ve intihar düşünceleri	Ağlama atakları Sinirlilik atakları Kendi içinde catısma Kompulsiyonlar Mutilasyon Sosyallikte azalma Yaratıcılıkta azalma	Halsizlik Kol ve bacaklarda halsizlik Uykusuzluk/çok uyuma İştah kaybı Kilo kaybı İştah artışı Kilo artışı Eretil disfonksiyon Basağrısı Yaygın vücut ağrıları Kas sertliği Kalp çarpıntısı Mide ağrısı

Fiziksel Hastalık Depresyon İlişkisi:

Depresyon sıklığı fiziksel hastalığı olanlarda daha sıktır Yapılan çalışmalarda fiziksel hastalığın daha sonra ortaya çıkacak depresyon için risk faktörü olduğu bulunmuştur (106, 107). Depresyon ve fiziksel hastalık ilişkisi klinikte farklı tablolarda ortaya çıkabilir. Bu ilişkiyi açıklamada genel olarak iki yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

1. Fiziksel hastalık depresyona yol açıyor olabilir: Dahili hastalıklardan yaralanmalara, kanserden akut veya kronik cerrahi rahatsızlıklara kadar her türlü tıbbi hastalıkta hastalığın şiddetine bağlı olarak depresyonun görülme sıklığı normal topluma göre yükselmektedir. Fiziksel hastalığın üç nedenle depresyonun ortaya çıkma riskini arttırdığı düşünülmektedir; birincisi ağrı ve ağrıya kişisel duyarlılık hem duygusal stres yaratabilmekte hem de uyku bozukluklarına neden olup depresyona yol açabilir. İkincisi kronik hastalık daha önce sağlıklı olan bireyde yeti yitimine ve yaşam kalitesinde bozulmalar neden olarak depresyon riskini arttırabilir(108). Üçüncüsü bazı hastalıklar çeşitli biyolojik yollarla (örneğin artrit) organizmanın stresle baş etmedeki allostatik dengesini bozarak, inflamatuvar değişikliklere (bradikinin, prostaglandinler, sitokinler aracılığıyla), santral sinir sisteminde bu inflamatuvar değişikliklere yol açarak) depresif süreci ortaya çıkarabilir (108, 109).

2. Depresyon fiziksel hastalığa neden olabilir: Depresyonun proinflamatuvar süreçleri hareket geçirerek, adrenokortikal aktiviteyi arttırarak, immün yanıtı değiştirerek ve otonomik aktiviteyi bozarak bazı hastalıklara yol açabileceği düşünülmektedir (108).

Fiziksel hastalık depresyon sıklığını yaklaşık 2-3 kat arttırır (110). Ayaktan ya da ya-tarak izlenen hasta grubunda bildirilen depresyon yaygınlığı %9-58 gibi çok geniş aralığa dağılmaktadır ve hastaların ancak yarıya yakınının tanınabildiği ileri sürülmektedir. Hastaların %25 kadarında depresyon tıbbi hastalık öncesi, %75 kadarında ise tıbbi hastalığa ve onun etkilerine reaksiyon biçiminde ortaya çıkmaktadır (111). Bu geniş aralık araştırmaların deseni, araştırılan fiziksel hastalık çeşitliliği ve depresyon tanısı koymada kullanılan araçların çeşitliliğinden kaynaklanabilir.

Kronik hastalıklarda oluşan semptomların hastalığa ya da depresif duyguduruma bağlı olup olmadığını ayırmak, hastalarda depresif dereceyi belirlemek zordur. Günümüze kadar bu durumun değerlendirmesi ile ilgili tam bir görüş birliği olmasa da, kronik hastalıklarda depresyon, anksiyete ve hayat standartlarının değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalar ile çeşitli değerlendirme skalaları oluşturulmuştur (112). (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Depresyon değerlendirme ölçütleri (112).

Beck Depresyon Envanteri-2(BDE-II)
Hastane Anksiyete Depresyon Envanteri
Kognitif Depresyon İndeksi
Hamilton Depresyon Envanteri (HAM-D)
KF-36 Sağlık taraması (KF-36)

Kronik romatolojik hastaların 2/3 ünde depresyon ve anksiyete başta olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklar da görülmektedir (113).

Depresyon ve inflamasyon

Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır (114). Bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıklara ruhsal stresin ve major depresyonun etkileri bir çok çalışmada araştırılmıştır (115, 116). Bu çalışmalardaki ortak görüş stres ve depresyonun bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki gösterdiği yönündedir (117-119).

Diğer yandan depresyon patofizyolojisine bağışıklık ileticileri (immun mediyatörler) katkıda bulunuyor görünmektedir (114). Merkezi (astrozit ve mikroglialar) ve periferik bağışıklık hücrelerinin tetiklenmesi, bu hücrelerden bazı ileticilerin salınımı ile sonuçlanır.

Bunların başlıcaları, interlekin (IL), interferon(IFN) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerdir. Stres ve inflamasyon (otoimmün hastalık, alerjik reaksiyon, iskemi sonrası beyin hasarı) sitokin üretimine neden olur (120, 121).

Depresif hastalarla yapılan araştırmalar bağışıklık sisteminin depresyondaki rolüne ilişkin yeni kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve bağışıklık hücrelerinin etkinliklerinin göstergesi olan akut faz reaktanlarının arttığı, bununla birlikte diğer bağışıklık sistemi işlevlerinde de değişiklikler olduğu bildirilmektedir (122, 123).

Depresyon üzerinde yapılan araştırmalar hücresel baskılanmanın depresyona eşlik ettiğini göstermektedir. Major depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı ve lenfosit mitojen yanıtında körelme bildirilmiştir (115).

Hücresel bağışıklıktaki baskılanmaya karşın, depresif hastalarda immün-inflamatuvar yanıt görülür. Otoimmün yanıt görülen endojen depresyonlu hastalarda yüksek oranda antinükleer faktörler gösterilmiştir. Bu hücrelerin ürettiği IgA, IgM, IgE

major depresyonlu hastalarda artmış olabilir. Diğer yandan hücrel bağışıklık depresyonda etkinleşmiş olabilir. Bu durum monosit fagositozu ve sayısının artmasını, toplam lökosit ve nötrofil sayısında artışı, etkinleşmiş T hücrelerinin (CD25 ve HLA-DR+) miktarında artışı, CD4+ hücrelerinde ve CD4/CD8 hücre oranlarında artışı içerir. Hücrel bağışıklığın etkinleşmesinin özgül belirleyicilerinden olan neopterin konsantrasyonu depresyon hastalarında kontrollere göre dikkat çekici oranda yüksektir (124). Bundan başka, mitojenin induklediği mononükleer hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokin yapımı (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi) ve sitokin reseptörleri (IL-RA, sIL-6R ve sIL-2R) depresif hastalarda yüksek orandadır. Ek olarak, pozitif akut faz proteinlerinde (haptoglobin, a-1-antitripsin, a-1-asitglikoprotein, CRP) artma ve negatif akut faz proteinlerinde (albumin ve transferrin) azalma da bu hastalarda dikkati çeken değişikliklerdendir (124). Bu değişiklikler, depresif bozuklukta bağışıklık sisteminin etkinleştiğini düşündürmektedir

Depresyon patofizyolojisinde bağışıklık sisteminin etkili olabileceğine ilişkin daha sağlam kanıtlar, IFN- γ gibi terapotik ajanların kanser ve viral enfeksiyon (hepatit gibi) tedavisinde kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır. IFN kullanımı “hastalık davranışı” ile ilişkilendirilmiştir (125). Bir çalışmada IFN kullanan 85 hastanın %37’sinde depresyon geliştiği saptanmıştır (126).

Sitokinlerin neden olduğu düşünülen depresyonla ilgili değişik mekanizmalar önerilmiştir. İlk olarak, sitokinler hem doğrudan CRP salınımını etkileyerek, hem de dolaylı olarak glukokortikoid reseptör direnci oluşturarak hipotalamo-hipofiz-adrenal aks (HHA) eksen etkinliğine neden olabilir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler çeşitli beyin bölgelerindeki monoamin norotransmitterleri değiştirirler. Örneğin akut faz yanıtı, akut faz proteinlerinin ve IL-6’nın artışı ile belirlidir ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olabilecek L-triptofan yapımına katkıda bulunur (127, 128). Sitokinler HHA eksene ya doğrudan etki ederek ya da eksenin geri bildirimini bozarak kortikotropin releasing hormon (CRH) üzerine etkilerini gösterirler (123, 128, 129). HHA eksen ve CRH hiperaktivitesi erken dönem davranışsal değişikliklerden sorumludur. İkincisi proinflamatuvar sitokinler beynin çeşitli bölümlerindeki nöronlardan norotransmitter salınımını artırır (127). Örneğin akut faz yanıtı, IL-6 ve akut faz reaktanları artışı ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olan L-triptofan düzeyi değişiklikleriyle belirlidir. Sitokinler, serotonin sentezinde öncül madde olan triptofanın metabolizması üzerine etkilidirler. Proinflamatuvar sitokinler indolamin 2,3-deoksijenaz (IDO) etkinliğini değiştirerek triptofan katabolizmasında rol oynar. IDO quinolinik asit sentezine bağlı

olarak kinurenin yolu üzerinden triptofan degradasyonunu sağlar. Bu fizyolojik ilişki Munn ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (130).

Maes ve arkadaşları 1995 yılında major depresyonlu hastalarda, IL-1 ve IL-6'nın in vivo yapımında ve plazma konsantrasyonlarında artış saptamışlardır. Aynı zamanda çözümler IL-2, çözümler IL-6 reseptörlerinde ve aynı zamanda akut faz proteinlerinde artış bildirmişlerdir (124, 131). Birçok araştırmacı haptoglobulin, CRP gibi akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde yükselme olduğunu saptamıştır (132). Bu bulgular sitokinlerin oluşturduğu, depresyona yanıt olarak ortaya çıkan ılımlı inflamasyonda lökosit, notrofil, kompleman ve CRP'nin rol aldığını düşündürmektedir (133).

Antidepresanlar tedavi öncesi yüksek olan serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve INF- γ) azaltarak normale döndürürler (134).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında, antidepresanların TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üzerine etkilerini araştıran yayınlar değerlendirilmiştir. Bu meta analize 22 çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalar trisiklik antidepresanlar (TSA), SSRI'lar, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve çoklu ilaç (8 çalışma) kullanımına göre sınıflandırılmıştır. Tedavi sonrası depresif belirtilerin azaldığı, TNF- α düzeylerinde değişik olmadığı, ancak IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. SSRI'ların IL-6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı, diğer antidepresanların sitokin düzeylerinde azalmaya yol açmadığı tespit edilmiştir (135).

Yukarıda da özetlendiği gibi, proinflamatuvar sitokinler özellikle nöroendokrin ve nörotransmitter mekanizmalarında yol açtıkları değişiklikler sonucunda depresif belirtilere neden olabilmektedir. Antidepresanlar depresyonun düzelmesine paralel olarak proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azalarak normalleşmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle SSRI'ların sitokinler üzerinde düzenleyici etkilerinin bulunduğu öne sürülmektedir.

2.2.2. Anksiyete

İç sıkıntısı, kaygı, bunaltı gibi sözcüklerle ifade edilen anksiyete, tüm insanlarda zaman zaman yaşanan olağan bir duygu olup, organizmanın biyolojik bir korunma sistemidir. Olası bir potansiyel tehlike algılandığında ortaya çıkarak, kişinin tehlikeli durumdan kendini sakınmasına, tehlikeye karşı gerekli önlemleri almasına, onlara karşı koymasına ya da uyum davranışı geliştirmesine ve böylelikle yaşamın sağlıklı biçimde sürdürülmesine olanak sağlar (136).

Anksiyete bozuklukları genel toplumda en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. ABD toplumunda, yaklaşık her dört erişkinden biri yaşamının bir döneminde en az bir kez anksiyete bozukluğu tanısı almıştır. Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerde de en sık görülen ruhsal bozukluklardır (137). Anksiyeteye yol açabilecek durumlar; ilişki sona ermesi, şiddetli tartışmalar, yakın birinin kaybı, işte zorlanma, iş kaybı, maddi sorunlar, korkutucu veya üzücü bir olay, uykusuzluk gibi psikolojik nedenler ya da fiziksel hastalıklar, aşırı alkol veya ilaç kullanımı gibi bedensel nedenler olabilir. Bu duygu, objektif bir tehlike, kişinin günlük yaşamını bozan subjektif bir beklenti hissi, dehşet, endişe ya da bir felaketin yaklaştığı şeklindeki duygularla kendini gösteriyorsa, kişinin günlük yaşamını, sosyal işlevselliğini olumsuz olarak etkilemeye başlamışsa, artık anormal, patolojik anksiyeteden söz edilir (136).

Anksiyete bozuklukları erkeklere oranla kadınlarda birkaç kat daha fazla görülmektedir (138).

Anksiyete kapsamına giren çeşitli klinik durumların birbirlerinden ayrılarak, farklı birer hastalık olarak sınıflandırmalarda yer alması, ancak 1980’de DSM-III ile gerçekleşebilmiştir (139).

Anksiyete çeşitli gruplara ayrılarak ele alınmaktadır. Bunlar;

- Panik bozukluğu
- Yaygın anksiyete bozukluğu
- Obsesif kompulsif bozukluklar
- Fobiler (özgül fobi, sosyal fobi)
- Akut stres bozukluğu
- Travma sonrası stres bozukluğu
- Genel tıbbi duruma ya da alkol ve diğer bağımlılık yapıcıların yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete bozukluğudur.

Anksiyete bozukluklarının temel belirtisi olan anksiyete, tıbbi durumların seyrinde sık olarak görülen bir belirtidir. Bu anksiyete, stres etmeni olarak işlev gören tıbbi hastalığa tepki olarak veya önceden var olan herhangi bir anksiyete bozukluğunun alevlenmesi şeklinde ya da tıbbi hastalığın yarattığı patofizyolojiye bağlı olarak gelişebilir (140).

2.2.3. Mizaç

Mizaç , karakter ve kişilik kavramları çoğu zaman yanlış olarak eş anlamda kullanılmakla birlikte farklı anlamlar taşımaktadır. Huy; kalıtımla geçen ve yaşam boyunca çok az oranda değişen yapısal özelliklerdir. Karakter ise; çevrenin ve yetiştirilmenin etkisi altında gelişmiş, öğrenilmiş tutumlardır, dolayısıyla zamanla değiştirilebilecek özellikleri içerir. Kişilik ise; genetik olarak gelen huyla, sonradan elde edilmiş karakterin birleşiminden oluşur (141). Mizaç, duygulardaki kalıtımsal yatkınlıklar ve duygulardan köken alan dürtülerin, otomatikleşmiş davranış özelliklerinin ve erken yaşamda gözlenebilen ve nispeten tüm hayat boyunca devam eden alışkanlıkların altında yatan öğrenme olarak tanımlanmaktadır. Modern görüşler; mizacın emosyonel, güdüsel ve uyumsal yönlerini de vurgulamaktadır (142).

Mizaç ve Psikopatoloji :

Ruhsal bozukluklar, özellikle duygudurum bozuklukları ile kişilik, karakter ve mizaç arasındaki ilişki uzun yıllardır ilgi çekmiştir.

Akiskal ve arkadaşlarına göre mizaç dışındaki diğer değişkenler, mizaç değişikliklerinin kişilerde ikiçüklü bozukluk veya majör depresyonun mu gelişeceğini yoksa sadece kişilik özelliği olarak mı kalacağını belirleyen unsurlardır (143).

Çalışmalar, mizaç ve kişilik özelliklerinin, psikiyatrik bozuklukların bir öncüsü olup, kalıtımsal olarak aktarıldıklarını desteklemektedir (144). Mizaç ile psikopatolojinin (özellikle duygulanım mizaçları ile duygudurum alt grupları arasındaki ilişki) ilişkisi olduğu genel modelini yani psikiyatride uzun yıllardır kabul edilen depresyona ve maniye ait özgül mizaç özellikleri olduğunu iddia eden varsayım 2004'de Akdeniz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir. Mani birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon da depresif mizaç ile bağlantılı bulunmuştur, depresif olgular arasında hipertimik mizaca sahip birey bulunmamıştır. Yine depresyon hastalarında endişeli mizaç sıklığı bipolar hastalardan daha sıktır (145). Depresyon hastalarında, depresif mizacın normal topluma ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (146). İkiçüklü duygudurum bozukluğunun hipertimik ve siklotimik mizaç, depresyonun ise depresif mizaçla ilişkili olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur (147). Akdeniz ve arkadaşları tarafından Türkiye'de Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego –

Autoquestionnaire (TEMPS-A) kullanılarak yapılan bir çalışmada; yineleyici tip depresyon, tek dönemli depresyon, ikiüçlü duygudurum bozukluğu olan hastalar ve normal kontrol grubu duygulanım mizacı görülme sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak yineleyici major depresyon grubunda anlamlı olarak depresif mizaç sıklığı ve puanlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, siklotimik mizacın ikiüçlü hasta gruplarında kontrollere göre daha sık gözlemlendiği ve siklotimik mizaç puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hipertimik mizacın ise sadece ikiüçlü duygudurum bozukluğu olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (145).

Affektif Mizaç Tipleri

Akiskal ve Mallya'ya göre 1987'de afektif mizacın özellikleri dört grup altında toplanmıştır (148, 149).

Siklotimik Mizaç

Erken başlangıç yaşı olan siklotimik mizaç nadiren manik ya da depresif durumun olmadığı sakinlik dönemleri sık, kısa döngüler görülebilir. Bir fazdan diğerine öznel ve davranışsal görünümler arasında ani geçişlerin olduğu iki dönemli anlar içerir.

Hastalar; bitkin, halsiz / canlı, öforik, kötümserlik / iyimserlik, zihinsel konfüzyon / keskinleşmiş ve yaratıcı düşünce, düşük kendine güven / aşırı kendine güven arasında değişen benlik saygısı gösterirler. Davranışsal olarak hastalar; azalmış sözel dışavurum / çok konuşma, aşırı uykulu / aşırı uyanık, nedensiz sulu gözlülük / aşırı şakacılık, içe dönük kendini soyutlama / sınırsız insan arama arasında gidip gelirler.

Hipertimik Mizaç

Hastalar canlı, planlarla dolu, tedbirsiz, durmak bilmeyen dürtüsellik, aşırı konuşkan, sıcakkanlı, dışa dönük, insan düşkünü, olaylara fazlasıyla müdahil olma, irritabl, neşeli, aşırı iyimser ya da coşkulu, naif, kendine güvenen, gösterişlidirler.

İrritabl Mizaç

Hastalar olumsuz düşünme eğilimi, aşırı eleştirisel ve yakınmacı, aksi, irritabl, kolay sinirlenen, ötimik, kötü şakalar yapan, göze batan sıkıntı verici tiplerdir.

Depresif Mizaç

Derin derin düşünme, anhedoni ve psikomotor enerji azlığına bağlı meyil, ümitsiz, kötümser, neşesiz, eğlenmeyen, sessiz, pasif, kararsız, şüpheli, aşırı eleştiren ve şikayet eden, kendini eleştiren, cezalandıran küçülten kişilerdir.

Bir kişide bir veya birden fazla baskın mizaç tipi saptanabilir. Buna karşılık bir kişide baskın mizaç olmayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 23.16.2014 gün ve 2014/09-03 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Hasta seçimi:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Romatoloji polikliniğinde takip edilen 73 AAA tanılı hasta ve 30 hiçbir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler çalışmaya alındı.

Bireylerin çalışmaya alınmasında;

-Hasta grubunda 17-65 yaşları arasında olup Ailevi Akdeniz Ateşi haricinde başka bir kronik hastalığı ve psikiyatrik hastalığı olmamasına, kontrol grubunda ise hiçbir sistemik kronik hastalığının olmaması

-Hasta bilgilendirme ve gönüllü olur formunu okuyup kendi rızası ile kabul etmiş olmasına dikkat edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, AAA hastalık süresi gibi sosyodemografik özellikleri ve tedavi süresi, ortalama tedavi dozu, tedaviyi düzenli kullanıp kullanmama, AAA atak tipi gibi diğer bilgileri kaydedildi.

3.2. Dışlama Kriterleri

Çalışma grubunda olan AAA hastaları için başka bir kronik hastalığı veya psikiyatrik hastalığı olmak

3.3. Psikolojik Durum İncelemesi

Poliklinik vizitine gelen hastalara ve sağlıklı kontrol gruplarına, depresyon ve anksiyete yönünden riski belirleme ve mizaç tipini ortaya koyma amaçlı 14 soruluk hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği ve TEMPS-A mizaç ölçeği verilerek doldurmaları istendi.

TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire),

Baskın duygulanım mizacını ve duygulanım mizaç alt tiplerinin puan ortalamalarını değerlendirmek için kullanıldı. Akiskal ve ark. tarafından 1997’de düzenlenen Memphis, Pisa, Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi’nin orijinali erkekler için 109, kadınlar için 110 maddedir. Ölçeğin Türkçeye uyarlanmış şekli 99 maddeden oluşur. (Vahip ve ark 2005)

Bu ölçeğin doldurulması 15-45 dakikalık bir zaman gerektirmektedir. Kişinin tüm yaşamını göz önüne alarak “doğru” ve “yanlış” şeklinde doldurması gereken öz bildirim (self-report), likert tipi bir ölçektir ve depresif, siklotimik, hipertimik, irritabl (sınırlı), anksiyöz (endişeli) mizaçları belirleyen 5 alt boyuttan oluşmaktadır.

Ankette baskın depresif (18 madde), siklotimik (19 madde), hipertimik (20 madde), irritabl (18 madde) ve anksiyöz (24 madde) mizacı değerlendirmek için kesim noktaları sırasıyla 13, 18, 20, 13 ve 18 puandır. Türkçe çevirinin test- tekrar test güvenilirliği 0.73 ile 0.91 ve Cronbach alpha katsayıları 0.77 ile 0.85 arasındadır. 1-18. maddeler depresif mizacı tanımlamaktadır. 18 madde içe dönüklük, düşük özgüven, pesimistik kognisyon, kırılabilirlik ve özgecilik şeklinde 5 faktörden oluşur. 19-37. maddeler siklotimik mizacı tanımlamaktadır. 19 madde psikomotor aktivitede değişkenlik, kendilik algısında değişkenlik, bir noktaya odaklanamama ve duygudurumda değişkenlik şeklinde 4 faktörden oluşur. 38-57. Maddeler hipertimik mizacı tanımlamaktadır. 20 madde dışa dönüklük, yüksek özgüven, narsistik özellikler, risk alma ve yenilik arayışı şeklinde 5 faktörden oluşur. 58-75. maddeler irritabl mizacı tanımlamaktadır. 18 madde gerginlik - huzursuzluk, agresyon - hostilite, alaycılık, impulsivite ve eleştirel kognisyon şeklinde 5 faktörden oluşur. 76-99. maddeler anksiyöz mizacı tanımlamaktadır. 24 madde anksiyete, gevşeyememe, korku ve sıkıntıya somatik yanıtlar, pesimistik kognisyon ve ruminasyon ile heyecanlandığında somatik yanıtlar şeklinde 5 faktörden oluşur. Depresif mizaç: 13 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Siklotimik mizaç: 18 ve

daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Hipertimik mizaç: 20 maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. İrritabl mizaç: 13 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Anksiyöz mizaç: 18 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Bir bireyde bir ve birden fazla sayıda baskın mizaç belirlenebilir. Buna karşılık bir bireyde herhangi bir baskın mizaç saptanmayabilir (150).

Hastalara doldurulması istenen form örneği Ek-1’de verilmiştir.

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD):

Bireylerde anksiyete ve depresyon yönünden riski belirleyen, düzeyini ve şiddet değişimini ölçen bir envanterdir. Ölçekte, toplam 14 soru bulunmaktadır. Bunların yedisi anksiyeteyi (tek sayılar), diğer yedisi depresyonu (çift sayılar) ölçmektedir. Hastalardan, formu doldururken kendi durumlarına en çok uyan maddeyi işaretlemeleri istenmiştir.

Puanlamada, her maddenin puanlaması değişik biçimdedir. 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11 ve 13. maddeler, giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. 2, 4, 7, 9, 12, 14. maddeler ise, 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. maddeler toplanırken depresyon alt ölçeği için, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. maddelerin puanları toplanır. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır.

HAD ölçeği, Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş ve 1983 yılında yayınlanmıştır (151). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılarak 1997 yılında rapor edilmiştir. Türkçe formunun kesme noktaları, anksiyete alt ölçeği için 10 ve depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır (152).

Hastalara doldurulması istenen form örneği Ek-2’de verilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 16.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası anlamlılıklar nitel veriler için Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 73 AAA hastası (hasta grubu; 51 kadın, 22 erkek) ve 30 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu; 21 kadın,9 erkek) dahil edildi. Hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 32.3 ± 10.3 (dağılımı 17-67 yıl) ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması $32.7\pm 4,0$ (dağılımı 27-40 yıl) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının demografik verileri

		AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Yaş (yıl)		32.3±10.3	32.7±4.0	p>0,05
Cinsiyet	Erkek	22 (% 30,1)	9 (% 30)	p>0,05
	Kadın	51 (% 69,9)	21 (% 70)	
AAA hast. süresi (yıl)		7.3±7.5	–	–

Hasta grubunun özellikleri incelendiğinde, 72 hastanın kolşisin, 1 hastanın anakinra kullanmakta olduğu izlenmektedir. 59 hastanın tedaviyi düzenli kullanmakta olduğu 14 hastanın ise düzensiz tedavi kullanmakta olduğu saptandı.

Hasta grubunda 28 hastada AAA gen mutasyonu pozitif, 13 hastada negatif saptandı. 32 hastada gen mutasyonu bakılmamıştı.

Hastaların klinik özellikleri tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Çalışma grubu hastalarının klinik verileri

Tedavi	Kolşisin	72 (% 98,6)
	Anakinra	1 (% 1,4)
Tedavi süresi (yıl)		7,28±7,41
Ortalama kolşisin dozu		1,4±0,26
Kolşisin kullanımı	Düzenli	59 (% 80,8)
	Düzensiz	14 (% 19,2)
Gen mutasyonu	Var	28 (% 38,4)
	Yok	13 (% 17,8)
	Bilinmiyor	32 (% 43,8)
Atak tipi	Artrit	2 (% 2,8)
	Karın ağrısı	65 (% 89)
	Erizipel benzeri eritem	0 (% 0)
	Plörit	6 (% 8,2)
	Perikardit	0 (% 0)

Hasta ve kontrol grupları arasında hastane anksiyete depresyon envanteri skorlarının karşılaştırmalı sonuçları

Hasta ile kontrol grupları karşılaştırıldığında, HAD ölçeğinde kesme puanına göre anksiyete tanısı alan olgu sayısı hasta grubunda 33 (% 45,2), kontrol grubunda 5 (% 16,6) saptandı. HAD ölçeğinde kesme puanına göre depresyon tanısı alan olgu sayısı hasta grubunda 23 (% 31,5), kontrol grubunda 2 (% 6,6) saptandı. Hem anksiyete hem de depresyon varlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı. (sırası ile p değerleri p=0,02 ve p=0,002) (tablo 4.3)

Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubunun anksiyete ve depresyon varlığı açısından karşılaştırmalı sonuçları

	AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Anksiyete	33 (% 45,2)	5 (% 16,6)	0,02
Depresyon	23 (%31,5)	2 (%6,6)	0,002

Hasta ve kontrol gruplarının TEMPS-A mizaç ölçeğine göre mizaç özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastalar TEMPS-A mizaç ölçeğiyle değerlendirildiğinde 15 hastada (% 20,5) depresif mizaç, 1 hastada (% 1,3) siklotimik mizaç, 3 hastada (% 4,1) irritabl mizaç, 15 hastada (% 20,5) anksiyöz mizaç saptandı. Hiçbir hastada hipertimik mizaç

saptanmadı. 10 hastada ise birden fazla baskın mizaç bulundu. Bunların 8'inde anksiyöz mizaç ve depresif mizaç bulunurken 2'sinde anksiyöz mizaç, depresif mizaç ve irritable mizaç saptandı.

Kontrol grubunda ise; 1 hastada (% 3,3) depresif mizaç, 1 hastada (% 3,3) irritable mizaç, 2 hastada (% 6,6) anksiyöz mizaç saptandı.

Hasta ile kontrol grupları karşılaştırıldığında TEMPS-A mizaç ölçeğine göre depresif mizaç tanısı alan hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,02). Siklotimik mizaç, irritable mizaç, hipertimik mizaç ve anksiyöz mizaç olduğu belirlenen hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının TEMPS-A mizaç ölçeğine göre mizaç özelliklerinin karşılaştırmalı sonuçları

		AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Depresif mizaç	var	15	1	0,02
	yok	58	29	
Siklotimik mizaç	var	1	0	>0.05
	yok	72	30	
İrritable mizaç	var	3	1	>0.05
	yok	70	29	
Hiperitmik mizaç	var	0	0	-
	yok	73	30	
Anksiyöz mizaç	var	15	2	>0.05
	yok	58	28	

5. TARTIŞMA

Kronik hastalığı olan bireylerde genel iyilik halinin bozulması tedaviye uyumu zorlaştırır ve psikolojik problemlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Koroner arter hastalığı, kanser ve nörolojik hastalıklar gibi kronik hastalıklarda komorbidite olarak depresyon rapor edilmiştir (153). Benzer olarak kronik hastalığı olan bireylerde anksiyete yaygın olarak görülmektedir (154). Anksiyete ve depresyon romatolojik hastalıklarda da sık görülür. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ankilozan spondilit gibi kronik romatolojik hastalıklarda anksiyete ve depresyon sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (155-157).

AAA nadiren de olsa fiziksel aktivitede azalmaya yol açabilir. Fiziksel aktivitede kısıtlanma hastalarda psikolojik problemlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Ayrıca genç yaşta kronik bir hastalığa sahip olma ve yaşam boyu medikal tedavi altında olma gibi birtakım ek faktörler de AAA hastalarında duygudurum bozukluklarına yol açabilir.

Bunlara ilaveten birçok çalışmada inflamasyonun anksiyete ve depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Depresif hastalarda IL-2, IL-6, IL-12, IL-18 gibi sitokin düzeyleri ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur (158-162). Benzer olarak IL-1, IL-6 ve TNF α 'nın anksiyete ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (163, 164). Bir çalışmada da anti-TNF α tedavisi alan romatoid artritli hastalarda anksiyete ve depresyon sıklığının azaldığı gösterilmiştir (165).

SSRI türevi antidepresanlarla yapılan çalışmalarda antidepresanların IL-1, IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltıp IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri artırdığı bulunmuştur (166). SSRI türevi antidepresanların bu immunregulatuvar etkilerinin anlaşılmasıyla AAA tedavisinde de faydalı olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Özçakar ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka raporunda 1 AAA hastasının bir yıllık süre içerisinde kolşisin kullanmamasına rağmen sadece SSRI kullanımı ile hiç atak geçirmediği rapor edilmiştir (98).

Onat ve arkadaşları kolşisin tedavisine yanıt veren ve dirençli olan AAA hastaları ve kontrol grubunda plazma ve trombositlerdeki serotonin düzeyini çalışmışlar, sonuçta hem plazma hem de trombosit serotonin düzeylerinin tedaviye yanıt

veren ve tedaviye dirençli AAA hastalarının ataklı ve ataksız dönemlerinde farklı patern sergilediğini göstermişlerdir (100). Böylece AAA'nın patogenezinde serotoninin rolü olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Onat ve arkadaşları başka bir çalışmada 11 kolşisin yanıtızsız AAA hastasında SSRI tedavisinin atak sıklığını ve akut faz yanıtını etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Kolşisine SSRI tedavisi eklenmesi öncesi ve sonrası dönemdeki atak sayıları, ESR, CRP, fibrinojen, wbc düzeyleri belirlenmiş ve SSRI tedavisi eklendikten sonra atak sıklığında anlamlı oranda azalma ($p<0,001$) ve akut faz reaktanlarında anlamlı oranda düşüş ($p<0,001$) saptanmıştır (99).

Bu bilgiler ışığında düzenli kolşisin kullanımına rağmen sık atak geçiren AAA olgularında tedaviye SSRI eklenmesi faydalı gözükmektedir.

AAA tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterize bir hastalık olmasına rağmen atak dışı dönemlerde de devam eden subklinik inflamasyonun varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu da atak dışı dönemde de yüksek bulunan IL-2, IL-6, IL-12, IL-17 ve IL-18 düzeyleri ile belirlenmiştir (70, 167-169).

Böylece gerek atak dönemlerindeki inflamasyon gerekse atak dışı dönemlerde devam eden subklinik inflamasyonun AAA hastalarında anksiyete ve depresyon gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir. Ayrıca SSRI ile AAA atak sıklığının azaltılabilmesi, plazma ve trombosit serotonin düzeylerinin kolşisin tedavisine yanıt veren ve dirençli olan AAA hastalarında ataklı ve ataksız dönemlerde farklı paternler göstermesi AAA ile anksiyete ve depresyon arasında patogenetik bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Biz bu çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve mizaç özelliklerini inceledik. Çalışmaya 73 AAA hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile mizaç özellikleri ise TEMPS-A ölçeği ile değerlendirildi. Çalışmamız sonucunda önemli verilere ulaştık. HAD ölçeği kesme puanına göre AAA hastalarında hem anksiyete hem de depresyon görülme oranını kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler AAA hastalarında depresyon ve anksiyete ile ilgili literatürde daha önce yayınlanmış çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu.

Değer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 90 AAA hastası ve 67 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi incelenmiştir. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile değerlendirilmiştir. AAA hastalarında depresyon ve anksiyete görülme oranı kontrol grubuna kıyasla daha fazla

saptanmıştır. Depresyon AAA hastalarında %33, kontrol grubunda %12 oranında bulunmuştur($p<0,01$). Anksiyete AAA hastalarında %53, kontrol grubunda %16 oranında bulunmuştur($p<0,001$) (170). AAA hastalarında hem anksiyete hem depresyon sıklığının sağlıklı kişilere göre artmış olduğunu belirten bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Makay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise pediatrik yaş grubundaki AAA hastalarında anksiyete ve depresyon incelenmiştir. 43 AAA hastası ve 53 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Depresyon, The Children's Depression Inventory (CDI) ölçeğiyle ve anksiyete, Screen for Child Anxiety-related Emotional Disorders (SCARED) ölçeğiyle değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubu pubertenin anksiyete ve depresyon üzerindeki etkilerini açıklamak amacıyla 2 yaş grubuna ayrılmıştır.(7-12 yaş ve 13-18 yaş). Her 2 yaş grubunda da kontrol grubuna kıyasla depresyon skoru anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).2 yaş grubunda da hasta ve kontrol grupları arasında anksiyete skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,78$). Çocuk yaş grubu ve adolesan yaş grubu arasında da anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır(171).

Giese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Almanya ve Türkiye'de yaşayan AAA hastalarında anksiyete ve depresyon incelenmiştir. Çalışmaya Türkiye'de yaşayan 40 AAA hastası, Almanya'da yaşayan 40 AAA hastası ve Almanya'da yaşayan 40 kontrol grubu alınmıştır. Her 2 gruptaki hastalar ve kontrol grubu Türklerden oluşmaktadır. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile değerlendirilmiştir. Almanya'da yaşayan AAA hastalarında anksiyete %52,5 hastada , kontrol grubunda %22,5 kişide saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,011$). Almanya'da yaşayan AAA hastaları ve kontrol grubu arasında depresyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Almanya'da ve Türkiye' de yaşayan AAA hastaları arasında anksiyete ve depresyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (172).

Öte yandan anksiyete ve depresyon aynı zamanda mizaç özelliklerinin alt gurubunda da yer alır (173). Baskın mizacın hastalarda duygudurum bozuklukları gelişiminde sorumlu faktörlerin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülür. Mizaç ile psikopatolojinin ilişkisi olduğunu ,depresyona ve maniye ait özgül mizaç özellikleri olduğunu iddia eden varsayım 2004'de Akdeniz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir. Mani birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon da depresif mizaç ile bağlantılı bulunmuştur (145). Depresyon hastalarında, depresif mizacın normal topluma ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (146).

Son zamanlarda kronik,otoinflamatuar ve otoimmun hastalıklar ile mizaç arasındaki ilişki araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır.

Biz bu çalışmamızda otoinflamatuar bir hastalık olan AAA tanılı kişilerde anksiyete ve depresyonun yanısıra mizaç özelliklerini de inceledik. Mizaç özelliklerini TEMPS-A ölçeği ile değerlendirdik. Çalışmamıza alınan AAA hastalarında baskın mizaç olarak en sık depresif (% 20,5) ve anksiyöz (% 20,5) mizaç saptandı. Çalışmamızda AAA hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında ise sadece depresif mizaç görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,02).

AAA hastalarında mizaç özellikleri ile ilgili daha önce literatürde yayınlanmış bir çalışma yoktur.

Vahip ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ,TEMPS-A ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerliliğini değerlendirmişlerdir.658 sağlıklı Türk ile yapılan çalışmaya göre en sık görülen baskın mizaç tiplerinin anksiyöz (%3.7), irritabl (%3.7) ve depresif mizaç (% 3.1) olduğu gösterilmiştir (150). Bizim çalışmamızda da bu geniş katılımlı çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak sağlıklı kontrol grubunda en sık görülen baskın mizaç tipleri anksiyöz mizaç (% 6,6),irritabl mizaç (% 3,3) ve depresif mizaç (% 3,3) olarak bulunmuştur.

Rezvani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada romatoid artritli (RA) hastaların mizaç özelliklerini ve mizaç özelliklerinin hastaların fonksiyonel durumunu etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. Çalışmaya 88 romatoid artritli hasta alınmış ve hastaların baskın mizaç türünü belirlemek için TEMPS-A mizaç ölçeği kullanılmıştır. Fonksiyonel yeterlilik ise Health Assessment Questoinaire (HAQ) ölçeği ile değerlendirilmiştir. RA hastalarında en sık görülen baskın mizaç depresif mizaç (%59.1) olarak belirlenmiştir. 2. sıklıkta ise irritabl mizaç (%19.3) bulunmuştur. Baskın mizacın RA hastalarında fonksiyonel yeterlilik üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır(174).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubuyla kıyaslandığında AAA hastalarında daha sık görülen baskın mizaç türü depresif mizaç olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda AAA hastalarında en yaygın baskın mizaç tipinin anksiyöz ve depresif mizaç olarak saptanması çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer önemli bir sonuç ile uyumluydu. Çünkü çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete ve depresyon görülme oranı sağlıklı gruba göre daha sık bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre AAA hastalarında sağlıklı kişilere göre daha fazla anksiyete ve depresyon görülmesi ve

baskın mizaç olarak en sık anksiyöz ve depresif mizaç saptanması ,mizaç özelliklerinin psikiyatrik bozuklukların bir öncüsü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda bazı eksiklikler de mevcuttur. Baskın mizaç özellikleri ile depresyon ve/veya anksiyete arasındaki ilişkiyi araştırmadık. Mizaç özelliklerinin AAA hastalarında tedavi başarısı üzerine etkilerini incelemedik. Ayrıca çalışmamıza alınan hasta sayısının nispeten az olması nedeniyle AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve mizaç özelliklerinin değerlendirileceği daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır

Sonuç olarak çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete ve depresyon görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Bununla uyumlu olarak AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipi depresif ve anksiyöz mizaç olarak belirlenip ; sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında ise depresif mizaç sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle AAA hastalarında tedavi sürecinde hastaların eşlik eden psikiyatrik şikayetleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar psikiyatrik bulgularıyla birlikte ele alınmalı ve gerek farmakoterapi gerekse psikoterapik yaklaşımlarla tedavi edilmelilerdir. Ayrıca hastaların mizaç özelliklerinin bilinmesinin AAA hastalarında tedavi stratejileri belirlenirken faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın AAA hastalarında tedavi sürecinde mizaç özelliklerinin rolünü açıklamak üzere yapılacak sonraki çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. AAA hastalarında anksiyete görülme sıklığı sağlıklı kontrollere göre artmış bulundu.
2. AAA hastalarında depresyon görülme sıklığı sağlıklı kontrollere göre artmış bulundu.
3. AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipi depresif ve anksiyöz mizaç olarak belirlendi.
4. AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında depresif mizaç sıklığının artmış olduğu gösterildi.
5. AAA hastalarının tedavi sürecinde psikiyatrik şikayetleri göz ardı edilmemelidir.
6. AAA'da tedavi sürecinde mizaç özelliklerinin rolünü açıklamak üzere yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 1967. **43**(2): p. 227-253.
2. Booth DR, Bennetts B, Christodoulou J, Steward G. FMF in Australia-an underdiagnosed disease. (abstract) *Clin Exp Rheumatol* 20 (Suppl 26):S-90, 2002.
3. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 1998. **77**(4): p. 268-297.
4. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*, 1998. **351**(9103): p. 659-664.
5. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England Journal of Medicine*, 1992. **326**(23): p. 1509-1513.
6. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital practice* (1995), 1998. **33**(4): p. 131-4, 139-40, 143-6 passim.
7. Masters SL, Lobito AA; Chae J, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2006. **6**(6): p. 428-433.
8. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever-a review and update. *Minerva medica*, 2001. **92**(6): p. 421-430.
9. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996. Elsevier.
10. Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis*, 1975. **1**(1): p. 195-209.
11. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.

12. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*, 1997. **156**(8): p. 619-623.
13. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, Al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int*, 1992. **41**(2): p. 414-419.
14. Tekin M, Yalcinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H, Ozkaya N, et al. Familial Mediterranean fever--renal involvement by diseases other than amyloid. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1999. **14**(2): p. 475-479.
15. Tmaztepe B, Gucer S, Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa: experience of five paediatric cases. A causal relationship or coincidence? *European journal of pediatrics*, 1997. **156**(6): p. 505-506.
16. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American journal of medical genetics*, 1998. **75**(2): p. 216-219.
17. Livneh A, P Langevitz, D Zemer, N Zaks, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.
18. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
19. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*, 1972. **5**: p. 44-49.
20. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Current rheumatology reports*, 2002. **4**(3): p. 252-256.
21. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1986. **314**(16): p. 1001-1005.
22. Vandecandelaere A, Martin S, Engelborghs Y. Response of microtubules to the addition of colchicine and tubulin-colchicine: evaluation of models for the interaction of drugs with microtubules. *Biochem. J*, 1997. **323**(189): p. 189-196.
23. Cronstein B, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on

- endothelial cells and neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 1995. **96**(2): p. 994.
24. Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, Rachmilewitz D, Eliakim M. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Digestive diseases and sciences*, 1982. **27**(8): p. 723-727.
 25. Ben-Chetrit E ,Levy M. Colchicine: 1998 update. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
 26. Janeway TC , Mosenthal H. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting: with a study of the nitrogen metabolism. *Archives of Internal Medicine*, 1908. **2**(3): p. 214-225.
 27. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine*, 1945. **23**(1): p. 1-21.
 28. Reimann HA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Journal of the American Medical Association*, 1948. **136**(4): p. 239-244.
 29. Tunca M. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 4-8.
 30. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*, 1958. **102**(1): p. 50-71.
 31. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*, 1946(12).
 32. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 2003. **18**(9): p. 853-859.
 33. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. **26**(6): p. 489-496.
 34. Daniels M, Shohat T. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*, 1995. **55**(3): p. 311-314.
 35. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E ,et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*, 1998. **25**(12): p. 2445-2449.

36. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S31-S33.
37. Gershoni-Baruch R, Shinawi M , Leah K , Badarnah K , Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European journal of human genetics: EJHG*, 2001. **9**(8): p. 634-637.
38. Yilmaz E,Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics*, 2001. **9**(7): p. 553-555.
39. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 2005. **84**(1): p. 1-11.
40. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology*, 2005. **17**(5): p. 586-599.
41. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends in immunology*, 2004. **25**(9): p. 457-460.
42. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infivers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Human mutation*, 2004. **24**(3): p. 194-198.
43. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *European Journal of Human Genetics*, 2007. **15**(9): p. 911-916.
44. Familial Autoinflammatory syndrome. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition, 2005 Saunders, Chapter 112,1782.
45. Haris ED, B.R., Firestein GS, et al., Ailesel Otoinflamatuvar Sendromlar. Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş kitabevi Yedinci baskı 2006;112:1773-88.
46. Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 9-11.
47. Kastner D, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritic syndromes. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, 2005. **1**: p. 1279-306.
48. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*, 2004. **43**(4): p. 410-415.

49. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. **60**(2): p. 146-149.
50. Yalçinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial Mediterranean fever—amyloidosis and the Val726Ala mutation. *New England Journal of Medicine*, 1998. **338**(14): p. 993-994.
51. Peru H, Elmacı AM, Yorulmaz A, Altun B, Kara F. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma. *Genel Tıp Dergisi*, 2008. **18**(1).
52. Armenian H. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. An analysis of 150 cases from Lebanon. *Tropical and geographical medicine*, 1982. **34**(2): p. 183-187.
53. Tosun E, Topaloğlu S, Akkalyoncu B, Yanik O. Sadece Göğüs Ağrısı ile Karakterize Ailevi Akdeniz Ateşi Olgusu.
54. Yalcinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Rheumatology*, 1997. **36**(11): p. 1228-1230.
55. Usluer H, Bircan Z. Protracted familial mediterranean fever arthritis presenting as septic arthritis. *Rheumatology international*, 2007. **27**(11): p. 1083-1085.
56. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. *Annals of the rheumatic diseases*, 1988. **47**(1): p. 80-83.
57. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1997. **24**(2): p. 323-327.
58. Düzova A, Seza Ö. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 12-20.
59. Pras M. Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid*, 2000. **7**(4): p. 289-293.
60. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al., A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatology international*, 2005. **25**(6): p. 442-446.

61. Kavukcu S, Türkmen M, Eroğlu Y, Canda T, Yörükoğlu K, Iğci E, et al. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 1997. **11**(2): p. 210-212.
62. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familiar Mediterranean fever. *Kidney international*, 1993. **44**: p. 834-834.
63. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1987. **6**(4): p. 395-397.
64. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Current opinion in rheumatology*, 2000. **12**(1): p. 61-64.
65. Ehrenfeld M, Levy M, Eliakim M, Brzezinska A. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1987. **94**(12): p. 1186-1191.
66. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1992. **28**(3-4): p. 245-246.
67. Ehrenfeld E , Polishuk W. Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). *Israel journal of medical sciences*, 1970. **6**(1): p. 9.
68. Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Ozdiler E, Dinçel C. Urological evaluation of Behcet patients and the effect of colchicine on fertility. *European urology*, 1994. **27**(1): p. 39-42.
69. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*, 2001. **358**(9275): p. 24-29.
70. Haznedaroglu S, Öztürk MA , Sancak B , Goker B , Onat AM , Bukan N, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **23**(4): p. S.
71. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1997. **16**(6): p. 721-724.

72. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2000. **14**(3): p. 477-498.
73. Simon A, Van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever—a not so unusual cause of abdominal pain. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2005. **19**(2): p. 199-213.
74. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sumer H, et al., Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Molecular biology reports*, 2011. **38**(5): p. 3195-3200.
75. Livneh A, Zemer D . Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever. *Arthritis-Rheumatism* 1997; 40: 1879-85.
76. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1996. **36**(10): p. 874-883.
77. Sabouraud A, Rochdi M, Urtizbera M, Christen MO, Achtert G, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 1992. **30**: p. 35-39.
78. Chappay O, Niel E, Dervichian M, Wautier JL, Scherrmann JM, Cattan D. Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *British journal of clinical pharmacology*, 1994. **38**(1): p. 87-89.
79. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1974. **291**(18): p. 932-934.
80. Özdoğan H. Treatment and prognosis in familial mediterranean fever. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Immunology-Rheumatology*, 2006. **2**(8): p. 51.
81. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991. Elsevier.
82. Stapczynski, JS, Rothstein RC, Gaye WA, Niemann JT. Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature. *Annals of emergency medicine*, 1981. **10**(7): p. 364-369.

83. Anderson-Haag T, Patel B. Dialysis Clinic: Safety of Colchicine in Dialysis Patients. in Seminars in dialysis. 2003. Wiley Online Library.
84. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The Effects of Long-term Colchicine Therapy on Male Fertility in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Andrologia*, 1986. **18**(4): p. 420-426.
85. Merlin H. Azoospermia caused by colchicine--a case report. *Fertility and sterility*, 1972. **23**(3): p. 180.
86. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. in Seminars in arthritis and rheumatism. 2004. Elsevier.
87. Erken E, Ozer TH, Bozkurt B, et al. Efficacy of methylprednisolon infusion in the treatment of acute FMF attacks. IV. International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases Nov 6–10 2005; 24.
88. Tunca M, Tankurt E, Akpinar HA, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Rheumatology*, 1997. **36**(9): p. 1005-1008.
89. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S41-S44.
90. Tunca M, Akar S, Soytürk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S37-S40.
91. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(12): p. 2620-2623.
92. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **24**(5 Suppl 42): p. S99-103.

93. Ozgocmen S, Özçakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clinical rheumatology*, 2006. **25**(1): p. 83-87.
94. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2004. **10**(3): p. 134-137.
95. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European journal of pediatrics*, 2008. **167**(6): p. 695-696.
96. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Annals of internal medicine*, 2007. **146**(11): p. 825-826.
97. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *The Johns Hopkins Medical Journal*, 1982. **150**(1): p. 22-26.
98. Özçakar L, Onat AM, Kaymak SU, Üreten K, Akinci A. Selective serotonin reuptake inhibitors in familial Mediterranean fever: are we treating depression or inflammation? *Rheumatology international*, 2005. **25**(4): p. 319-320.
99. Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial Mediterranean fever. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2007. **211**(1): p. 9-14.
100. Onat A, Ozçakar L, Oztürk MA, Uçar G, Ureten K, Dagli N, et al. Plasma and platelet serotonin levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2006. **25**(4 Suppl 45): p. S16-20.
101. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease—implications for future research. *Jama*, 2001. **285**(5): p. 535-539.
102. Uluşahin A. Depresyona genel yaklaşım. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2003; 10:79-88.
103. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, 2005. **8**.
104. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.

105. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *Journal of psychosomatic research*, 2002. **53**(4): p. 849-857.
106. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *Journal of affective disorders*, 2001. **63**(1): p. 35-41.
107. Smit F, Beekman A, Cuijpers P, Graaf R, Vollebergh W. Selecting key variables for depression prevention: results from a population-based prospective epidemiological study. *Journal of affective disorders*, 2004. **81**(3): p. 241-249.
108. Goldberg D. The detection and treatment of depression in the physically ill. *World Psychiatry*, 2010. **9**(1): p. 16-20.
109. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pro-algesic versus analgesic actions of immune cells. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2003. **16**(5): p. 527-533.
110. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General hospital psychiatry*, 2007. **29**(5): p. 409-416.
111. Oğuzhanoğlu NK. Tıbbi durumlar ve depresyon. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*, 2001. **1**(3): p. 116-125.
112. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nature clinical practice Nephrology*, 2006. **2**(12): p. 678-687.
113. Waheed A, Hameed K, Khan AM, Syed JA, Mirza AI. The burden of anxiety and depression among patients with chronic rheumatologic disorders at a tertiary care hospital clinic in Karachi, Pakistan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2006. **56**(5): p. 243-247.
114. Hansen-Grant S, Pariante CM, Kalin NH, Miller AH. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. *Textbook of psychopharmacology*. 2nd edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 1998: p. 171-5.
115. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian journal of immunology*, 1995. **41**(6): p. 534-538.

116. Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and health and illness: findings in search of meaning. *Archives of General Psychiatry*, 1991. **48**(2): p. 171-177.
117. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH, Malarkey W, Kennedy S, Hughes J. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine*, 1992. **54**(1): p. 22-29.
118. Lanquillon S, Krieg JC, Shach A, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2000. **22**(4): p. 370-379.
119. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1996. **94**(3): p. 198-204.
120. LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ. The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiology & behavior*, 1990. **47**(5): p. 957-961.
121. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 1993. **133**(6): p. 2523-2530.
122. Maes MA. Review on the Acute Phase Response in Major Depression. *Reviews in the Neurosciences*, 1993. **4**(4): p. 407-416.
123. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry research*, 1996. **64**(3): p. 161-167.
124. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of affective disorders*, 1995. **34**(4): p. 301-309.
125. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in pharmacological sciences*, 1992. **13**: p. 24-28.
126. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics*, 1999. **40**(6): p. 510-512.
127. Dunn A, Wang J. Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation*, 1995. **2**(6): p. 319-328.

128. Besedovsky HO, Rey AD. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 1996. **17**(1): p. 64-102.
129. Hori T, Katafuchi T, Take S, Shimizu N, Nijjima A. The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation*, 1995. **2**(4): p. 203-215.
130. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, 1998. **281**(5380): p. 1191-1193.
131. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharp S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *The American journal of psychiatry*, 1993. **150**(8): p. 1189.
132. Mittwoch-Jaffe T, Shalit F, Srendi B, Yehuda S. Modification of cytokine secretion following mild emotional stimuli. *Neuroreport*, 1995. **6**(5): p. 789-792.
133. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Mercado AM, Malarkey WB, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet*, 1995. **346**(8984): p. 1194-1196.
134. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Human Psychopharmacology: clinical and experimental*, 2010. **25**(3): p. 201-215.
135. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(12): p. 2452-2459.
136. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. 1. Baskı. Ankara: Golden Medya, 2008.
137. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 8. baskının çevirisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2007.
138. Gökalg PG. Stres, anksiyete ve kadın. HÜKSAM, Hacettepe Üniversitesi Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezi, Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2003;165-73.
139. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition: DSM-III. Washington, DC, 1980.
140. Demet M. M. Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozuklukları. Ed: Tükel R, Aklın T. Anksiyete Bozuklukları. TPD Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:4. Kasım 2006, Ankara. S:563-575.

141. Akiskal HS, Hirschfeld RM, Yerevanian BI. The relationship of personality to affective disorders: a critical review. *Archives of general psychiatry*, 1983. **40**(7): p. 801-810.
142. Sadock B ,Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 8. baskı. Türkçe çeviri, Ankara, Öncü Basımevi, 2007: p. 2063-2071.
143. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of affective disorders*, 2005. **85**(1): p. 3-16.
144. Evans L, Akiskal HS, Keck PE, Mc Elroy SL, Sadovnick AD, Remick RA, et al. Familiarity of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 2005. **85**(1): p. 153-168.
145. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül AS. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2004. **15**(3): p. 183-90.
146. Horwath E, Johnson J, Klerman GL, Weissman MM. Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 1992. **49**(10): p. 817-823.
147. Hecht H, Calkers DV, Spraul G, Bonus M, Wark HJ, Berger M, et al. Premorbid personality in patients with uni-and bipolar affective disorders and controls: assessment by the Biographical Personality Interview (BPI). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1997. **247**(1): p. 23-30.
148. Akiskal H, Mallya G. Criteria for the " soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacology bulletin*, 1986. **23**(1): p. 68-73.
149. Sayin A, Aslan S. (The relationship between mood disorders and temperament, character and personality). *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*, 2004. **16**(4): p. 276-283.
150. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *Journal of affective disorders*, 2005. **85**(1): p. 113-125.
151. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatr scand*, 1983. **67**(6): p. 361-370.
152. Aydemir O, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1997. **8**(4): p. 280-7.

153. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2007. **19**(4): p. 289-303.
154. Stoudemire A. Epidemiology and psychopharmacology of anxiety in medical patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 1995. **57**: p. 64-72; 73-5.
155. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 2007. **26**(6): p. 872-878.
156. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2005. **32**(8): p. 1459-1466.
157. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2006. **45**(10): p. 1288-1293.
158. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clinical and Developmental Immunology*, 2008. **2007**.
159. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological psychiatry*, 2003. **54**(5): p. 566-572.
160. Bremner M, Beekman ATF, Deeg DJH, Penninx BWJH, Dik MG, Hack CE, et al. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *Journal of affective disorders*, 2008. **106**(3): p. 249-255.
161. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 2003. **170**(4): p. 429-433.
162. Merendino RA, Di Rosa AE, Di Pasquale G, Minciullo PL, Mangraviti C, Costantino A, et al. Interleukin-18 and CD30 serum levels in patients with moderate-severe depression. *Mediators of inflammation*, 2002. **11**(4): p. 265-267.
163. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*, 2001. **58**(5): p. 445-452.

164. Von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatric research*, 2007. **41**(9): p. 744-752.
165. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor- α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2009. **63**(1): p. 50-55.
166. Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, et al. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- γ /interleukin-10 production ratio. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2001. **21**(2): p. 199-206.
167. Bagci S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2004. **23**(4): p. 333-337.
168. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2007. **27**(9): p. 807-811.
169. Erken E, Ozer HT, Gunesacar R. Plasma interleukin-10 and interleukin-12 levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. **26**(9): p. 862-864.
170. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroğlu S, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatology international*, 2011. **31**(5): p. 623-628.
171. Makay B, Emiroğlu N, Ünsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2010. **29**(4): p. 375-379.
172. Giese A, Örnek A, Kilic L, Kurucay M, Sendur SN, Lainka E, et al. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey. *International journal of rheumatic diseases*, 2014.

173. von Zerssen D, Akiskal HS. Personality factors in affective disorders: historical developments and current issues with special reference to the concepts of temperament and character. *J Affect Disord*, 1998. **51**(1): p. 1-5.
174. Rezvani A, Aytüre L, Arslan M, Kurt E, Demir SE, Karacan I. Affective temperaments in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 2014. **17**(1): p. 34-38.

8. EKLER

EK-1

TEMPS-A MİZAÇ ÖLÇEĞİ

(Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego –
Autoquestionnaire)

Ad -Soyad:

Soruları Nasıl Yanıtlayacaksınız?

Lütfen her cümleyi dikkatle okuduktan sonra **yaşamınızın büyük bir bölümü** için size uyup uymadığına karar verin.

‘Nasıl birisi olduğunuzu, çevrenizdeki insanların sizi nasıl anlattığını, çocukluğunuzda ve gençliğinizde nasıl birisi olduğunuzu, bu özelliklerin sizin huyunuzu suyunuzu anlatıp anlatmadığını’ düşünerek:

- Eğer cümle size “**kesinlikle uyuyorsa**” → (D) Doğru’yu daire içine alınız.
- Eğer cümle size “**tam olarak uymuyorsa**”
- ya da “**yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa**” → (Y) Yanlış’ı daire içine alınız.
- Her cümleyi Doğru ya da Yanlış olarak cevaplayınız. Lütfen boş bırakmayınız.
- Bu cümlelerin herkes için geçerli doğru ya da yanlış cevabı yoktur. Size uyan cevabı işaretleyiniz.

Teşekkür ederiz

1. D Y Üzgün, mutsuz bir insanım.
2. D Y İnsanlar bana olayların komik yanlarını göremediğimi söylerler.
3. D Y Hayatım boyunca çok çektim.
4. D Y İşlerin sonu sıklıkla kötüye varır diye düşünürüm.
5. D Y Kolay pes ederim.
6. D Y Kendimi bildim bileli başarısız hissetmişimdir.
7. D Y Başkalarının sorun saymadıkları konularda ben kendimi daima suçlamışım.
8. D Y Başka insanlar kadar çok enerjim olduğunu sanmıyorum.
9. D Y Değişikliği pek sevmeyen tipte bir kişiyim.
10. D Y Grup içinde konuşmaktansa, başkalarını dinlemeyi tercih ederim.
11. D Y Sıklıkla önceliği başkalarına veririm.
12. D Y Yeni insanlarla karşılaştığımda kendimi oldukça rahatsız hissederim.
13. D Y Eleştirildiğimde ya da reddedildiğimde duygularım çok kolay zedelenir.
14. D Y Ben her zaman güvenilebilecek tipte bir insanım.
15. D Y Başkalarının ihtiyaçlarını kendiminkilerin önüne koyarım.
16. D Y İşlerin başında olmaktansa başkasının altında çalışmayı tercih ederim.
17. D Y Hiçbir şeyden emin olamayan tipte bir kişiyim.
18. D Y Cinsel arzularım her zaman az olmuştur.
19. D Y Normal olarak günde 9 saatten fazla uykuya ihtiyacım vardır.
20. D Y Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissederim.
21. D Y Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur.
22. D Y Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır.
23. D Y Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur.
24. D Y Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi tamamen kaybedebilirim.
25. D Y Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım.
26. D Y Sıklıkla birşeylere başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim.

27. D Y Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir.
28. D Y Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gider gelirim.
29. D Y Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım.
30. D Y Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşanmaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım.
31. D Y Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım ve eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir.
32. D Y Aşırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama duyguları arasında gider gelirim.
33. D Y Dışa dönüklükle içe kapanma arasında gider gelirim.
34. D Y Tüm duyguları yoğun olarak yaşarım.
35. D Y Bazen herşeyi çok canlı, bazen yaşamdan yoksun denecek kadar renksiz algılarımla.
36. D Y Aynı anda hem mutsuz, hem de mutlu olabilen tipte bir kişiyim.
37. D Y Başkalarının ulaşılmaz saydıkları şeyler hakkında uzun uzun hayaller kurarım.
38. D Y Kolay aşık olup, kolay vazgeçen bir kişiyim.
39. D Y Çoğunlukla havamda ya da neşeli bir ruh halindeyimdir.
40. D Y Yaşam, sonuna kadar tadını çıkardığım bir şöendir.
41. D Y Fıkra anlatmayı, espriler yapmayı severim, insanlar bana şakacı olduğumu söylerler.
42. D Y Herşeyin zamanla iyi olacağına inanan tipte bir kişiyim.
43. D Y Kendime müthiş güvenirim.
44. D Y Sıklıkla büyük fikirler üretirim.
45. D Y Her zaman birşeylerle meşgulümdür.
46. D Y Birçok işi hem de yorulmadan yapabilirim.
47. D Y Konuşmaya doğuştan yetenekliyim. Konuşmam başkaları için ikna edici, etkileyici ve ilham vericidir.
48. D Y Riskli bile olsalar yeni projelere atlamaya bayılırım.
49. D Y Bir şey yapmayı bir kez kafama koyduğumda, beni hiçbir şey durduramaz.
50. D Y Doğru dürüst tanımadığım insanlarla bile son derece rahatım.
51. D Y İnsanlarla birlikte olmayı çok severim.

52. D Y İnsanlar bana sıklıkla burnumu başkalarının işine soktuğumu söylerler.
53. D Y Cömertim ve başkaları için bol para harcarım.
54. D Y Birçok alanda yetenekli ve uzmanım.
55. D Y Canımın istediğini yapma hakkım ve ayrıcalığım olduğunu hissederim.
56. D Y İşin patronu, “tepedeki adam” olmayı seven tipte bir kişiyim.
57. D Y Birisiyle bir konu üzerinde anlaşamadığım zaman ateşli bir tartışmaya girebilirim.
58. D Y Cinsel isteklerim daima fazladır.
59. D Y Huysuz (sinirli) bir kişiyim.
60. D Y Bir türlü hoşnut olmayan tabiatta bir kişiyim.
61. D Y Çok yakınırım.
62. D Y Başkalarını çok eleştiririm.
63. D Y Kendimi sıklıkla patlamaya hazır, gergin hissederim.
64. D Y Kendimi sıklıkla keman yayı gibi gerilmiş hissederim.
65. D Y Adeta hayatımı anlayamadığım, hoş olmayan bir huzursuzluk yönlendiriyor.
66. D Y Sık sık öylesine sinirleniyorum ki, gözüm hiç bir şey görmüyor.
67. D Y Terslendiğimde kavga edebilirim.
68. D Y İnsanlar bana hiç yokken parladığımı söylerler.
69. D Y Sinirlendiğimde insanlara bağırırım.
70. D Y İğneleyici şakalarım beni zor durumda bırakır.
71. D Y O kadar öfkelenebilirim ki birilerine zarar verebilirim.
72. D Y Eşimi (ya da sevgilimi) o kadar kıskanırım ki buna dayanamıyorum.
73. D Y Küfürbaz olarak bilinirim.
74. D Y Birkaç kadeh içkiyle saldırganlaştığım söylenmiştir.
75. D Y Çok kuşkucu bir kişiyim.
76. D Y Cinsel isteklerim sıklıkla o kadar yoğundur ki gerçekten rahatsızlık yaratır.
77. D Y Kendimi bildim bileli endişeli biriyim.
78. D Y Her zaman endişelenecek bir şey bulurum.
79. D Y Başkalarının ufak tefek saydığı günlük şeyler hakkında endişelenir dururum.

80. D Y Endişelenmenin önüne geçemiyorum.
81. D Y Birçok insan bana bu kadar endişelenmememi söylemiştir.
82. D Y Zorda kaldığımda çoğu kez kafam durur, bloke olurum.
83. D Y Gevşemeyi beceremiyorum.
84. D Y Sık sık içimde huzursuz bir kıpırtı hissedirim.
85. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda sıklıkla ellerim titrer.
86. D Y Sık sık midem bozulur.
87. D Y Heyecanlandığımda ishal olabilirim.
88. D Y Heyecanlandığımda sıklıkla bulantı hissedirim.
89. D Y Heyecanlandığımda tuvalete dah sık gitmek zorunda kalırım.
90. D Y Birisi eve geç kaldığı zaman başına bir kaza gelmiş olabileceğinden korkarım.
91. D Y Sıklıkla ailemden birileri ciddi bir hastalığa yakalanacak diye çok korkarım.
92. D Y Devamlı olarak aile üyelerinden biriyle ilgili kötü bir haber alacakmışım gibi geliyor.
93. D Y Uykum dinlendirici değil.
94. D Y Sıklıkla uykuya dalmakta güçlük çekerim.
95. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda hemencecik başım ağrır.
96. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda göğsüm sıkışır.
97. D Y Kendimi güvende hissetmiyorum.
98. D Y Günlük işleyişteki küçük değişiklikler bile beni çok zorlar.
99. D Y Araba kullanırken yanlış herhangi bir şey yapmasam bile, polis beni durduracakmış gibi bir korku duyarım.
100. D Y Ani sesler beni kolayca irkiltir.

Yaşamınızın büyük bölümü için sizi genel olarak en iyi tanımlayan yalnızca bir şıkkı daire içine alınız.

1. Hemen hemen her zaman üzgünüm.
2. Tamamen enerji dolu, neşe dolu bir kişiyim.
3. Pek çok duygusal çıkış ve inişlerim vardır.
4. Kolay sinirlenirim, küçük şeyler bile beni çileden çıkarır.
5. Hemen her zaman endişeliyimdir.
6. Sakin tabiatta bir kişiyim.

EK-2

HASTANE ANKSİYETE ve DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hasta Adı soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, ‘patlayacak gibi’ hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, bazen
- Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alabiliyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- Hayır, hiç öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

6) Kendimi neseli hissediyorum.

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum.

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum.

Her zamanki kadar özen gösteriyorum.

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr. İrem ŞAHİNOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN

Kahramanmaraş 2016



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

Dr. İrem ŞAHİNOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN

Kahramanmaraş 2016

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; bende büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ve titizlik ile aktaran, sıcaklık ve samimiyetini her zaman hissettiğim aynı zamanda tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e,

Eğitimim süresince anlayış ve hoşgörüsüyle hep desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Asistanlık hayatım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, eğitimci kimliğinin yanında; sıkıntılarımı paylaşabildiğim bir arkadaş olan yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam, sayın Doç. Dr. Kamile Gül'e,

Kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim ve çok mutlu olduğum sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Ekrem Doğan'a, Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Özkan Güngör'e , Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e ,Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a, Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan'a, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öcal'a ,Uzm. Dr. Murat İspiroğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin'e, ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a,

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; sevgili annem Fernuse Gökalp'e, sevgili babam Muharrem Gökalp'e, canım kardeşim Halil Erdem Gökalp'e,

Sevgisini ve desteğini hep hissettiğim eşim Dr. Mustafa Serhat Şahinoğlu'na sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem ŞAHİNOĞLU

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ, ANKSİYETE VE DEPRESYON

Ailesel Akdeniz Ateşi ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, sinovit atakları ile karakterizedir. AAA otoinflamatuvar bir hastalık olup yaşam boyu tedavi gerektirir. Kronik hastalıklar, depresyon ve anksiyete başta olmak üzere ruhsal bozukluklarla sıklıkla bir arada bulunmaktadır. AAA hastalığında gözlenen fiziksel kısıtlılıkların, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kronik bir hastalığa sahip olmanın yol açtığı diğer faktörlerin depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

AAA hastalığı tekrarlayan ataklarla seyretmektedir. Hastalığın kontrol edilemez seyrine karşı ortaya çıkan çaresizlik duygusu ile başa çıkabilmeyi hastaların mizaç özellikleri etkileyebilir. AAA hastalarında mizaç özellikleri şimdiye kadar yapılan çalışmalarda incelenmemiştir. Çalışmamızda AAA olgularında en sık görülen baskın mizaç tipinin belirlenmesi ve AAA olgularında anksiyete ve depresyon sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 73 AAA tanılı hasta ve 30 hiçbir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastalarda ve sağlıklı kontrol gruplarında, depresyon ve anksiyete, hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği ile değerlendirildi ve mizaç tipini ortaya koyma amaçlı Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire (TEMPS-A) mizaç ölçeği kullanıldı. HAD ölçeğine göre hem anksiyete hem de depresyon görülme sıklığının hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı (sırası ile p değerleri $p=0,02$ ve $p=0,002$). TEMPS-A mizaç ölçeği kullanılarak AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipleri depresif mizaç (% 20,5) ve anksiyöz mizaç (% 20,5) olarak belirlendi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise depresif mizaç görülme sıklığının AAA hastalarında artmış olduğu saptandı ($p=0,02$).

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen veriler AAA hastalarında hem anksiyete hem de depresyonun sağlıklı kişilere göre daha sık görüldüğünü gösterdi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer önemli sonuç ise AAA hastalarında en sık görülen

baskın mizaç tiplerinin anksiyöz ve depresif mizaç olduğu ve AAA hastalarında depresif mizaç görülme sıklığının sağlıklı kişilere göre artmış olduğudur.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Depresyon, Anksiyete, Mizaç

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is a common disease in our country (Turkey). It is autosomal recessive and characterized by recurrent self-limiting episodes of fever, peritonitis, pleuritis, and synovitis. FMF is a autoinflammatory disorder requiring lifelong treatment. In patients with chronic illness, the presence of mood disorders, such as depression and anxiety, is frequent. It has been suggested in correlational studies that possible factors for depression include functional limitations, pro-inflammatory cytokines and other factors associated with having a chronic disease.

FMF is characterized by recurrent episodes. Temperament characteristics can affect ability of coping with helplessness due to the uncontrollable and progressive nature of the disease. Temperament characteristics of FMF patients has not been examined in previous studies. The aim of this study to determine the most common dominant affective temperaments in patients with FMF and evaluate the frequency of depression and anxiety in FMF patients.

Seventy three (73) patients with FMF and thirty (30) healthy controls who were matched for sex and age and have no other systemic diseases were included in our study. In patients and healthy control groups depression and anxiety were assessed with hospital anxiety depression scale (HADS) and The Turkish version of the Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire scale was used to determine the dominant affective temperament. According to HAD scale prevalence of either anxiety or depression was found higher in FMF patients compared to healthy controls ($p=0,02$ for anxiety, $p=0,002$ for depression). By using The Turkish version of the Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire scale, depressive temperament (%20,5) and anxious temperament (%20,5) were found as the most common dominant affective temperament in patients with FMF. Depressive temperament was found more frequent in FMF patients compared to healthy controls ($p=0,02$).

In conclusion, to the data of our study, either anxiety or depression are more common among FMF patients compared to healthy subjects. Another important result of our study is depressive and anxious temperament are the most common dominant

affective temperaments among FMF patients and depressive temperament is more frequent in FMF patients than healthy subjects.

KeyWords: Familial Mediterranean Fever, Depression, Anxiety, Temperament

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Genetik.....	5
2.1.5. Patogenez.....	6
2.1.6. Klinik Özellikler.....	7
2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları.....	11
2.1.8. Tanı.....	12
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.10. AAA tedavisi.....	15
2.1.11. Prognoz.....	18
2.2. Depresyon, Anksiyete ve Mizaç.....	18
2.2.1. Depresyon.....	18
2.2.2. Anksiyete.....	23
2.2.3. Mizaç.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta seçimi.....	28
3.2. Dışlama Kriterleri.....	28
3.3. Psikolojik Durum İncelemesi.....	29
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30

4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	56

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Atesi
Anti-TNF	: Anti tümör nekroz faktörü
ASC	: Speck-Like Protein
AFR	: Akut faz reaktanı
BDE-II	: Beck depresyon envanteri 2
CDI	: The Children's Depression Inventory
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
CARD	: Caspase recruitment domain
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
CRP	: C-reaktif protein
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBE	: Erizipel benzeri eritem
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FCAS	: Familyal Soğuk Ürtiker Sendromu
GN	: Glomerülonefrit
HAD	: Hastane anksiyete ve depresyon envanteri
HAM-D	: Hamilton depresyon envanteri
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HHA	: Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks
HIDS	: Hiper immunglobulin D sendromu
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası
ICE	: Interlökin-1 beta converting enzim
IDO	: Indolamin 2-3 dioksijenaz
IFN- α	: Interferon alfa
IFN- γ	: Interferon gama
IG	: Immunglobulin
IL	: Interlökin
Kb	: Kilobaz
MEFV	: Mediterranean fever

MSS	: Merkezi sinir sistemi
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NOMID	: Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık
NSAİİ	: Non-steroidal antiienflmatuvar ilaçlar
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
PAAKC	: Posteroanterior akciğer grafisi
PFAPA	: Periyodik ates, adenopati, faranjit, aftlar
SAA	: Serum amiloid A
SCARED	:Screen for Child Anxiety-related Emotional Disorders
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SNRI	: Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü
SSRI	: Selektif serotonin reuptake inhibitörü
TEMPS-A	: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire
TRAPS	: Tümör nekroze edici faktör bağlantılı periyodik ateş sendromu
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TSA	: Trisiklik antidepresanlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Pirin (marenostriin) proteinin şematik görünümü.	5

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Farklı Toplumlardaki AAA Hastalarındaki Ana Klinik Özelliklerin Prevalansı.....	7
Tablo 2.2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 2.3. Livneh Ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri	13
Tablo 2.4. AAA’inde Belirti Ve Bulgulara Göre Ayırıcı Tanı.....	15
Tablo 2.5. Depresif Semptomlar	19
Tablo 2.6. Depresyon Değerlendirme Ölçütleri.....	21
Tablo 4.1. Çalışma Ve Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verileri	31
Tablo 4.2. Çalışma Grubu Hastalarının Klinik Verileri	32
Tablo 4.3. Çalışma Ve Kontrol Grubunun Anksiyete Ve Depresyon Varlığı Açısından Karşılaştırılmalı Sonuçları	32
Tablo 4.4. Hasta Ve Kontrol Gruplarının TEMPS-A Mizaç Ölçeğine Göre Mizaç Özelliklerinin Karşılaştırılmalı Sonuçları.....	33

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, sinovit atakları ile karakterize bir hastalıktır (1).

Otozomal resesif geçiş gösteren AAA'nin, primer olarak Akdeniz kökenli popülasyonu (Non-Askenazi Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar) etkilediği bilinmekteyse de, insan göçlerine bağlı olarak hastalık tüm dünyadan rapor edilmeye başlanmıştır (1-4) .

MEFV (MEditerranean FeVer) gen mutasyonu, ilk defa 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmesi hastalığın patogenezinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur (5). Bu mutasyon, apoptozis, ateş ve inflamasyonda önemli anahtar role sahip pyrin ve ürünlerinde defekte neden olmakta ve kontrolsüz inflamasyonun meydana gelmesini tetiklemektedir (4, 6-8).

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar. Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0'dir. Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir.

Hastaların % 90'ında ateşli karın ağrısı görülür. Vakaların % 40'ında göğüs tutulumu olur (1). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Konstriktif perikardit, kardiyak tamponad nadirdir (9). Eklem tutulumu hastaların % 75'inde görülür (1, 10).

Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak erizipel benzeri eritem (EBE) hastalığa özgüdür. Poliarteritis nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve değişik formlardaki glomerülo nefritler (GN) AAA'nde görülebilir (11-15). Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. AAA'nin en ciddi bulgusu amiloid A protein birikimiyle ortaya çıkan AA tipi amiloidozdur. En önemli klinik bulgusu nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğidir (13).

AAA tanısı klinik verilere dayanılarak konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer AAA kriterleri kullanılabilir. Tel-Hashomer tanı kriterlerinde majör ve minör kriterler belirlenmiştir. 2'den fazla majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter ile kesin tanı konulur; 1 majör + 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir (16, 17).

Kolşisin, 1972 yılında Goldfinger'in ve aynı dönemlerde Türkiye'den Özkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile AAA hastalarında tedavi seçeneği olarak yerini

almıştır (18, 19). Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını, hem de amiloidoz gelişmesini önler (20, 21). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir (22, 23). İlacın en çok görülen yan etkisi ishaldir (24). Hematolojik yan etkiler oldukça nadirdir (25).

Günümüzde ilaç tedavilerindeki önemli ilerlemeler ile beraber kronik hastalığı olan bireylerin yaşam süreleri daha uzun olmaktadır. Kronik hastalığı olan bireylerde komorbidite olarak depresyon ve anksiyete sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın etkisi aile hayatı, sosyal ilişkiler, iş hayatı gibi yaşamın tüm alanlarında görülebilir. Ağrı, fiziksel disabilite, sosyal aktivitelerin kaybı tek tek ya da hep birlikte rol oynayarak, duygudurum bozukluklarına yol açabilir. AAA de gerek ataklar sırasında gerekse atak dışı dönemlerde devam eden subklinik inflmasyonun depresyon patogenezinde rol oynayabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

AAA hastalığında olduğu gibi mizaç da genetik yatkınlıklara dayanır ve tekrarlayan ataklarla seyreden bir hastalık olan AAA de hastaların stresle başa çıkmadaki başarılarını mizaç özellikleri etkileyebilir. Mizaç ile psikopatoloji arasında, özellikle duygulanım mizaçları ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki olduğu göz önünde bulundurulursa AAA hastalarında mizaç özelliklerinin belirlenmesi faydalı olacaktır.

Biz bu çalışmada AAA olgularında en sık görülen baskın mizaç tipini belirlemeyi, mizaç özelliklerini sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamayı ve hem aksiyete hem de depresyon sıklığını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tarihçe

AAA olduğu düşünölen ilk vaka, 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından yayınlanan tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuktur (26).

1945 yılında 10 Ashkenazi Yahudisi'nde " Benign Paroksizmal Peritonit " adı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (27). 1948 yılında 'periyodik hastalık' tanımını kullanılmıştır (28). 1952'de Mamou ve Cattan tarafından hastalığın AA tipi (sekonder tip) amiloidoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Aynı yıllarda İsrail'deki hekimler tarafından hastalığın otozomal resesif geçişi belgelenmiştir (29). 1958 de ilk kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanımı kullanılmıştır (30). Türkiye'den ilk vaka 1946'da bildirilmiştir (31).

Kolşisinin AAA tedavisinde kullanılabileceği ilk kez 1972 yılında yayınlanmıştır (18). Kolşisinin kullanımı yaygınlaşmaya başladıktan sonra hem AAA ataklarının önlendiği hem de amiloidoz gelişmesinin engellendiğini hatta duraklatılıp gerilemesinin sağlandığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (21, 29). 1992'de MEFV (MEditerranean FeVer) geninin 16.kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır. 1997 yılında eş zamanlı olarak iki ayrı grup MEFV (MEditerranean FeVer) geninin tam lokalizasyonunu ve kodladığı amino asit sıralamasını yayınladılar. AAA hastalığının tarihinde çok önemli bir dönüm noktası olan bu keşif ile, hem o güne kadar varlığı bilinmeyen bir proteinin (pirin/marenostin) varlığı anlaşıldı, hemde birkaç yıl sonra "otoinflamatuvar hastalıklar" adıyla bir araya getirilecek olan bir hastalık grubunun temelleri atılmış oldu (29).

2.1.2. Epidemiyoloji

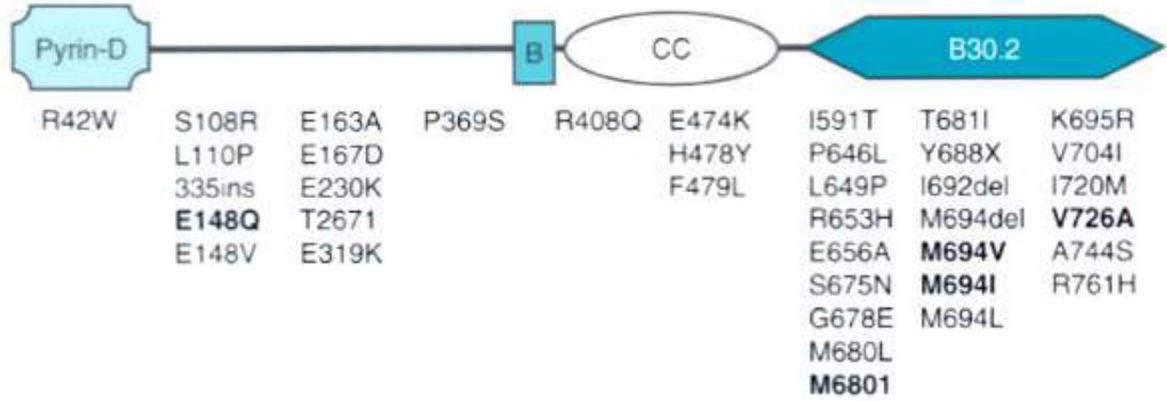
Ailevi Akdeniz ateşi Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler gibi Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda sık görölmektedir. Non Askenazi Yahudilerde hastalığın yaygınlığı 1/250 ile 1/500 olarak bildirilmiştir. Türk toplumunda ki genel prevalans tahmini 1/1.073 olarak bildirilmiştir (32, 33). Fakat orta Anadolu'da 1/395'e varan

yüksek bir sıklıkta görülmektedir (33). MEFV mutasyonu taşıyıcı sıklığı, Sefardik Yahudiler 'de 1/3-1/5,

Ermeniler' de 1/3-1/7, Araplar 'da 1/5 gibi yüksek sıklıkta saptanmıştır (34-37). Türkiye'de taşıyıcı sıklığının 1/5 olduğu bildirilmiştir (38). Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0'dir (39).

2.1.3.Etiyoloji

AAA hastalığından sorumlu MEFV (MEditerranean FeVer) gen mutasyonu, ilk defa 1992 yılında, 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir (5, 40). MEFV geni 16. Kromozomun 15 kilobazlık (kb) genomik DNA'sını kapsayan bir bölgede yer alır ve 10 ekzon içermektedir. Bu genin kodladığı 3.7 kb'lik transkriptin oluşturduğu protein ürünü olan “ pyrin/marenostrin” 781 amino asit uzunluğundadır. Pyrinin N-terminalinin ilk 92 amino asitlik bölgesinde yer alan bir motife “pyrin domaini” adı verilmiştir. Bu motif son zamanlarda klonlanan bazı proteinlerin yapısında da yer almaktadır. Pyrin domaininin görevi, sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda rol oynayan proteinlerin etkileşimini kolaylaştırmaktır. Pyrinin C-terminal kısmında yer alan “B-box” ve “coiled coil” domainleri birçok proteinde olduğu gibi multimerizasyonda rol oynar. Yine C-terminal kısmında yer alan B30.2 domainin fonksiyonu ise protein/protein etkileşimine katkıda bulunmaktır (40, 41). Bugüne dek MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon bildirilmiştir (42, 43). Bunların birçoğu 10'uncu ekzonda yer alır (Şekil 2.1)(44).



Şekil 2.1. Pirin (marenostirin) proteinin şematik görünümü, Pyrin Domaini dahil 4 korunmuş domain, bir koil halinde domain ve B30.2 domaini, koyu renkli bölgeler 5 en sık mutasyonu gösterir -Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition, (2005)'den alınmıştır.

Tüm FMF hastalarının neredeyse %99'unda görülen beş yaygın mutasyon mevcuttur; bunlar M694V, V726A, M680I, M694I ve E148Q'dur (33, 38, 45). Yahudi ve Arap kökenlilerde yapılan bir çalışmada en sık görülen 5 MEFV mutasyonunun, AAA hastalarında %91 oranında bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre, en önemli 4 mutasyon (M680I, M694V, V726A, E148Q) Askhenazi Yahudilerinde 1:4.5, Fas Yahudilerinde 1:4.7, Irak Yahudilerinde 1:3.5, Müslüman Araplarda 1:4.3 oranında bulunmuştur. Düşük penetranslı E148Q ve V726A mutasyonlarının asemptomatik hastalarda genetik tanıyla ortaya konabildiği gösterilmiştir (46).

2.1.4. Genetik

Birçok AAA hastası ve ailelerinin alındığı çalışmalar hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu göstermiştir (1).

AAA mutasyonlarının büyük çoğunluğu tek nükleotid değişimi sonucu aminoasit değişikliği oluşmasına bağlıdır. Sadece 10. ekzonda yer alan bir nonsens mutasyon ve 2. ekzonda yer alan bir frame shift (çerçeve kayması) mutasyonu pyrin proteininde trunkasyona neden olmaktadır. 2. ekzonda yer alan, 148. Aminoasitte glutamik asit yerine glutamin geçmesiyle gerçekleşen E148Q mutasyonu Akdeniz toplumlarında sık görülen bir varyant olup, non patojen olduğu düşünülmektedir.

Ancak homozigot E148Q taşıyıcılarında AAA'in klinik bulguları görülebilmektedir. E148Q kompleks alleli taşıyıcılığı, tek başına E148Q mutasyonu taşıyıcılığından daha ağır seyirli fenotiple ilişkili bulunmuştur. Örneğin bazı çalışmalarda V726A-E148Q kompleks allelinin amiloidoz için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca M694I-E148Q kompleks alleli taşıyıcılığının dominant geçişli tipik AAA hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde 694. kodon delesyonunun da dominant geçişli hastalığa neden olduğu öne sürülmüştür (42, 43, 47, 48).

En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonlarında sistemik amiloidoz gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Türklerde diğer mutasyonlarla birlikte de amiloidoz görülebileceği bildirilmiştir. M694V homozigotluğunun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipeloid eritem riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (49, 50).

2.1.5. Patogenez

AAA'da MEFV mutasyonuna bağlı olarak pyrinin defektif olması sonucu inflamasyona yatkınlığın arttığı ve hastaların proinflamatuvar bir seyir gösterdiği, ataklar sırasında inflamasyonun aşikar bir hale geldiği kabul edilmektedir. Pyrin/marenostri'nin 92 aminoasitlik N-terminal parçasının, normal pyrin fonksiyonunda ve AAA ataklarında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Pyrin domaini adı verilen bu N-terminal domaini; ölüm domainlerine, ölüm efektör domainlerine ve kaspaz toplanma(caspase recruitment) domainlerine (CARD) yapısal olarak benzemektedir. Pyrinin "pyrin" domaini ASC (CARD içeren ve apoptoz ile ilişkili benek şeklinde "speck benzeri"protein) denilen bir adaptör proteinin "pyrin" domaini ile spesifik olarak etkileşime girer. Pyrin ile ASC etkileşimi IL-1 beta sekresyonu, nükleer faktör kapa B (NF-KB) aktivasyonu ve apoptozun regülasyonunda rol oynar. ASC hem pyrin domainleri aracılığı ile pyrine bağlanır, hem de CARD-CARD bağlanması aracılığı ile kaspaz-1'i (IL-1 beta dönüştürücü "converting" enzim; ICE) oligomerize ederek ASC-kaspaz 1 etkileşimini sağlar. ASC-Kaspaz -1 etkileşimi sonucu kaspaz-1 aktive olarak IL-1beta prekürsörünün biyolojik olarak aktif olan ve ateş ve inflamasyondan sorumlu aktif IL-1 beta şekline dönüşmesini sağlar. Pyrin aynı zamanda lökosit apoptozunda da rol oynar; NFKB aktivasyonunu düzenler. Pyrin öncelikli olarak nötrofillerde, eozinofillerde ve sitokin ile aktive monositlerde eksprese olur.

Pyrimin IL-1 beta sekresyonu, NFKB aktivasyonu ve apoptoz üzerine etkileri sonucu inflamasyon ile ilgili çeşitli sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz reaktanları artış gösterir. İnflamasyon ile ilişkili mediyatörlerden TNF alfa, IL-6, IL-8, çözümlenür IL-2 reseptörü, p55TNF reseptörü ve p75TNF reseptörünün AAA atakları esnasında yükseldiği gösterilmiştir (40, 47, 48).

2.1.6. Klinik Özellikler

FMF tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı atakları ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Bu bulgular sinovyum ve seröz membranların inflamasyonu nedeniyle görülür (51). Ataklar arasında hastalar asemptomatiktir.

Tablo 2.1. Farklı toplumlardaki AAA hastalarındaki ana klinik özelliklerin prevalansı (33).

Hasta özellikleri	Türkler (%)	Yahudiler (%)	Arablar (%)	Ermeniler (%)
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plevrit	31	40	43	87
Erizipel benzeri eritem	21	46	3	8

Tablo 2.1.'de değişik etnik gruplarda semptomların sıklıkları gösterilmektedir. Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar (1). Monozigotik ikizlerde hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (52). Belirtiler nadir olarak yaşamın ilk aylarından itibaren başlayabilir. Belirtilerin başlangıcı 40 yaşından sonra ise AAA tanısı oldukça şüphelidir. Erkek: kız oranı 1,5-2.0:1.0'dir.

Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arası farklılık gösterir, aynı kişilerin farklı ataklarında ve aynı ailenin üyeleri arasında da farklılıklar vardır.

Ateş

Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir. Seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir. Ateş tipik olarak aniden yükselir, bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme gözlenir. Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nin veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir.

Karın Belirtileri

Hastaların %90'ında ateşli karın ağrısı görülür (1). Ağrı lokalize başlayabilir; ancak çabucak yaygınlaşır, seyrek olarak lokalize kalır. Hasta bu dönemde yatakta, hareketsiz kalmayı tercih eder, fleksiyon pozisyonunda kalır. Muayenede karın hassastır, irritasyon bulguları vardır. Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların % 10-20'sinde ishal gözlenir. Tanı güçlüğü durumunda hasta yatırılıp, izlenir. Bazen apendektomi yapılması gerekli olabilir (9).

Kolşisin kendisi (% 10–20) kronik diare ve karın ağrısına neden olabilir Ayrıca terminal dönemde, gastrointestinal sistem amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen diyare gözlenebilir.

Akciğer Tutulumu

Vakaların % 40'ında plevral tutulumu olur (1). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür.

Abdominal ağrı olmadan göğüs ağrısı oldukça nadirdir. En sık pulmoner tutulum, %31.2 oranında görülen geçici plörittir, plevral efüzyon daha nadir görülür (53).

Eklem Tutulumu

Artrit ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü semptomdur. Hastaların %25'inde ilk semptom olabilir (54). Genelde ani başlangıçlı ateşin eşlik ettiği eklemde şişlik, hassasiyet, kızarıklık, ısı artışının olduğu bir klinik tablodur. Genelde 24-48 saat içinde kendiliğinden geriler, deformite bırakmaz. Kalça, bilekler, dizler gibi büyük eklemleri tutar. Çoğunlukla monoartrit tarzındadır. Sinoviyal sıvı sterilidir, fakat görünümü bulanık ve pürülan arasında değişkenlik gösterebilir, sinoviyal sıvıda nötrofil hakimiyeti vardır. Bazen AAA hastalarında görülen artriti septik artritinden ayırmak zor olabilir (55).

Kas Tutulumu

Uzamış febril miyalji son yıllarda tanımlanmıştır (9, 56). Altı haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve Non-Steroidal Antiinflamtuvar İlaçlara (NSAİİ) yanıt vermeyen miyalji görülür. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler. Patogenezinde otoimmüitenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Immunglobulin (Ig) düzeyinde yükseklik, vaskülitik döküntü, nefrit eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalarda ayrıca egzersizle ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı; genel kas ağrısı; fibromiyaljiye eşdeğer diğer belirtiler (% 30) görülebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi, kas biyopsileri normaldir (1, 56).

Erizipel Benzeri Deri Lezyonu

Erizipel benzeri deri lezyonu alt ekstremitelerde keskin sınırlı, hassas, şiş, ağrılı kırmızı lezyonlardır. Genelde diz ayak bileği arasında, ayak dorsumunda olur, ateş eşlik eder, 24-48 saat sürer. Selülit ile karışabilir. Biyopsilerde yüzeysel dermiş ödemi ve vaskülit olmaksızın perivasküler hücre infiltrasyonu görülebilir. Hastaların %7-40'ında görüldüğü bildirilmiştir (4). Genelde çocuk hastalarda görülür.

Vaskülit:

HSP ve PAN gibi klasik vaskülitler AAA hastalarında %7 ve %1 gibi genel topluma göre yüksek oranlarda bildirilmiştir (57).

Behçet hastalığı ve AAA'nın birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir (58).

Amiloidoz

AAA'nın en ciddi komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidoz karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanı olan serum amiloid-A (SAA) yıkım ürününün birikimi sonrası gelişmektedir. Amiloidoz önemli ölçüde belli hastalık periyodu sonrasında ortaya çıkmaktadır (fenotip 1). Fenotip 2 olarak isimlendirilen amiloidoz gelişimi öncesi asemptomatik hastalar da mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada Sefardik Yahudilerde %37, Iraklılarda %21, Türklerde %8, Ermenilerde %8 oranlarında amiloidoz saptanmıştır (59). Türk AAA grubunun yaptığı çalışmada Türklerde %12.9 gibi daha yüksek amiloidoz oranı saptanmıştır (39). AAA'da amiloidoz böbrek, adrenal bezler, barsak, dalak, karaciğer ve daha az olarak akciğer, tiroid, kalp, mide ve testiste olur. Bulgular genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar (13).

Amiloidoz gelişiminin AAA semptom sıklığı ve şiddetinden bağımsız olarak geliştiği bilinmektedir (4). Amiloid geliştiren ve geliştirmeyen AAA hastalarının klinik

özelliklerinin incelendiği bir çalışmada amiloid pozitif olan hastalarda hastalık başlangıcı daha erken yaşta, hastalık başlangıcı ile tanı arasındaki süre daha uzun bulunmuştur. Amiloid geliştirenlerde ailede AAA pozitifliği daha fazla saptanmıştır.

Yine bu grupta AAA ilişkili göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri deri lezyonu daha sık saptanmıştır (60). AAA'de böbrekler amiloidozdan en sık etkilenen organlardır (4). Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun klinik sonuçlarıdır. Hastalar genelde normotansiftir ve AAA ilişkili amiloidozda da hematüri görülmez (32). AAA'lı hastalarda amiloidoz gelişiminden 3-5 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişebilmektedir. Kolşisin tedavisinin bu hastaların tedavisinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Serum kreatinin değerinin 1.5 mgr/dl üzerinde olması, tedaviye uyumsuzluk ve böbrek biopsisinde interstisyel fibrozis varlığı SDBY gelişimi için kötü prognostik faktörlerdir (12). AAA'da kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler amiloidoz birikiminin saptandığı diğer organlardır (61).

Tanı proteinüri saptanan ve nefritik idrar sediment örneği olmayan AAA hastasında yapılan böbrek biyopsi ile konulur. Kongo-kırmızısı ile boyanan ve polarize ışık altında incelenen örneklerde karakteristik elma-yeşili refle görülür, bu özellik tanıda altın standarttır. Duyarlılık renal biyopside % 88 rektal biyopside % 60-80, gingival biyopside % 19'dur (3). Rektal veya kemik iliği biyopsisi ile de tanı alan vakalar vardır. Kemik iliği biyopsisinin duyarlılığı rektal biyopsiye yakındır; abdominal yağ dokusunun aspirasyonunun duyarlılığı daha azdır (62, 63).

Kolşisin tedavisi gündeme gelmeden önce AAA hastalarında amiloidoz gelişme prevalansı %60 olarak bildirilirken, kolşisin tedavisi kullanılmaya başlandıktan sonra, düzenli tedaviyi alanlarda amiloidoz gelişme riski %5'den az olarak bildirilmektedir (33, 64).

Gebelik ve Fertilité

İnfertilite kolşisin kullanmayan kadınların % 30'unda görülür. Neden sıklıkla ovulasyon defektidir. Peritoneal enflamasyona bağlı gelişmesi beklenen tubal adhezyon seyrek olarak tanımlanmıştır (65, 66). Tedavisiz vakaların % 20-30'unda abortus gözlenir, kalan gebeliklerin % 90'ı, 38 hafta üzerinde, 3 kg'dan ağır bebeklerle sonlanır. Kolşisin tedavisinin fertilité, abortus, gebelik süresi ve doğum ağırlığı üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Kolşisin anne sütüne ve fetal dolaşıma geçer. Teratojenik etkisi gösterilememiştir. Bazı yayınlarda gebelik döneminin hastalık şiddetini azalttığı rapor edilmiştir (9, 67).

AAA'da erkek fertilitesi etkilenmez. Kolşisinin sperm yapımı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi tam bilinmemektedir. AAA'da olumsuz etki gösterilememişken, Behçet hastalığında % 37 azospermi tanımlanmıştır (68).

2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

Tüm atak tiplerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin, SAA proteini, $\beta 2$ mikroglobulin gibi akut faz proteinlerinde artış olur. CRP artışının diğer inflamatuvar durumlara göre AAA atağında daha fazla olduğu bildirilmiştir (69).

Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar sırasında değil, atak aralarında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (70, 71).

Genellikle idrar analizi amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşık olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir (9).

Artrit atağı ile başvuran hastalarda direkt görüntüleme bir patoloji saptanmaz. Sinovial sıvı incelemesinde steril olmakla beraber beyaz küre artışı vardır, bazen beyaz küre sayısı 100.000/mm³'e ulaşabilir (72).

Peritonit atağı ile gelen bir hastada çekilen direkt karın grafisinde, ince barsaklarda dilatasyon ve hava sıvı seviyeleri izlenebilir. Çekilen karın tomografisinde mezenterik damarlarda vazokonstriksiyon, mezenterik veya retroperitoneal lenfadenopati, incebarsaklarda dilatasyon ve minimal asit gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Akut atak sırasında yapılan laparoskopi ya da laparotomilerde ödematoz ve hiperemik peritonu görmek mümkündür. Peritoneal biyopside steril nonspesifik inflamasyon izlenir. Kronik atakları olan bir hastada ise fibroz adezyonlar görülebilir (72, 73).

Plevrit atağı ile başvuran hastalarda en önemli bulgu, çekilen posteroanterior akciğer grafisinde (PAAKC) kostofrenik açıda küntleşmedir. Daha massif effüzyonlarda aynı tarafta atelettazi izlenebilir (72).

MEFV geninin tanımlanması ve mutasyonların belirlenmesi ile bazı hastalarda kesin tanı mümkündür. Yahudi, Türk, Ermeni, Arap kökenlilerde 4 mutasyon vakaların % 85'inde gösterilmektedir. Ancak tanımlanan mutasyon sayısının 140'dan fazla olduğunu hatırlayacak olursak; tanının mutasyon analizine dayandırılması için tüm bu

mutasyonların hastada olup olmadığına bakılması gerekir ki, bu yaklaşım maliyeti belirgin olarak artırır. Bununla birlikte mutasyon analizi, indeks vakanın (mutasyonu tanımlanmış AAA hastası) yakınmaları seyrek ve / veya atipik olan birinci derece yakınlarında tarama testi olarak kullanılabilir (74).

2.1.8. Tanı

AAA tanısı klinik bulgulara dayanır. Özellikle akut atak döneminde lökositoz, ESH ve AFR'da artış ile ataksız dönemlerde bu bulguların normale dönmesi, atakların kısa süre sonra kendiliğinden tam düzelmesi tanıda önemli yere sahiptir (33, 72, 73).

Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olmakla birlikte en çok kullanılan Tell-Hashomer Kriterleridir (Tablo 2.2). Tell-Hashomer kriterlerinde öykü, klinik bulgular, soygeçmiş ve hastanın kolşisine cevabı esas alınarak majör ve minör kriterler tanımlanmıştır (17, 58).

Tablo 2.2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Major kriterler

Serozitin eşlik ettiği, tekrarlayan ateşli epizodlar

Herhangi bir hastalığa bağlı olmayan AA tipi amiloidoz

Kolşisin tedavisine yanıt alınması

Minör Kriterler

Tekrarlayan ateşli epizodlar

Eripizel benzeri eritem

Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Kesin tanı:2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter. **Olası tanı:**1 majör + 1 minör kriter (17).

Tel Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de 1998'de Avi Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerdir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri (75).

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar	1. İnkomplet göğüs atakları
1. Peritonit (generalize)	2. İnkomplet artrit atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	3. Egzersizle bacak ağrısı
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	4. Kolşisine iyi yanıt
4. Tek başına ateş	
5. İnkomplet abdominal ataklar	
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü 2. Uygun etnik gruptan olmak 3. Şikayetlerin başladığında 20 yaşından küçük olmak 4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arasının semptomsuz olması 7. Geçici infl amatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi. 8. Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı 9. Sonuçsuz laparotomi girişimi veya beyaz apendiksin alınması 10. Ebeveynlerin akraba olması	

TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLET ATAKLAR
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. Normal veya 38 dereceden düşük ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artrit

Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir

Genetik analizin arada kalınan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik özellikleri ile tam bir tanıya oturmadıkları gibi, bazen genetik test de doktoru yönlendirmeyebilir. Tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda enfeksiyon ve neoplastik hastalıklar dışlandıktan sonra siklik nötropeni de akla getirilmelidir. Diğer otoenflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanı için klinik bulguların dikkatli sorgulanması, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi aile ağacının çıkarılması önemlidir (40) .

Halen tanıda klinik bulgular önemini korumaktadır. MEFV mutasyonu saptanmasa da, hastada tipik klinik bulgular mevcutsa kolşisin tedavisi başlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi önerilmektedir. Eğer hasta, kolşisin tedavisine yanıt veriyorsa, tedavi kesilip atakların tekrar ortaya çıkıp çıkmayacağı takip edilir. Eğer hastada kolşisin tedavisine yanıt yok ise, diğer periyodik ateş sendromları araştırılmalıdır (8).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında birçok hastalık akla gelir (tablo 2.4).

Kalıtsal tekrarlayan ateşler başlığı altında AAA, HIDS, TRAPS, NOMID/CINCA, MWS, FCAS sayılır (40). Kalıtsal tekrarlayan ateşler ve PFAPA sendromu otoenflamatuvar hastalıklardır, herhangi bir dış etken olmadan ortaya çıkarlar ve otoantikor titrelerinde artış yoktur.

Tablo 2.4. AAA’inde belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı

Ateşli ataklar	Abdominal ataklar
Kalıtsal tekrarlayan ateşler	Hereditör anjiyoödem
HIDS	Porfiri
TRAPS	Hiperlipidemi
NOMID/CINCA	Abdominal anjina
MWS	
FCAS	Eklem atakları
PFAPA	Behçet hastalığı
Behçet hastalığı	Reiter hastalığı
Crohn hastalığı	Spondiloartropati
Alerjik reaksiyon	Sarkoidoz
Hodking hastalığı	Romatizmal ateş
Hodking dışı lenfoma	Palindromik romatizma
Sıtma	Juvenil idiopatik artrit
Lyme hastalığı	Gut
Factitious ateş	İntermitant hidrartroz
	Menisküs yırtığı
Abdominal ataklar	Septik artrit
Renal kolik	
Kolelitiasis	Göğüs atakları
Rekürren piyelonefrit ve İYE	Plöro-perikardit
Rekürren kolesistit	Otoimmün plöro-perikardit
Pelvik enflamatuvar hastalık	(Sistemik lupus eritematosus)
Rekürren pankreatit,peptik ülser	Rekürren benign perikardit
Ovulasyon,menstruasyon ağrısı	Pnömoni
Rekürren hemolitik episodlar	Pulmoner emboli
Orak hücreli anemi	
Abdominal epilepsi	Skrotal ataklar
Sifilitik nöropati	Testis torsiyonu
Behçet hastalığı,Crohn hastalığı	Epididimit,orşit
Ülseratif kolit	Behçet hastalığı

2.1.10. AAA tedavisi

Kolşisin

Kolşisin AAA tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. ilk kez günlük kolşisin kullanımı 1972’de Goldfinger tarafından önerilmiştir (18).

Düzenli kolşisin kullanımı atak sıklığını, şiddetini azaltır ve amiloidoz gelişimini önler (21).

Farmakokinetik ve Etki Mekanizması

Tek doz çalışmalarında kolşisinin biyoyararlılığı % 24–88 arasındadır (76).

Tek bir doz verildikten 30–120 dk sonra kolşisinin serum konsantrasyonu en üst düzeye erişir ve 8–12 saatte hızla düşer. Plazmadan çabuk kayboluşu kolşisinin lökositler tarafından hızla alınışına bağlıdır. Nötrofillerdeki yarı ömrü plazmadakinin iki katı kadardır (35–40 saat) (77, 78). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tubulin-kolşisin kompleksleri kurarak tubulin fonksiyonunu bozmaktadır (22). Pirin proteininin de hücre içinde özellikle stoplazmada mikrotübüller ve aktin ile eş lokalizasyon göstermesi bu görüşü desteklemektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve nötrofillerde diğer hücrelere oranla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Nötrofillerin adhezyon moleküllerine bağlanmasını bozarak damar endoteli ile olan ilişkisini engeller (23).

Doz

Kolşisin ağız yoluyla verildiğinde maksimum serum konsantrasyonuna 30–120 dakikada ulaşır. Serum yarı ömrü ise ortalama 10–20 saat kadardır. Bu nedenle toplam günlük doz 2 ya da 3 seferde bölünmüş olarak verilmelidir. Erişkin hastalarda kullanılan doz 1,5–2 mg/gün'dür (79). Bazı hastalarda 1 mg /g dozu atakları kontrol altına alabilir ancak amiloidoz riskinden kurtulabilmek için erişkinlerin mutlaka günde 1,5 mg kolşisin alması gerekir. Hasta ve yakınlarına kolşisin tedavisinin atakları kontrol etmek ve amiloidoz riskini ortadan kaldırmak gibi 2 nedenle ömür boyu alınması gerektiği anlatılmalıdır (80).

Yan etkiler

Kolşisinin en bilinen yan etkileri bulantı, karın ağrısı, ishaldir. Bulantının %9, ishalin %7 oranında görüldüğü bildirilmiştir (81). Bu yan etkiler doz azaltımı sonrasında tekrar eski doza dönülerek giderilebilir. Terapötik dozlarda nadir görülen bir yan etki kemik iliği toksisitesine bağlı geçici lökopenidir. Myopati, nöropati, allerjik reaksiyonlar, ateş, karaciğer-böbrek testlerinde bozulma, alopesi diğer görülen nadir yan etkilerdir.

Akut kolşisin intoksikasyonunda kemik iliği hipoplazisi, myokard depresyonu, akut respiratuvar distres sendromu, akut oligürik böbrek yetmezliği görülebileceği bildirilmiştir (82). GFR'nin 50 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda doz azaltılması, 10 ml/dk'nın altında ise ilacın kesilmesi önerilmektedir (83).

Teratojenite ve Fertilitite

Kolşisinin nadiren azospermiye neden olduğunu bildiren birkaç yayın vardır. Ancak yapılan çalışmalar kolşisinin bu etkisinin tedavi dozlarının çok üstünde ortaya çıktığını göstermiştir (65, 84, 85). Hamilelikte ve süt veren annelerde kolşisine ara verilmemektedir. Anneye ya da fetusa zarar verdiğine dair anlamlı bir veri yoktur. Ancak lenfosit kültürlerinde kromozom anomalilerine rastlanmıştır. Ek risk faktörü olan annelerde amniosentez önerilmektedir. Kolşisin tedavisi öncesi yüksek olan düşük ve infertilite oranları (periton yapışıklıklarına bağlı) düzgün kolşisin tedavisi sonucu düşmüştür (65, 66, 85).

Tedavi Yanıtı

Düzenli kolşisin tedavisi ile hastaların yarısında ataklar tamamen ortadan kalkarken , % 40–45 kadarında atak sayısı ve şiddeti anlamlı olarak azalır. Hastaların % 5 kadarında ise kolşisin atakları baskılamakla yetersiz kalır. Ancak bu hastalarda da amiloidoz gelişmesini engellediği bildirilmiştir (86).

Atak Sırasında Tedavi

Atak başladıktan sonra verilen hiçbir ağrı kesicinin yararı olmamaktadır. Ayrıca atak başladıktan sonra kolşisin dozunu arttırmanın da bir yararı yoktur. Esas olan atağın gelmesini düzenli olarak kolşisin kullanarak engellemektir. Atak sırasında NSAİİ, ya da steroid enjeksiyonlarından yarar sağlanabileceği bildirilmiştir (87).

Kolşisin Dirençli Hastalarda Tedavi

Yüksek doz kolşisine (2 mg/gün) klinik yanıt vermeyen hastalar tedaviye dirençli kabul edilir. Üç ay içinde ikiden fazla atak geçirme yanıtızlığın göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu hastaları değerlendirirken ilk adım ilacın düzenli kullanıldığından emin olunmasıdır. Diğer bir adım tanının yeniden gözden geçirilmesidir. Diğer herediter periyodik ateş sendromları AAA bulgularını taklit edebilir ve bu hastalıklar kolşisine yanıtız olabilir.

IFN- α AAA'nin erken dönemlerinde 3-10 M.IU dozunda verildiğinde atakları durdurmakta etkin bulunmuştur (88). İkibindörtte ülkemizden yapılan bir çalışma kolşisin dirençli hastalarda IFN- α 'nın kullanımının yararlı olabileceğini göstermiştir (89). Randomize kontrollü bir çalışmada IFN- α ile başarı elde edilememiştir (90).

Kolşisin dirençli hastalarda günlük oral kolşisin tedavisi ile beraber haftalık intravenöz kolşisin kullanımı denenmiştir. Fakat bu yöntemin güvenilirliği açık değildir (91). Az sayıda kolşisin dirençli AAA hastasında talidomid, etanercept, infliximab, anakinra ile yanıt gözlenmiştir (92-96).

2.1.11. Prognoz

AAA'da prognozu belirleyen amiloidozdur. Amiloidozdan ölen hastaların % 90'ı 40 yaş, % 6'sı ise 6 yaş altındaydı (97). Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmediği ancak düzenli almayanlarda % 30 oranında ortaya çıkma riski olduğu gösterildi (21).

Kolşisinden sonra AAA'lı hastaların prognozu değişmiştir. Eskiden ölümcül olan bu hastalık, günümüzde zamanında tanı ve düzenli tedavi ile kontrol altına alınabilmiş ve hastalar normal bir yaşam sürdürme şansını yakalamışlardır (80).

Özçakar ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vaka raporunda selektif seratonin reuptake inhibitörü (SSRI) tedavisinin kullanıldığı bir AAA olgusunda hiç atak görülmediği belirtilmiştir (98). 11 rezistan AAA olgusunu kapsayan SSRI tedavisinin değerlendirildiği başka bir raporda ise SSRI sonrası hastaların ataklarında belirgin azalma olduğu belirtilmiştir (99). Ardısıra yayınlanan başka bir çalışmada kolşisin tedavisine yanıtı, dirençli ve sağlıklı kontrol gruplarında, serum ve trombosit seratonin düzeylerine bakıldığında, seratoninin kolşisin direncinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (100). Bu yayınlarla, SSRI tedavisinin de dirençli AAA olgularında tedaviye alternatif bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

2.2. Depresyon, Anksiyete ve Mizaç

2.2.1. Depresyon

Depresif bozukluklar, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünyada yeti yitimine neden olan ilk 10 hastalık listesinde ilk sıralarda yer alması tahmin edilen, sık görülen, sağlık harcamaları ve tedavi maliyetinin artmasına, belirgin iş gücü kaybına neden olan bir halk sağlığı sorunudur (101, 102). Depresyon şiddeti, belirti tipleri ve hastalık seyri açısından değişiklik gösteren bir sendromdur. Normal üzüntüden, çok şiddetli seyreden ve intihar ile sonuçlanabilen psikotik belirtiler

gösteren çok değişik tablolara depresyon tanısı konulabilir. Major depresyon, normalde görülebilen çökkün duygudurumdan, bedensel işlevlerde belirgin bozulma, işlevsellikte azalma, intihar düşünceleri veya girişimlerinin görülmesi ve gerçeği değerlendirmede bozulma ile ayrılmaktadır (102). Depresyon toplumda en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan olup yaşam süresi içinde tedavi gerektirecek düzeyde depresyon geçirme olasılığı kadınlar için %10-25, erkekler için %5-12 arasında değişmektedir (103).

Depresyonun tanı, ölçümüne yönelik çeşitli ölçekler geliştirilmişse de depresyon tanısı koyarken dünyada en yaygın olarak Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Bu dokuz ölçütten az beşinin bulunması, belirtilerin en az iki hafta sürmesi, sosyal ve mesleki işlevlerini bozacak kadar şiddetli olması ya da aşırı sıkıntıya yol açması gerekmektedir. Bu durum tıbbi bir hastalığa bağlı ise “genel tıbbi duruma bağlı depresyon”, bir maddenin etkisine bağlı ise “bir maddenin fizyolojik etkilerine bağlı depresyon” olarak ayrıca sınıflandırılmaktadır (104). Depresif hastalıklar, psikiyatrik, davranışsal ve fiziksel semptomlarla kendisini gösterir (105). Bu semptomlar Tablo 2.5’ de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Depresif semptomlar (105).

Psikolojik semptomlar	Davranışsal semptomlar	Fiziksel semptomlar
Depresif duygudurum İrritabilite Anksiyete Konsantrasyon kaybı İlgi kaybı Anhedoni Libido azalması Ümitsizlik Ölüm ve intihar düşünceleri	Ağlama atakları Sinirlilik atakları Kendi içinde catısma Kompulsiyonlar Mutilasyon Sosyallikte azalma Yaratıcılıkta azalma	Halsizlik Kol ve bacaklarda halsizlik Uykusuzluk/çok uyuma İştah kaybı Kilo kaybı İştah artışı Kilo artışı Eretil disfonksiyon Basağrısı Yaygın vücut ağrıları Kas sertliği Kalp çarpıntısı Mide ağrısı

Fiziksel Hastalık Depresyon İlişkisi:

Depresyon sıklığı fiziksel hastalığı olanlarda daha sıktır Yapılan çalışmalarda fiziksel hastalığın daha sonra ortaya çıkacak depresyon için risk faktörü olduğu bulunmuştur (106, 107). Depresyon ve fiziksel hastalık ilişkisi klinikte farklı tablolarda ortaya çıkabilir. Bu ilişkiyi açıklamada genel olarak iki yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

1. Fiziksel hastalık depresyona yol açıyor olabilir: Dahili hastalıklardan yaralanmalara, kanserden akut veya kronik cerrahi rahatsızlıklara kadar her türlü tıbbi hastalıkta hastalığın şiddetine bağlı olarak depresyonun görülme sıklığı normal topluma göre yükselmektedir. Fiziksel hastalığın üç nedenle depresyonun ortaya çıkma riskini arttırdığı düşünülmektedir; birincisi ağrı ve ağrıya kişisel duyarlılık hem duygusal stres yaratabilmekte hem de uyku bozukluklarına neden olup depresyona yol açabilir. İkincisi kronik hastalık daha önce sağlıklı olan bireyde yeti yitimine ve yaşam kalitesinde bozulmalar neden olarak depresyon riskini arttırabilir(108). Üçüncüsü bazı hastalıklar çeşitli biyolojik yollarla (örneğin artrit) organizmanın stresle baş etmedeki allostatik dengesini bozarak, inflamatuvar değişikliklere (bradikinin, prostaglandinler, sitokinler aracılığıyla), santral sinir sisteminde bu inflamatuvar değişikliklere yol açarak) depresif süreci ortaya çıkarabilir (108, 109).

2. Depresyon fiziksel hastalığa neden olabilir: Depresyonun proinflamatuvar süreçleri hareket geçirerek, adrenokortikal aktiviteyi arttırarak, immün yanıtı değiştirerek ve otonomik aktiviteyi bozarak bazı hastalıklara yol açabileceği düşünülmektedir (108).

Fiziksel hastalık depresyon sıklığını yaklaşık 2-3 kat arttırır (110). Ayaktan ya da ya-tarak izlenen hasta grubunda bildirilen depresyon yaygınlığı %9-58 gibi çok geniş aralığa dağılmaktadır ve hastaların ancak yarıya yakınının tanınabildiği ileri sürülmektedir. Hastaların %25 kadarında depresyon tıbbi hastalık öncesi, %75 kadarında ise tıbbi hastalığa ve onun etkilerine reaksiyon biçiminde ortaya çıkmaktadır (111). Bu geniş aralık araştırmaların deseni, araştırılan fiziksel hastalık çeşitliliği ve depresyon tanısı koymada kullanılan araçların çeşitliliğinden kaynaklanabilir.

Kronik hastalıklarda oluşan semptomların hastalığa ya da depresif duyguduruma bağlı olup olmadığını ayırmak, hastalarda depresif dereceyi belirlemek zordur. Günümüze kadar bu durumun değerlendirmesi ile ilgili tam bir görüş birliği olmasa da, kronik hastalıklarda depresyon, anksiyete ve hayat standartlarının değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalar ile çeşitli değerlendirme skalaları oluşturulmuştur (112). (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Depresyon değerlendirme ölçütleri (112).

Beck Depresyon Envanteri-2(BDE-II)
Hastane Anksiyete Depresyon Envanteri
Kognitif Depresyon İndeksi
Hamilton Depresyon Envanteri (HAM-D)
KF-36 Sağlık taraması (KF-36)

Kronik romatolojik hastaların 2/3 ünde depresyon ve anksiyete başta olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklar da görülmektedir (113).

Depresyon ve inflamasyon

Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır (114). Bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıklara ruhsal stresin ve major depresyonun etkileri bir çok çalışmada araştırılmıştır (115, 116). Bu çalışmalardaki ortak görüş stres ve depresyonun bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki gösterdiği yönündedir (117-119).

Diğer yandan depresyon patofizyolojisine bağışıklık ileticileri (immun mediyatörler) katkıda bulunuyor görünmektedir (114). Merkezi (astrozit ve mikroglialar) ve periferik bağışıklık hücrelerinin tetiklenmesi, bu hücrelerden bazı ileticilerin salınımı ile sonuçlanır.

Bunların başlıcaları, interlekin (IL), interferon(IFN) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerdir. Stres ve inflamasyon (otoimmün hastalık, alerjik reaksiyon, iskemi sonrası beyin hasarı) sitokin üretimine neden olur (120, 121).

Depresif hastalarla yapılan araştırmalar bağışıklık sisteminin depresyondaki rolüne ilişkin yeni kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve bağışıklık hücrelerinin etkinliklerinin göstergesi olan akut faz reaktanlarının arttığı, bununla birlikte diğer bağışıklık sistemi işlevlerinde de değişiklikler olduğu bildirilmektedir (122, 123).

Depresyon üzerinde yapılan araştırmalar hücresel baskılanmanın depresyona eşlik ettiğini göstermektedir. Major depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı ve lenfosit mitojen yanıtında körelme bildirilmiştir (115).

Hücresel bağışıklıktaki baskılanmaya karşın, depresif hastalarda immün-inflamatuvar yanıt görülür. Otoimmün yanıt görülen endojen depresyonlu hastalarda yüksek oranda antinükleer faktörler gösterilmiştir. Bu hücrelerin ürettiği IgA, IgM, IgE

major depresyonlu hastalarda artmış olabilir. Diğer yandan hücrel bağışıklık depresyonda etkinleşmiş olabilir. Bu durum monosit fagositozu ve sayısının artmasını, toplam lökosit ve nötrofil sayısında artışı, etkinleşmiş T hücrelerinin (CD25 ve HLA-DR+) miktarında artışı, CD4+ hücrelerinde ve CD4/CD8 hücre oranlarında artışı içerir. Hücrel bağışıklığın etkinleşmesinin özgül belirleyicilerinden olan neopterin konsantrasyonu depresyon hastalarında kontrollere göre dikkat çekici oranda yüksektir (124). Bundan başka, mitojenin induklediği mononükleer hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokin yapımı (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi) ve sitokin reseptörleri (IL-RA, sIL-6R ve sIL-2R) depresif hastalarda yüksek orandadır. Ek olarak, pozitif akut faz proteinlerinde (haptoglobin, a-1-antitripsin, a-1-asitglikoprotein, CRP) artma ve negatif akut faz proteinlerinde (albumin ve transferrin) azalma da bu hastalarda dikkati çeken değişikliklerdendir (124). Bu değişiklikler, depresif bozuklukta bağışıklık sisteminin etkinleştiğini düşündürmektedir

Depresyon patofizyolojisinde bağışıklık sisteminin etkili olabileceğine ilişkin daha sağlam kanıtlar, IFN- γ gibi terapotik ajanların kanser ve viral enfeksiyon (hepatit gibi) tedavisinde kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır. IFN kullanımı “hastalık davranışı” ile ilişkilendirilmiştir (125). Bir çalışmada IFN kullanan 85 hastanın %37’sinde depresyon geliştiği saptanmıştır (126).

Sitokinlerin neden olduğu düşünülen depresyonla ilgili değişik mekanizmalar önerilmiştir. İlk olarak, sitokinler hem doğrudan CRP salınımını etkileyerek, hem de dolaylı olarak glukokortikoid reseptör direnci oluşturarak hipotalamo-hipofiz-adrenal aks (HHA) eksen etkinliğine neden olabilir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler çeşitli beyin bölgelerindeki monoamin norotransmitterleri değiştirirler. Örneğin akut faz yanıtı, akut faz proteinlerinin ve IL-6’nın artışı ile belirlidir ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olabilecek L-triptofan yapımına katkıda bulunur (127, 128). Sitokinler HHA eksene ya doğrudan etki ederek ya da eksenin geri bildirimini bozarak kortikotropin releasing hormon (CRH) üzerine etkilerini gösterirler (123, 128, 129). HHA eksen ve CRH hiperaktivitesi erken dönem davranışsal değişikliklerden sorumludur. İkincisi proinflamatuvar sitokinler beynin çeşitli bölümlerindeki nöronlardan norotransmitter salınımını artırır (127). Örneğin akut faz yanıtı, IL-6 ve akut faz reaktanları artışı ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olan L-triptofan düzeyi değişiklikleriyle belirlidir. Sitokinler, serotonin sentezinde öncül madde olan triptofanın metabolizması üzerine etkilidirler. Proinflamatuvar sitokinler indolamin 2,3-deoksijenaz (IDO) etkinliğini değiştirerek triptofan katabolizmasında rol oynar. IDO quinolinik asit sentezine bağlı

olarak kinurenin yolu üzerinden triptofan degradasyonunu sağlar. Bu fizyolojik ilişki Munn ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (130).

Maes ve arkadaşları 1995 yılında major depresyonlu hastalarda, IL-1 ve IL-6'nın in vivo yapımında ve plazma konsantrasyonlarında artış saptamışlardır. Aynı zamanda çözümlü IL-2, çözümlü IL-6 reseptörlerinde ve aynı zamanda akut faz proteinlerinde artış bildirmişlerdir (124, 131). Birçok araştırmacı haptoglobulin, CRP gibi akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde yükselme olduğunu saptamıştır (132). Bu bulgular sitokinlerin oluşturduğu, depresyona yanıt olarak ortaya çıkan ılımlı inflamasyonda lökosit, notrofil, kompleman ve CRP'nin rol aldığını düşündürmektedir (133).

Antidepresanlar tedavi öncesi yüksek olan serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve INF- γ) azaltarak normale döndürürler (134).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında, antidepresanların TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üzerine etkilerini araştıran yayınlar değerlendirilmiştir. Bu meta analize 22 çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalar trisiklik antidepresanlar (TSA), SSRI'lar, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve çoklu ilaç (8 çalışma) kullanımına göre sınıflandırılmıştır. Tedavi sonrası depresif belirtilerin azaldığı, TNF- α düzeylerinde değişik olmadığı, ancak IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. SSRI'ların IL-6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı, diğer antidepresanların sitokin düzeylerinde azalmaya yol açmadığı tespit edilmiştir (135).

Yukarıda da özetlendiği gibi, proinflamatuvar sitokinler özellikle nöroendokrin ve nörotransmitter mekanizmalarında yol açtıkları değişiklikler sonucunda depresif belirtilere neden olabilmektedir. Antidepresanlar depresyonun düzelmesine paralel olarak proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azalarak normalleşmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle SSRI'ların sitokinler üzerinde düzenleyici etkilerinin bulunduğu öne sürülmektedir.

2.2.2. Anksiyete

İç sıkıntısı, kaygı, bunaltı gibi sözcüklerle ifade edilen anksiyete, tüm insanlarda zaman zaman yaşanan olağan bir duygu olup, organizmanın biyolojik bir korunma sistemidir. Olası bir potansiyel tehlike algılandığında ortaya çıkarak, kişinin tehlikeli durumdan kendini sakınmasına, tehlikeye karşı gerekli önlemleri almasına, onlara karşı koymasına ya da uyum davranışı geliştirmesine ve böylelikle yaşamın sağlıklı biçimde sürdürülmesine olanak sağlar (136).

Anksiyete bozuklukları genel toplumda en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. ABD toplumunda, yaklaşık her dört erişkinden biri yaşamının bir döneminde en az bir kez anksiyete bozukluğu tanısı almıştır. Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerde de en sık görülen ruhsal bozukluklardır (137). Anksiyeteye yol açabilecek durumlar; ilişki sona ermesi, şiddetli tartışmalar, yakın birinin kaybı, işte zorlanma, iş kaybı, maddi sorunlar, korkutucu veya üzücü bir olay, uykusuzluk gibi psikolojik nedenler ya da fiziksel hastalıklar, aşırı alkol veya ilaç kullanımı gibi bedensel nedenler olabilir. Bu duygu, objektif bir tehlike, kişinin günlük yaşamını bozan subjektif bir beklenti hissi, dehşet, endişe ya da bir felaketin yaklaştığı şeklindeki duygularla kendini gösteriyorsa, kişinin günlük yaşamını, sosyal işlevselliğini olumsuz olarak etkilemeye başlamışsa, artık anormal, patolojik anksiyeteden söz edilir (136).

Anksiyete bozuklukları erkeklere oranla kadınlarda birkaç kat daha fazla görülmektedir (138).

Anksiyete kapsamına giren çeşitli klinik durumların birbirlerinden ayrılarak, farklı birer hastalık olarak sınıflandırmalarda yer alması, ancak 1980’de DSM-III ile gerçekleşebilmiştir (139).

Anksiyete çeşitli gruplara ayrılarak ele alınmaktadır. Bunlar;

- Panik bozukluğu
- Yaygın anksiyete bozukluğu
- Obsesif kompulsif bozukluklar
- Fobiler (özgül fobi, sosyal fobi)
- Akut stres bozukluğu
- Travma sonrası stres bozukluğu
- Genel tıbbi duruma ya da alkol ve diğer bağımlılık yapıcıların yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete bozukluğudur.

Anksiyete bozukluklarının temel belirtisi olan anksiyete, tıbbi durumların seyrinde sık olarak görülen bir belirtidir. Bu anksiyete, stres etmeni olarak işlev gören tıbbi hastalığa tepki olarak veya önceden var olan herhangi bir anksiyete bozukluğunun alevlenmesi şeklinde ya da tıbbi hastalığın yarattığı patofizyolojiye bağlı olarak gelişebilir (140).

2.2.3. Mizaç

Mizaç , karakter ve kişilik kavramları çoğu zaman yanlış olarak eş anlamda kullanılmakla birlikte farklı anlamlar taşımaktadır. Huy; kalıtımla geçen ve yaşam boyunca çok az oranda değişen yapısal özelliklerdir. Karakter ise; çevrenin ve yetiştirilmenin etkisi altında gelişmiş, öğrenilmiş tutumlardır, dolayısıyla zamanla değiştirilebilecek özellikleri içerir. Kişilik ise; genetik olarak gelen huyla, sonradan elde edilmiş karakterin birleşiminden oluşur (141). Mizaç, duygulardaki kalıtımsal yatkınlıklar ve duygulardan köken alan dürtülerin, otomatikleşmiş davranış özelliklerinin ve erken yaşamda gözlenebilen ve nispeten tüm hayat boyunca devam eden alışkanlıkların altında yatan öğrenme olarak tanımlanmaktadır. Modern görüşler; mizacın emosyonel, güdüsel ve uyumsal yönlerini de vurgulamaktadır (142).

Mizaç ve Psikopatoloji :

Ruhsal bozukluklar, özellikle duygudurum bozuklukları ile kişilik, karakter ve mizaç arasındaki ilişki uzun yıllardır ilgi çekmiştir.

Akiskal ve arkadaşlarına göre mizaç dışındaki diğer değişkenler, mizaç değişikliklerinin kişilerde ikiçüklü bozukluk veya majör depresyonun mu gelişeceğini yoksa sadece kişilik özelliği olarak mı kalacağını belirleyen unsurlardır (143).

Çalışmalar, mizaç ve kişilik özelliklerinin, psikiyatrik bozuklukların bir öncüsü olup, kalıtımsal olarak aktarıldıklarını desteklemektedir (144). Mizaç ile psikopatolojinin (özellikle duygulanım mizaçları ile duygudurum alt grupları arasındaki ilişki) ilişkisi olduğu genel modelini yani psikiyatride uzun yıllardır kabul edilen depresyona ve maniye ait özgül mizaç özellikleri olduğunu iddia eden varsayım 2004'de Akdeniz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir. Mani birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon da depresif mizaç ile bağlantılı bulunmuştur, depresif olgular arasında hipertimik mizaca sahip birey bulunmamıştır. Yine depresyon hastalarında endişeli mizaç sıklığı bipolar hastalardan daha sıktır (145). Depresyon hastalarında, depresif mizacın normal topluma ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (146). İkiçüklü duygudurum bozukluğunun hipertimik ve siklotimik mizaç, depresyonun ise depresif mizaçla ilişkili olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur (147). Akdeniz ve arkadaşları tarafından Türkiye'de Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego –

Autoquestionnaire (TEMPS-A) kullanılarak yapılan bir çalışmada; yineleyici tip depresyon, tek dönemli depresyon, ikiüçlü duygudurum bozukluğu olan hastalar ve normal kontrol grubu duygulanım mizacı görülme sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak yineleyici major depresyon grubunda anlamlı olarak depresif mizaç sıklığı ve puanlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, siklotimik mizacın ikiüçlü hasta gruplarında kontrollere göre daha sık gözlemlendiği ve siklotimik mizaç puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hipertimik mizacın ise sadece ikiüçlü duygudurum bozukluğu olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (145).

Affektif Mizaç Tipleri

Akiskal ve Mallya'ya göre 1987'de afektif mizacın özellikleri dört grup altında toplanmıştır (148, 149).

Siklotimik Mizaç

Erken başlangıç yaşı olan siklotimik mizaç nadiren manik ya da depresif durumun olmadığı sakinlik dönemleri sık, kısa döngüler görülebilir. Bir fazdan diğerine öznel ve davranışsal görünümler arasında ani geçişlerin olduğu iki dönemli anlar içerir.

Hastalar; bitkin, halsiz / canlı, öforik, kötümserlik / iyimserlik, zihinsel konfüzyon / keskinleşmiş ve yaratıcı düşünce, düşük kendine güven / aşırı kendine güven arasında değişen benlik saygısı gösterirler. Davranışsal olarak hastalar; azalmış sözel dışavurum / çok konuşma, aşırı uyku / aşırı uyanık, nedensiz sulu gözlülük / aşırı şakacılık, içe dönük kendini soyutlama / sınırsız insan arama arasında gidip gelirler.

Hipertimik Mizaç

Hastalar canlı, planlarla dolu, tedbirsiz, durmak bilmeyen dürtüsellik, aşırı konuşkan, sıcakkanlı, dışa dönük, insan düşkünü, olaylara fazlasıyla müdahil olma, irritabl, neşeli, aşırı iyimser ya da coşkulu, naif, kendine güvenen, gösterişlidirler.

İrritabl Mizaç

Hastalar olumsuz düşünme eğilimi, aşırı eleştirisel ve yakınmacı, aksi, irritabl, kolay sinirlenen, ötimik, kötü şakalar yapan, göze batan sıkıntı verici tiplerdir.

Depresif Mizaç

Derin derin düşünme, anhedoni ve psikomotor enerji azlığına bağlı meyil, ümitsiz, kötümser, neşesiz, eğlenmeyen, sessiz, pasif, kararsız, şüpheli, aşırı eleştiren ve şikayet eden, kendini eleştiren, cezalandıran küçülten kişilerdir.

Bir kişide bir veya birden fazla baskın mizaç tipi saptanabilir. Buna karşılık bir kişide baskın mizaç olmayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 23.16.2014 gün ve 2014/09-03 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Hasta seçimi:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Romatoloji polikliniğinde takip edilen 73 AAA tanılı hasta ve 30 hiçbir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler çalışmaya alındı.

Bireylerin çalışmaya alınmasında;

-Hasta grubunda 17-65 yaşları arasında olup Ailevi Akdeniz Ateşi haricinde başka bir kronik hastalığı ve psikiyatrik hastalığı olmamasına, kontrol grubunda ise hiçbir sistemik kronik hastalığının olmaması

-Hasta bilgilendirme ve gönüllü olur formunu okuyup kendi rızası ile kabul etmiş olmasına dikkat edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, AAA hastalık süresi gibi sosyodemografik özellikleri ve tedavi süresi, ortalama tedavi dozu, tedaviyi düzenli kullanıp kullanmama, AAA atak tipi gibi diğer bilgileri kaydedildi.

3.2. Dışlama Kriterleri

Çalışma grubunda olan AAA hastaları için başka bir kronik hastalığı veya psikiyatrik hastalığı olmak

3.3. Psikolojik Durum İncelemesi

Poliklinik vizitine gelen hastalara ve sağlıklı kontrol gruplarına, depresyon ve anksiyete yönünden riski belirleme ve mizaç tipini ortaya koyma amaçlı 14 soruluk hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği ve TEMPS-A mizaç ölçeği verilerek doldurmaları istendi.

TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire),

Baskın duygulanım mizacını ve duygulanım mizaç alt tiplerinin puan ortalamalarını değerlendirmek için kullanıldı. Akiskal ve ark. tarafından 1997’de düzenlenen Memphis, Pisa, Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi’nin orijinali erkekler için 109, kadınlar için 110 maddedir. Ölçeğin Türkçeye uyarlanmış şekli 99 maddeden oluşur. (Vahip ve ark 2005)

Bu ölçeğin doldurulması 15-45 dakikalık bir zaman gerektirmektedir. Kişinin tüm yaşamını göz önüne alarak “doğru” ve “yanlış” şeklinde doldurması gereken öz bildirim (self-report), likert tipi bir ölçektir ve depresif, siklotimik, hipertimik, irritabl (sınırlı), anksiyöz (endişeli) mizaçları belirleyen 5 alt boyuttan oluşmaktadır.

Ankette baskın depresif (18 madde), siklotimik (19 madde), hipertimik (20 madde), irritabl (18 madde) ve anksiyöz (24 madde) mizacı değerlendirmek için kesim noktaları sırasıyla 13, 18, 20, 13 ve 18 puandır. Türkçe çevirinin test- tekrar test güvenilirliği 0.73 ile 0.91 ve Cronbach alpha katsayıları 0.77 ile 0.85 arasındadır. 1-18. maddeler depresif mizacı tanımlamaktadır. 18 madde içe dönüklük, düşük özgüven, pesimistik kognisyon, kırılabilirlik ve özgecilik şeklinde 5 faktörden oluşur. 19-37. maddeler siklotimik mizacı tanımlamaktadır. 19 madde psikomotor aktivitede değişkenlik, kendilik algısında değişkenlik, bir noktaya odaklanamama ve duygudurumda değişkenlik şeklinde 4 faktörden oluşur. 38-57. Maddeler hipertimik mizacı tanımlamaktadır. 20 madde dışa dönüklük, yüksek özgüven, narsistik özellikler, risk alma ve yenilik arayışı şeklinde 5 faktörden oluşur. 58-75. maddeler irritabl mizacı tanımlamaktadır. 18 madde gerginlik - huzursuzluk, agresyon - hostilite, alaycılık, impulsivite ve eleştirel kognisyon şeklinde 5 faktörden oluşur. 76-99. maddeler anksiyöz mizacı tanımlamaktadır. 24 madde anksiyete, gevşeyememe, korku ve sıkıntıya somatik yanıtlar, pesimistik kognisyon ve ruminasyon ile heyecanlandığında somatik yanıtlar şeklinde 5 faktörden oluşur. Depresif mizaç: 13 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Siklotimik mizaç: 18 ve

daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Hipertimik mizaç: 20 maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. İrritabl mizaç: 13 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Anksiyöz mizaç: 18 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Bir bireyde bir ve birden fazla sayıda baskın mizaç belirlenebilir. Buna karşılık bir bireyde herhangi bir baskın mizaç saptanmayabilir (150).

Hastalara doldurulması istenen form örneği Ek-1’de verilmiştir.

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD):

Bireylerde anksiyete ve depresyon yönünden riski belirleyen, düzeyini ve şiddet değişimini ölçen bir envanterdir. Ölçekte, toplam 14 soru bulunmaktadır. Bunların yedisi anksiyeteyi (tek sayılar), diğer yedisi depresyonu (çift sayılar) ölçmektedir. Hastalardan, formu doldururken kendi durumlarına en çok uyan maddeyi işaretlemeleri istenmiştir.

Puanlamada, her maddenin puanlaması değişik biçimdedir. 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11 ve 13. maddeler, giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. 2, 4, 7, 9, 12, 14. maddeler ise, 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. maddeler toplanırken depresyon alt ölçeği için, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. maddelerin puanları toplanır. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır.

HAD ölçeği, Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş ve 1983 yılında yayınlanmıştır (151). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılarak 1997 yılında rapor edilmiştir. Türkçe formunun kesme noktaları, anksiyete alt ölçeği için 10 ve depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır (152).

Hastalara doldurulması istenen form örneği Ek-2’de verilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 16.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası anlamlılıklar nitel veriler için Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 73 AAA hastası (hasta grubu; 51 kadın, 22 erkek) ve 30 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu; 21 kadın,9 erkek) dahil edildi. Hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 32.3 ± 10.3 (dağılımı 17-67 yıl) ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması $32.7\pm 4,0$ (dağılımı 27-40 yıl) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının demografik verileri

		AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Yaş (yıl)		32.3±10.3	32.7±4.0	p>0,05
Cinsiyet	Erkek	22 (% 30,1)	9 (% 30)	p>0,05
	Kadın	51 (% 69,9)	21 (% 70)	
AAA hast. süresi (yıl)		7.3±7.5	–	–

Hasta grubunun özellikleri incelendiğinde, 72 hastanın kolşisin, 1 hastanın anakinra kullanmakta olduğu izlenmektedir. 59 hastanın tedaviyi düzenli kullanmakta olduğu 14 hastanın ise düzensiz tedavi kullanmakta olduğu saptandı.

Hasta grubunda 28 hastada AAA gen mutasyonu pozitif, 13 hastada negatif saptandı. 32 hastada gen mutasyonu bakılmamıştı.

Hastaların klinik özellikleri tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Çalışma grubu hastalarının klinik verileri

Tedavi	Kolşisin	72 (% 98,6)
	Anakinra	1 (% 1,4)
Tedavi süresi (yıl)		7,28±7,41
Ortalama kolşisin dozu		1,4±0,26
Kolşisin kullanımı	Düzenli	59 (% 80,8)
	Düzensiz	14 (% 19,2)
Gen mutasyonu	Var	28 (% 38,4)
	Yok	13 (% 17,8)
	Bilinmiyor	32 (% 43,8)
Atak tipi	Artrit	2 (% 2,8)
	Karın ağrısı	65 (% 89)
	Erizipel benzeri eritem	0 (% 0)
	Plörit	6 (% 8,2)
	Perikardit	0 (% 0)

Hasta ve kontrol grupları arasında hastane anksiyete depresyon envanteri skorlarının karşılaştırmalı sonuçları

Hasta ile kontrol grupları karşılaştırıldığında, HAD ölçeğinde kesme puanına göre anksiyete tanısı alan olgu sayısı hasta grubunda 33 (% 45,2), kontrol grubunda 5 (% 16,6) saptandı. HAD ölçeğinde kesme puanına göre depresyon tanısı alan olgu sayısı hasta grubunda 23 (% 31,5), kontrol grubunda 2 (% 6,6) saptandı. Hem anksiyete hem de depresyon varlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı. (sırası ile p değerleri p=0,02 ve p=0,002) (tablo 4.3)

Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubunun anksiyete ve depresyon varlığı açısından karşılaştırmalı sonuçları

	AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Anksiyete	33 (% 45,2)	5 (% 16,6)	0,02
Depresyon	23 (%31,5)	2 (%6,6)	0,002

Hasta ve kontrol gruplarının TEMPS-A mizaç ölçeğine göre mizaç özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastalar TEMPS-A mizaç ölçeğiyle değerlendirildiğinde 15 hastada (% 20,5) depresif mizaç, 1 hastada (% 1,3) siklotimik mizaç, 3 hastada (% 4,1) irritabl mizaç, 15 hastada (% 20,5) anksiyöz mizaç saptandı. Hiçbir hastada hipertimik mizaç

saptanmadı. 10 hastada ise birden fazla baskın mizaç bulundu. Bunların 8'inde anksiyöz mizaç ve depresif mizaç bulunurken 2'sinde anksiyöz mizaç, depresif mizaç ve irritable mizaç saptandı.

Kontrol grubunda ise; 1 hastada (% 3,3) depresif mizaç, 1 hastada (% 3,3) irritable mizaç, 2 hastada (% 6,6) anksiyöz mizaç saptandı.

Hasta ile kontrol grupları karşılaştırıldığında TEMPS-A mizaç ölçeğine göre depresif mizaç tanısı alan hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,02). Siklotimik mizaç, irritable mizaç, hipertimik mizaç ve anksiyöz mizaç olduğu belirlenen hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının TEMPS-A mizaç ölçeğine göre mizaç özelliklerinin karşılaştırmalı sonuçları

		AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Depresif mizaç	var	15	1	0,02
	yok	58	29	
Siklotimik mizaç	var	1	0	>0.05
	yok	72	30	
İrritable mizaç	var	3	1	>0.05
	yok	70	29	
Hiperitmik mizaç	var	0	0	-
	yok	73	30	
Anksiyöz mizaç	var	15	2	>0.05
	yok	58	28	

5. TARTIŞMA

Kronik hastalığı olan bireylerde genel iyilik halinin bozulması tedaviye uyumu zorlaştırır ve psikolojik problemlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Koroner arter hastalığı, kanser ve nörolojik hastalıklar gibi kronik hastalıklarda komorbidite olarak depresyon rapor edilmiştir (153). Benzer olarak kronik hastalığı olan bireylerde anksiyete yaygın olarak görülmektedir (154). Anksiyete ve depresyon romatolojik hastalıklarda da sık görülür. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ankilozan spondilit gibi kronik romatolojik hastalıklarda anksiyete ve depresyon sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (155-157).

AAA nadiren de olsa fiziksel aktivitede azalmaya yol açabilir. Fiziksel aktivitede kısıtlanma hastalarda psikolojik problemlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Ayrıca genç yaşta kronik bir hastalığa sahip olma ve yaşam boyu medikal tedavi altında olma gibi birtakım ek faktörler de AAA hastalarında duygudurum bozukluklarına yol açabilir.

Bunlara ilaveten birçok çalışmada inflamasyonun anksiyete ve depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Depresif hastalarda IL-2, IL-6, IL-12, IL-18 gibi sitokin düzeyleri ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur (158-162). Benzer olarak IL-1, IL-6 ve TNF α 'nın anksiyete ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (163, 164). Bir çalışmada da anti-TNF α tedavisi alan romatoid artritli hastalarda anksiyete ve depresyon sıklığının azaldığı gösterilmiştir (165).

SSRI türevi antidepresanlarla yapılan çalışmalarda antidepresanların IL-1, IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltıp IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri artırdığı bulunmuştur (166). SSRI türevi antidepresanların bu immunregulatuvar etkilerinin anlaşılmasıyla AAA tedavisinde de faydalı olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Özçakar ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka raporunda 1 AAA hastasının bir yıllık süre içerisinde kolşisin kullanmamasına rağmen sadece SSRI kullanımı ile hiç atak geçirmediği rapor edilmiştir (98).

Onat ve arkadaşları kolşisin tedavisine yanıt veren ve dirençli olan AAA hastaları ve kontrol grubunda plazma ve trombositlerdeki serotonin düzeyini çalışmışlar, sonuçta hem plazma hem de trombosit serotonin düzeylerinin tedaviye yanıt

veren ve tedaviye dirençli AAA hastalarının ataklı ve ataksız dönemlerinde farklı patern sergilediğini göstermişlerdir (100). Böylece AAA'nın patogeneğinde serotoninin rolü olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Onat ve arkadaşları başka bir çalışmada 11 kolşisin yanıtızsız AAA hastasında SSRI tedavisinin atak sıklığını ve akut faz yanıtını etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Kolşisine SSRI tedavisi eklenmesi öncesi ve sonrası dönemdeki atak sayıları, ESR, CRP, fibrinojen, wbc düzeyleri belirlenmiş ve SSRI tedavisi eklendikten sonra atak sıklığında anlamlı oranda azalma ($p<0,001$) ve akut faz reaktanlarında anlamlı oranda düşüş ($p<0,001$) saptanmıştır (99).

Bu bilgiler ışığında düzenli kolşisin kullanımına rağmen sık atak geçiren AAA olgularında tedaviye SSRI eklenmesi faydalı gözükmektedir.

AAA tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterize bir hastalık olmasına rağmen atak dışı dönemlerde de devam eden subklinik inflamasyonun varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu da atak dışı dönemde de yüksek bulunan IL-2, IL-6, IL-12, IL-17 ve IL-18 düzeyleri ile belirlenmiştir (70, 167-169).

Böylece gerek atak dönemlerindeki inflamasyon gerekse atak dışı dönemlerde devam eden subklinik inflamasyonun AAA hastalarında anksiyete ve depresyon gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir. Ayrıca SSRI ile AAA atak sıklığının azaltılabilmesi, plazma ve trombosit serotonin düzeylerinin kolşisin tedavisine yanıt veren ve dirençli olan AAA hastalarında ataklı ve ataksız dönemlerde farklı paternler göstermesi AAA ile anksiyete ve depresyon arasında patogenetik bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Biz bu çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve mizaç özelliklerini inceledik. Çalışmaya 73 AAA hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile mizaç özellikleri ise TEMPS-A ölçeği ile değerlendirildi. Çalışmamız sonucunda önemli verilere ulaştık. HAD ölçeği kesme puanına göre AAA hastalarında hem anksiyete hem de depresyon görülme oranını kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler AAA hastalarında depresyon ve anksiyete ile ilgili literatürde daha önce yayınlanmış çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu.

Değer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 90 AAA hastası ve 67 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi incelenmiştir. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile değerlendirilmiştir. AAA hastalarında depresyon ve anksiyete görülme oranı kontrol grubuna kıyasla daha fazla

saptanmıştır. Depresyon AAA hastalarında %33, kontrol grubunda %12 oranında bulunmuştur($p<0,01$). Anksiyete AAA hastalarında %53, kontrol grubunda %16 oranında bulunmuştur($p<0,001$) (170). AAA hastalarında hem anksiyete hem depresyon sıklığının sağlıklı kişilere göre artmış olduğunu belirten bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Makay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise pediatrik yaş grubundaki AAA hastalarında anksiyete ve depresyon incelenmiştir. 43 AAA hastası ve 53 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Depresyon, The Children's Depression Inventory (CDI) ölçeğiyle ve anksiyete, Screen for Child Anxiety-related Emotional Disorders (SCARED) ölçeğiyle değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubu pubertenin anksiyete ve depresyon üzerindeki etkilerini açıklamak amacıyla 2 yaş grubuna ayrılmıştır.(7-12 yaş ve 13-18 yaş). Her 2 yaş grubunda da kontrol grubuna kıyasla depresyon skoru anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).2 yaş grubunda da hasta ve kontrol grupları arasında anksiyete skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,78$). Çocuk yaş grubu ve adolesan yaş grubu arasında da anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır(171).

Giese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Almanya ve Türkiye'de yaşayan AAA hastalarında anksiyete ve depresyon incelenmiştir. Çalışmaya Türkiye'de yaşayan 40 AAA hastası, Almanya'da yaşayan 40 AAA hastası ve Almanya'da yaşayan 40 kontrol grubu alınmıştır. Her 2 gruptaki hastalar ve kontrol grubu Türklerden oluşmaktadır. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile değerlendirilmiştir. Almanya'da yaşayan AAA hastalarında anksiyete %52,5 hastada , kontrol grubunda %22,5 kişide saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,011$). Almanya'da yaşayan AAA hastaları ve kontrol grubu arasında depresyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Almanya'da ve Türkiye' de yaşayan AAA hastaları arasında anksiyete ve depresyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (172).

Öte yandan anksiyete ve depresyon aynı zamanda mizaç özelliklerinin alt gurubunda da yer alır (173). Baskın mizacın hastalarda duygudurum bozuklukları gelişiminde sorumlu faktörlerin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülür. Mizaç ile psikopatolojinin ilişkisi olduğunu ,depresyona ve maniye ait özgül mizaç özellikleri olduğunu iddia eden varsayım 2004'de Akdeniz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir. Mani birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon da depresif mizaç ile bağlantılı bulunmuştur (145). Depresyon hastalarında, depresif mizacın normal topluma ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (146).

Son zamanlarda kronik,otoinflamatuar ve otoimmün hastalıklar ile mizaç arasındaki ilişki araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır.

Biz bu çalışmamızda otoinflamatuar bir hastalık olan AAA tanılı kişilerde anksiyete ve depresyonun yanısıra mizaç özelliklerini de inceledik. Mizaç özelliklerini TEMPS-A ölçeği ile değerlendirdik. Çalışmamıza alınan AAA hastalarında baskın mizaç olarak en sık depresif (% 20,5) ve anksiyöz (% 20,5) mizaç saptandı. Çalışmamızda AAA hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında ise sadece depresif mizaç görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,02).

AAA hastalarında mizaç özellikleri ile ilgili daha önce literatürde yayınlanmış bir çalışma yoktur.

Vahip ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ,TEMPS-A ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerliliğini değerlendirmişlerdir.658 sağlıklı Türk ile yapılan çalışmaya göre en sık görülen baskın mizaç tiplerinin anksiyöz (%3.7), irritabl (%3.7) ve depresif mizaç (% 3.1) olduğu gösterilmiştir (150). Bizim çalışmamızda da bu geniş katılımlı çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak sağlıklı kontrol grubunda en sık görülen baskın mizaç tipleri anksiyöz mizaç (% 6,6),irritabl mizaç (% 3,3) ve depresif mizaç (% 3,3) olarak bulunmuştur.

Rezvani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada romatoid artritli (RA) hastaların mizaç özelliklerini ve mizaç özelliklerinin hastaların fonksiyonel durumunu etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. Çalışmaya 88 romatoid artritli hasta alınmış ve hastaların baskın mizaç türünü belirlemek için TEMPS-A mizaç ölçeği kullanılmıştır. Fonksiyonel yeterlilik ise Health Assessment Questoinaire (HAQ) ölçeği ile değerlendirilmiştir. RA hastalarında en sık görülen baskın mizaç depresif mizaç (%59.1) olarak belirlenmiştir. 2. sıklıkta ise irritabl mizaç (%19.3) bulunmuştur. Baskın mizacın RA hastalarında fonksiyonel yeterlilik üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır(174).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubuyla kıyaslandığında AAA hastalarında daha sık görülen baskın mizaç türü depresif mizaç olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda AAA hastalarında en yaygın baskın mizaç tipinin anksiyöz ve depresif mizaç olarak saptanması çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer önemli bir sonuç ile uyumluydu. Çünkü çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete ve depresyon görülme oranı sağlıklı gruba göre daha sık bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre AAA hastalarında sağlıklı kişilere göre daha fazla anksiyete ve depresyon görülmesi ve

baskın mizaç olarak en sık anksiyöz ve depresif mizaç saptanması ,mizaç özelliklerinin psikiyatrik bozuklukların bir öncüsü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda bazı eksiklikler de mevcuttur. Baskın mizaç özellikleri ile depresyon ve/veya anksiyete arasındaki ilişkiyi araştırmadık. Mizaç özelliklerinin AAA hastalarında tedavi başarısı üzerine etkilerini incelemedik. Ayrıca çalışmamıza alınan hasta sayısının nispeten az olması nedeniyle AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve mizaç özelliklerinin değerlendirileceği daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır

Sonuç olarak çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete ve depresyon görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Bununla uyumlu olarak AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipi depresif ve anksiyöz mizaç olarak belirlenip ; sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında ise depresif mizaç sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle AAA hastalarında tedavi sürecinde hastaların eşlik eden psikiyatrik şikayetleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar psikiyatrik bulgularıyla birlikte ele alınmalı ve gerek farmakoterapi gerekse psikoterapik yaklaşımlarla tedavi edilmelilerdir. Ayrıca hastaların mizaç özelliklerinin bilinmesinin AAA hastalarında tedavi stratejileri belirlenirken faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın AAA hastalarında tedavi sürecinde mizaç özelliklerinin rolünü açıklamak üzere yapılacak sonraki çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. AAA hastalarında anksiyete görülme sıklığı sağlıklı kontrollere göre artmış bulundu.
2. AAA hastalarında depresyon görülme sıklığı sağlıklı kontrollere göre artmış bulundu.
3. AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipi depresif ve anksiyöz mizaç olarak belirlendi.
4. AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında depresif mizaç sıklığının artmış olduğu gösterildi.
5. AAA hastalarının tedavi sürecinde psikiyatrik şikayetleri göz ardı edilmemelidir.
6. AAA'da tedavi sürecinde mizaç özelliklerinin rolünü açıklamak üzere yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 1967. **43**(2): p. 227-253.
2. Booth DR, Bennetts B, Christodoulou J, Steward G. FMF in Australia-an underdiagnosed disease. (abstract) *Clin Exp Rheumatol* 20 (Suppl 26):S-90, 2002.
3. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 1998. **77**(4): p. 268-297.
4. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*, 1998. **351**(9103): p. 659-664.
5. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England Journal of Medicine*, 1992. **326**(23): p. 1509-1513.
6. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital practice* (1995), 1998. **33**(4): p. 131-4, 139-40, 143-6 passim.
7. Masters SL, Lobito AA; Chae J, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2006. **6**(6): p. 428-433.
8. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever-a review and update. *Minerva medica*, 2001. **92**(6): p. 421-430.
9. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996. Elsevier.
10. Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis*, 1975. **1**(1): p. 195-209.
11. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.

12. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*, 1997. **156**(8): p. 619-623.
13. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, Al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int*, 1992. **41**(2): p. 414-419.
14. Tekin M, Yalcinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H, Ozkaya N, et al. Familial Mediterranean fever--renal involvement by diseases other than amyloid. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1999. **14**(2): p. 475-479.
15. Tmaztepe B, Gucer S, Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa: experience of five paediatric cases. A causal relationship or coincidence? *European journal of pediatrics*, 1997. **156**(6): p. 505-506.
16. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American journal of medical genetics*, 1998. **75**(2): p. 216-219.
17. Livneh A, P Langevitz, D Zemer, N Zaks, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.
18. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
19. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*, 1972. **5**: p. 44-49.
20. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Current rheumatology reports*, 2002. **4**(3): p. 252-256.
21. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1986. **314**(16): p. 1001-1005.
22. Vandecandelaere A, Martin S, Engelborghs Y. Response of microtubules to the addition of colchicine and tubulin-colchicine: evaluation of models for the interaction of drugs with microtubules. *Biochem. J*, 1997. **323**(189): p. 189-196.
23. Cronstein B, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on

- endothelial cells and neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 1995. **96**(2): p. 994.
24. Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, Rachmilewitz D, Eliakim M. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Digestive diseases and sciences*, 1982. **27**(8): p. 723-727.
 25. Ben-Chetrit E ,Levy M. Colchicine: 1998 update. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
 26. Janeway TC , Mosenthal H. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting: with a study of the nitrogen metabolism. *Archives of Internal Medicine*, 1908. **2**(3): p. 214-225.
 27. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine*, 1945. **23**(1): p. 1-21.
 28. Reimann HA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Journal of the American Medical Association*, 1948. **136**(4): p. 239-244.
 29. Tunca M. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 4-8.
 30. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*, 1958. **102**(1): p. 50-71.
 31. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*, 1946(12).
 32. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 2003. **18**(9): p. 853-859.
 33. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. **26**(6): p. 489-496.
 34. Daniels M, Shohat T. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*, 1995. **55**(3): p. 311-314.
 35. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E ,et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*, 1998. **25**(12): p. 2445-2449.

36. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S31-S33.
37. Gershoni-Baruch R, Shinawi M , Leah K , Badarnah K , Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European journal of human genetics: EJHG*, 2001. **9**(8): p. 634-637.
38. Yilmaz E,Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics*, 2001. **9**(7): p. 553-555.
39. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 2005. **84**(1): p. 1-11.
40. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology*, 2005. **17**(5): p. 586-599.
41. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends in immunology*, 2004. **25**(9): p. 457-460.
42. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infivers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Human mutation*, 2004. **24**(3): p. 194-198.
43. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *European Journal of Human Genetics*, 2007. **15**(9): p. 911-916.
44. Familial Autoinflammatory syndrome. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition, 2005 Saunders, Chapter 112,1782.
45. Haris ED, B.R., Firestein GS, et al., Ailesel Otoinflamatuvar Sendromlar. Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş kitabevi Yedinci baskı 2006;112:1773-88.
46. Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 9-11.
47. Kastner D, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritic syndromes. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, 2005. **1**: p. 1279-306.
48. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*, 2004. **43**(4): p. 410-415.

49. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. **60**(2): p. 146-149.
50. Yalçinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial Mediterranean fever—amyloidosis and the Val726Ala mutation. *New England Journal of Medicine*, 1998. **338**(14): p. 993-994.
51. Peru H, Elmacı AM, Yorulmaz A, Altun B, Kara F. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma. *Genel Tıp Dergisi*, 2008. **18**(1).
52. Armenian H. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. An analysis of 150 cases from Lebanon. *Tropical and geographical medicine*, 1982. **34**(2): p. 183-187.
53. Tosun E, Topaloğlu S, Akkalyoncu B, Yanik O. Sadece Göğüs Ağrısı ile Karakterize Ailevi Akdeniz Ateşi Olgusu.
54. Yalcinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Rheumatology*, 1997. **36**(11): p. 1228-1230.
55. Usluer H, Bircan Z. Protracted familial mediterranean fever arthritis presenting as septic arthritis. *Rheumatology international*, 2007. **27**(11): p. 1083-1085.
56. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. *Annals of the rheumatic diseases*, 1988. **47**(1): p. 80-83.
57. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1997. **24**(2): p. 323-327.
58. Düzova A, Seza Ö. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 12-20.
59. Pras M. Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid*, 2000. **7**(4): p. 289-293.
60. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al., A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatology international*, 2005. **25**(6): p. 442-446.

61. Kavukcu S, Türkmen M, Eroğlu Y, Canda T, Yörükoğlu K, Iğci E, et al. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 1997. **11**(2): p. 210-212.
62. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familiar Mediterranean fever. *Kidney international*, 1993. **44**: p. 834-834.
63. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1987. **6**(4): p. 395-397.
64. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Current opinion in rheumatology*, 2000. **12**(1): p. 61-64.
65. Ehrenfeld M, Levy M, Eliakim M, Brzezinska A. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1987. **94**(12): p. 1186-1191.
66. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1992. **28**(3-4): p. 245-246.
67. Ehrenfeld E , Polishuk W. Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). *Israel journal of medical sciences*, 1970. **6**(1): p. 9.
68. Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Ozdiler E, Dinçel C. Urological evaluation of Behcet patients and the effect of colchicine on fertility. *European urology*, 1994. **27**(1): p. 39-42.
69. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*, 2001. **358**(9275): p. 24-29.
70. Haznedaroglu S, Öztürk MA , Sancak B , Goker B , Onat AM , Bukan N, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **23**(4): p. S.
71. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1997. **16**(6): p. 721-724.

72. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2000. **14**(3): p. 477-498.
73. Simon A, Van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever—a not so unusual cause of abdominal pain. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2005. **19**(2): p. 199-213.
74. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sumer H, et al., Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Molecular biology reports*, 2011. **38**(5): p. 3195-3200.
75. Livneh A, Zemer D . Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever. *Arthritis-Rheumatism* 1997; 40: 1879-85.
76. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1996. **36**(10): p. 874-883.
77. Sabouraud A, Rochdi M, Urtizbera M, Christen MO, Achtert G, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 1992. **30**: p. 35-39.
78. Chappay O, Niel E, Dervichian M, Wautier JL, Scherrmann JM, Cattan D. Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *British journal of clinical pharmacology*, 1994. **38**(1): p. 87-89.
79. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1974. **291**(18): p. 932-934.
80. Özdoğan H. Treatment and prognosis in familial mediterranean fever. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Immunology-Rheumatology*, 2006. **2**(8): p. 51.
81. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991. Elsevier.
82. Stapczynski, JS, Rothstein RC, Gaye WA, Niemann JT. Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature. *Annals of emergency medicine*, 1981. **10**(7): p. 364-369.

83. Anderson-Haag T, Patel B. Dialysis Clinic: Safety of Colchicine in Dialysis Patients. in Seminars in dialysis. 2003. Wiley Online Library.
84. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The Effects of Long-term Colchicine Therapy on Male Fertility in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Andrologia*, 1986. **18**(4): p. 420-426.
85. Merlin H. Azoospermia caused by colchicine--a case report. *Fertility and sterility*, 1972. **23**(3): p. 180.
86. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. in Seminars in arthritis and rheumatism. 2004. Elsevier.
87. Erken E, Ozer TH, Bozkurt B, et al. Efficacy of methylprednisolon infusion in the treatment of acute FMF attacks. IV. International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases Nov 6–10 2005; 24.
88. Tunca M, Tankurt E, Akpinar HA, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Rheumatology*, 1997. **36**(9): p. 1005-1008.
89. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S41-S44.
90. Tunca M, Akar S, Soytürk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S37-S40.
91. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(12): p. 2620-2623.
92. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **24**(5 Suppl 42): p. S99-103.

93. Ozgocmen S, Özçakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clinical rheumatology*, 2006. **25**(1): p. 83-87.
94. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2004. **10**(3): p. 134-137.
95. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European journal of pediatrics*, 2008. **167**(6): p. 695-696.
96. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Annals of internal medicine*, 2007. **146**(11): p. 825-826.
97. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *The Johns Hopkins Medical Journal*, 1982. **150**(1): p. 22-26.
98. Özçakar L, Onat AM, Kaymak SU, Üreten K, Akinci A. Selective serotonin reuptake inhibitors in familial Mediterranean fever: are we treating depression or inflammation? *Rheumatology international*, 2005. **25**(4): p. 319-320.
99. Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial Mediterranean fever. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2007. **211**(1): p. 9-14.
100. Onat A, Ozçakar L, Oztürk MA, Uçar G, Ureten K, Dagli N, et al. Plasma and platelet serotonin levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2006. **25**(4 Suppl 45): p. S16-20.
101. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease—implications for future research. *Jama*, 2001. **285**(5): p. 535-539.
102. Uluşahin A. Depresyona genel yaklaşım. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2003; 10:79-88.
103. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, 2005. **8**.
104. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.

105. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *Journal of psychosomatic research*, 2002. **53**(4): p. 849-857.
106. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *Journal of affective disorders*, 2001. **63**(1): p. 35-41.
107. Smit F, Beekman A, Cuijpers P, Graaf R, Vollebergh W. Selecting key variables for depression prevention: results from a population-based prospective epidemiological study. *Journal of affective disorders*, 2004. **81**(3): p. 241-249.
108. Goldberg D. The detection and treatment of depression in the physically ill. *World Psychiatry*, 2010. **9**(1): p. 16-20.
109. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pro-algesic versus analgesic actions of immune cells. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2003. **16**(5): p. 527-533.
110. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General hospital psychiatry*, 2007. **29**(5): p. 409-416.
111. Oğuzhanoğlu NK. Tıbbi durumlar ve depresyon. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*, 2001. **1**(3): p. 116-125.
112. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nature clinical practice Nephrology*, 2006. **2**(12): p. 678-687.
113. Waheed A, Hameed K, Khan AM, Syed JA, Mirza AI. The burden of anxiety and depression among patients with chronic rheumatologic disorders at a tertiary care hospital clinic in Karachi, Pakistan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2006. **56**(5): p. 243-247.
114. Hansen-Grant S, Pariante CM, Kalin NH, Miller AH. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. *Textbook of psychopharmacology*. 2nd edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 1998: p. 171-5.
115. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian journal of immunology*, 1995. **41**(6): p. 534-538.

116. Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and health and illness: findings in search of meaning. *Archives of General Psychiatry*, 1991. **48**(2): p. 171-177.
117. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH, Malarkey W, Kennedy S, Hughes J. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine*, 1992. **54**(1): p. 22-29.
118. Lanquillon S, Krieg JC, Shach A, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2000. **22**(4): p. 370-379.
119. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1996. **94**(3): p. 198-204.
120. LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ. The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiology & behavior*, 1990. **47**(5): p. 957-961.
121. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 1993. **133**(6): p. 2523-2530.
122. Maes MA. Review on the Acute Phase Response in Major Depression. *Reviews in the Neurosciences*, 1993. **4**(4): p. 407-416.
123. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry research*, 1996. **64**(3): p. 161-167.
124. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of affective disorders*, 1995. **34**(4): p. 301-309.
125. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in pharmacological sciences*, 1992. **13**: p. 24-28.
126. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics*, 1999. **40**(6): p. 510-512.
127. Dunn A, Wang J. Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation*, 1995. **2**(6): p. 319-328.

128. Besedovsky HO, Rey AD. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 1996. **17**(1): p. 64-102.
129. Hori T, Katafuchi T, Take S, Shimizu N, Nijjima A .The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation*, 1995. **2**(4): p. 203-215.
130. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, 1998. **281**(5380): p. 1191-1193.
131. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharp S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *The American journal of psychiatry*, 1993. **150**(8): p. 1189.
132. Mittwoch-Jaffe T, Shalit F, Srendi B, Yehuda S. Modification of cytokine secretion following mild emotional stimuli. *Neuroreport*, 1995. **6**(5): p. 789-792.
133. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Mercado AM, Malarkey WB, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet*, 1995. **346**(8984): p. 1194-1196.
134. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Human Psychopharmacology: clinical and experimental*, 2010. **25**(3): p. 201-215.
135. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(12): p. 2452-2459.
136. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. 1. Baskı. Ankara: Golden Medya,2008.
137. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 8. baskının çevirisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2007.
138. Gökalp PG. Stres, anksiyete ve kadın. HÜKSAM, Hacettepe Üniversitesi Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezi, Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2003;165-73.
139. American Psychiatric Association.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition: DSM-III. Washington, DC, 1980.
140. Demet M. M.Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozuklukları. Ed: Tükel R, Aklın T. Anksiyete Bozuklukları. TPD Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:4. Kasım 2006, Ankara. S:563-575.

141. Akiskal HS, Hirschfeld RM, Yerevanian BI. The relationship of personality to affective disorders: a critical review. *Archives of general psychiatry*, 1983. **40**(7): p. 801-810.
142. Sadock B ,Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 8. baskı. Türkçe çeviri, Ankara, Öncü Basımevi, 2007: p. 2063-2071.
143. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of affective disorders*, 2005. **85**(1): p. 3-16.
144. Evans L, Akiskal HS, Keck PE, Mc Elroy SL, Sadovnick AD, Remick RA, et al. Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 2005. **85**(1): p. 153-168.
145. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül AS. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2004. **15**(3): p. 183-90.
146. Horwath E, Johnson J, Klerman GL, Weissman MM. Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 1992. **49**(10): p. 817-823.
147. Hecht H, Calkers DV, Spraul G, Bonus M, Wark HJ, Berger M, et al. Premorbid personality in patients with uni-and bipolar affective disorders and controls: assessment by the Biographical Personality Interview (BPI). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1997. **247**(1): p. 23-30.
148. Akiskal H, Mallya G. Criteria for the " soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacology bulletin*, 1986. **23**(1): p. 68-73.
149. Sayin A, Aslan S. (The relationship between mood disorders and temperament, character and personality). *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*, 2004. **16**(4): p. 276-283.
150. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *Journal of affective disorders*, 2005. **85**(1): p. 113-125.
151. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatr scand*, 1983. **67**(6): p. 361-370.
152. Aydemir O, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1997. **8**(4): p. 280-7.

153. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2007. **19**(4): p. 289-303.
154. Stoudemire A. Epidemiology and psychopharmacology of anxiety in medical patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 1995. **57**: p. 64-72; 73-5.
155. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 2007. **26**(6): p. 872-878.
156. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2005. **32**(8): p. 1459-1466.
157. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2006. **45**(10): p. 1288-1293.
158. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clinical and Developmental Immunology*, 2008. **2007**.
159. Penninx BW, Kritchovsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological psychiatry*, 2003. **54**(5): p. 566-572.
160. Bremner M, Beekman ATF, Deeg DJH, Penninx BWJH, Dik MG, Hack CE, et al. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *Journal of affective disorders*, 2008. **106**(3): p. 249-255.
161. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 2003. **170**(4): p. 429-433.
162. Merendino RA, Di Rosa AE, Di Pasquale G, Minciullo PL, Mangraviti C, Costantino A, et al. Interleukin-18 and CD30 serum levels in patients with moderate-severe depression. *Mediators of inflammation*, 2002. **11**(4): p. 265-267.
163. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*, 2001. **58**(5): p. 445-452.

164. Von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatric research*, 2007. **41**(9): p. 744-752.
165. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor- α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2009. **63**(1): p. 50-55.
166. Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, et al. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- γ /interleukin-10 production ratio. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2001. **21**(2): p. 199-206.
167. Bagci S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2004. **23**(4): p. 333-337.
168. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2007. **27**(9): p. 807-811.
169. Erken E, Ozer HT, Gunesacar R. Plasma interleukin-10 and interleukin-12 levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. **26**(9): p. 862-864.
170. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroğlu S, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatology international*, 2011. **31**(5): p. 623-628.
171. Makay B, Emiroğlu N, Ünsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2010. **29**(4): p. 375-379.
172. Giese A, Örnek A, Kilic L, Kurucay M, Sendur SN, Lainka E, et al. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey. *International journal of rheumatic diseases*, 2014.

173. von Zerssen D, Akiskal HS. Personality factors in affective disorders: historical developments and current issues with special reference to the concepts of temperament and character. *J Affect Disord*, 1998. **51**(1): p. 1-5.
174. Rezvani A, Aytüre L, Arslan M, Kurt E, Demir SE, Karacan I. Affective temperaments in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 2014. **17**(1): p. 34-38.

8. EKLER

EK-1

TEMPS-A MİZAÇ ÖLÇEĞİ

(Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego –
Autoquestionnaire)

Ad -Soyad:

Soruları Nasıl Yanıtlayacaksınız?

Lütfen her cümleyi dikkatle okuduktan sonra **yaşamınızın büyük bir bölümü** için size uyup uymadığına karar verin.

‘Nasıl birisi olduğunuzu, çevrenizdeki insanların sizi nasıl anlattığını, çocukluğunuzda ve gençliğinizde nasıl birisi olduğunuzu, bu özelliklerin sizin huyunuzu suyunuzu anlatıp anlatmadığını’ düşünerek:

- Eğer cümle size “**kesinlikle uyuyorsa**” → (D) Doğru’yu daire içine alınız.
- Eğer cümle size “**tam olarak uymuyorsa**”
- ya da “**yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa**” → (Y) Yanlış’ı daire içine alınız.
- Her cümleyi Doğru ya da Yanlış olarak cevaplayınız. Lütfen boş bırakmayınız.
- Bu cümlelerin herkes için geçerli doğru ya da yanlış cevabı yoktur. Size uyan cevabı işaretleyiniz.

Teşekkür ederiz

1. D Y Üzgün, mutsuz bir insanım.
2. D Y İnsanlar bana olayların komik yanlarını göremediğimi söylerler.
3. D Y Hayatım boyunca çok çektim.
4. D Y İşlerin sonu sıklıkla kötüye varır diye düşünürüm.
5. D Y Kolay pes ederim.
6. D Y Kendimi bildim bileli başarısız hissetmişimdir.
7. D Y Başkalarının sorun saymadıkları konularda ben kendimi daima suçlamışım.
8. D Y Başka insanlar kadar çok enerjim olduğunu sanmıyorum.
9. D Y Değişikliği pek sevmeyen tipte bir kişiyim.
10. D Y Grup içinde konuşmaktansa, başkalarını dinlemeyi tercih ederim.
11. D Y Sıklıkla önceliği başkalarına veririm.
12. D Y Yeni insanlarla karşılaştığımda kendimi oldukça rahatsız hissederim.
13. D Y Eleştirildiğimde ya da reddedildiğimde duygularım çok kolay zedelenir.
14. D Y Ben her zaman güvenilebilecek tipte bir insanım.
15. D Y Başkalarının ihtiyaçlarını kendiminkilerin önüne koyarım.
16. D Y İşlerin başında olmaktansa başkasının altında çalışmayı tercih ederim.
17. D Y Hiçbir şeyden emin olamayan tipte bir kişiyim.
18. D Y Cinsel arzularım her zaman az olmuştur.
19. D Y Normal olarak günde 9 saatten fazla uykuya ihtiyacım vardır.
20. D Y Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissederim.
21. D Y Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur.
22. D Y Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır.
23. D Y Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur.
24. D Y Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi tamamen kaybedebilirim.
25. D Y Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım.
26. D Y Sıklıkla birşeylere başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim.

27. D Y Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir.
28. D Y Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gider gelirim.
29. D Y Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım.
30. D Y Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşanmaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım.
31. D Y Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım ve eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir.
32. D Y Aşırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama duyguları arasında gider gelirim.
33. D Y Dışa dönüklükle içe kapanma arasında gider gelirim.
34. D Y Tüm duyguları yoğun olarak yaşarım.
35. D Y Bazen herşeyi çok canlı, bazen yaşamdan yoksun denecek kadar renksiz algılarımla.
36. D Y Aynı anda hem mutsuz, hem de mutlu olabilen tipte bir kişiylim.
37. D Y Başkalarının ulaşılmaz saydıkları şeyler hakkında uzun uzun hayaller kurarım.
38. D Y Kolay aşık olup, kolay vazgeçen bir kişiylim.
39. D Y Çoğunlukla havamda ya da neşeli bir ruh halindeyimdir.
40. D Y Yaşam, sonuna kadar tadını çıkardığım bir şolendir.
41. D Y Fıkra anlatmayı, espriler yapmayı severim, insanlar bana şakacı olduğumu söylerler.
42. D Y Herşeyin zamanla iyi olacağına inanan tipte bir kişiylim.
43. D Y Kendime müthiş güvenirim.
44. D Y Sıklıkla büyük fikirler üretirim.
45. D Y Her zaman birşeylerle meşgulümdür.
46. D Y Birçok işi hem de yorulmadan yapabilirim.
47. D Y Konuşmaya doğuştan yetenekliyim. Konuşmam başkaları için ikna edici, etkileyici ve ilham vericidir.
48. D Y Riskli bile olsalar yeni projelere atlamaya bayılırım.
49. D Y Bir şey yapmayı bir kez kafama koyduğumda, beni hiçbir şey durduramaz.
50. D Y Doğru dürüst tanımadığım insanlarla bile son derece rahatım.
51. D Y İnsanlarla birlikte olmayı çok severim.

52. D Y İnsanlar bana sıklıkla burnumu başkalarının işine soktuğumu söylerler.
53. D Y Cömertim ve başkaları için bol para harcarım.
54. D Y Birçok alanda yetenekli ve uzmanım.
55. D Y Canımın istediğini yapma hakkım ve ayrıcalığım olduğunu hissederim.
56. D Y İşin patronu, “tepedeki adam” olmayı seven tipte bir kişiyim.
57. D Y Birisiyle bir konu üzerinde anlaşamadığım zaman ateşli bir tartışmaya girebilirim.
58. D Y Cinsel isteklerim daima fazladır.
59. D Y Huysuz (sinirli) bir kişiyim.
60. D Y Bir türlü hoşnut olmayan tabiatta bir kişiyim.
61. D Y Çok yakınırım.
62. D Y Başkalarını çok eleştiririm.
63. D Y Kendimi sıklıkla patlamaya hazır, gergin hissederim.
64. D Y Kendimi sıklıkla keman yayı gibi gerilmiş hissederim.
65. D Y Adeta hayatımı anlayamadığım, hoş olmayan bir huzursuzluk yönlendiriyor.
66. D Y Sık sık öylesine sinirleniyorum ki, gözüm hiç bir şey görmüyor.
67. D Y Terslendiğimde kavga edebilirim.
68. D Y İnsanlar bana hiç yokken parladığımı söylerler.
69. D Y Sinirlendiğimde insanlara bağırırım.
70. D Y İğneleyici şakalarım beni zor durumda bırakır.
71. D Y O kadar öfkelenebilirim ki birilerine zarar verebilirim.
72. D Y Eşimi (ya da sevgilimi) o kadar kıskanırım ki buna dayanamıyorum.
73. D Y Küfürbaz olarak bilinirim.
74. D Y Birkaç kadeh içkiyle saldırganlaştığım söylenmiştir.
75. D Y Çok kuşkucu bir kişiyim.
76. D Y Cinsel isteklerim sıklıkla o kadar yoğundur ki gerçekten rahatsızlık yaratır.
77. D Y Kendimi bildim bileli endişeli biriyim.
78. D Y Her zaman endişelenecek bir şey bulurum.
79. D Y Başkalarının ufak tefek saydığı günlük şeyler hakkında endişelenir dururum.

80. D Y Endişelenmenin önüne geçemiyorum.
81. D Y Birçok insan bana bu kadar endişelenmememi söylemiştir.
82. D Y Zorda kaldığımda çoğu kez kafam durur, bloke olurum.
83. D Y Gevşemeyi beceremiyorum.
84. D Y Sık sık içimde huzursuz bir kıpırtı hissedirim.
85. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda sıklıkla ellerim titrer.
86. D Y Sık sık midem bozulur.
87. D Y Heyecanlandığımda ishal olabilirim.
88. D Y Heyecanlandığımda sıklıkla bulantı hissedirim.
89. D Y Heyecanlandığımda tuvalete dah sık gitmek zorunda kalırım.
90. D Y Birisi eve geç kaldığı zaman başına bir kaza gelmiş olabileceğinden korkarım.
91. D Y Sıklıkla ailemden birileri ciddi bir hastalığa yakalanacak diye çok korkarım.
92. D Y Devamlı olarak aile üyelerinden biriyle ilgili kötü bir haber alacakmışım gibi geliyor.
93. D Y Uykum dinlendirici değil.
94. D Y Sıklıkla uykuya dalmakta güçlük çekerim.
95. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda hemencecik başım ağrır.
96. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda göğsüm sıkışır.
97. D Y Kendimi güvende hissetmiyorum.
98. D Y Günlük işleyişteki küçük değişiklikler bile beni çok zorlar.
99. D Y Araba kullanırken yanlış herhangi bir şey yapmasam bile, polis beni durduracakmış gibi bir korku duyarım.
100. D Y Ani sesler beni kolayca irkiltir.

Yaşamınızın büyük bölümü için sizi genel olarak en iyi tanımlayan yalnızca bir şıkkı daire içine alınız.

1. Hemen hemen her zaman üzgünüm.
2. Tamamen enerji dolu, neşe dolu bir kişiyim.
3. Pek çok duygusal çıkış ve inişlerim vardır.
4. Kolay sinirlenirim, küçük şeyler bile beni çileden çıkarır.
5. Hemen her zaman endişeliyimdir.
6. Sakin tabiatta bir kişiyim.

EK-2

HASTANE ANKSİYETE ve DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hasta Adı soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, ‘patlayacak gibi’ hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, bazen
- Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alabiliyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- Hayır, hiç öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

6) Kendimi neseli hissediyorum.

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum.

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum.

Her zamanki kadar özen gösteriyorum.

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
Dr. İrem ŞAHİNOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN

Kahramanmaraş 2016



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

Dr. İrem ŞAHİNOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN

Kahramanmaraş 2016

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; bende büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ve titizlik ile aktaran, sıcaklık ve samimiyetini her zaman hissettiğim aynı zamanda tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e,

Eğitimim süresince anlayış ve hoşgörüsüyle hep desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Asistanlık hayatım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, eğitimci kimliğinin yanında; sıkıntılarımı paylaşabildiğim bir arkadaş olan yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam, sayın Doç. Dr. Kamile Gül'e,

Kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim ve çok mutlu olduğum sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Ekrem Doğan'a, Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Özkan Güngör'e , Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e ,Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a, Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan'a, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öcal'a ,Uzm. Dr. Murat İspiroğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin'e, ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a,

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; sevgili annem Fernuse Gökalp'e, sevgili babam Muharrem Gökalp'e, canım kardeşim Halil Erdem Gökalp'e,

Sevgisini ve desteğini hep hissettiğim eşim Dr. Mustafa Serhat Şahinoğlu'na sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem ŞAHİNOĞLU

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN KİŞİLERDE MİZAÇ ÖZELLİKLERİ, ANKSİYETE VE DEPRESYON

Ailesel Akdeniz Ateşi ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, sinovit atakları ile karakterizedir. AAA otoinflamatuvar bir hastalık olup yaşam boyu tedavi gerektirir. Kronik hastalıklar, depresyon ve anksiyete başta olmak üzere ruhsal bozukluklarla sıklıkla bir arada bulunmaktadır. AAA hastalığında gözlenen fiziksel kısıtlılıkların, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kronik bir hastalığa sahip olmanın yol açtığı diğer faktörlerin depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

AAA hastalığı tekrarlayan ataklarla seyretmektedir. Hastalığın kontrol edilemez seyrine karşı ortaya çıkan çaresizlik duygusu ile başa çıkabilmeyi hastaların mizaç özellikleri etkileyebilir. AAA hastalarında mizaç özellikleri şimdiye kadar yapılan çalışmalarda incelenmemiştir. Çalışmamızda AAA olgularında en sık görülen baskın mizaç tipinin belirlenmesi ve AAA olgularında anksiyete ve depresyon sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 73 AAA tanılı hasta ve 30 hiçbir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastalarda ve sağlıklı kontrol gruplarında, depresyon ve anksiyete, hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği ile değerlendirildi ve mizaç tipini ortaya koyma amaçlı Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire (TEMPS-A) mizaç ölçeği kullanıldı. HAD ölçeğine göre hem anksiyete hem de depresyon görülme sıklığının hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı (sırası ile p değerleri $p=0,02$ ve $p=0,002$). TEMPS-A mizaç ölçeği kullanılarak AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipleri depresif mizaç (% 20,5) ve anksiyöz mizaç (% 20,5) olarak belirlendi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise depresif mizaç görülme sıklığının AAA hastalarında artmış olduğu saptandı ($p=0,02$).

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen veriler AAA hastalarında hem anksiyete hem de depresyonun sağlıklı kişilere göre daha sık görüldüğünü gösterdi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer önemli sonuç ise AAA hastalarında en sık görülen

baskın mizaç tiplerinin anksiyöz ve depresif mizaç olduğu ve AAA hastalarında depresif mizaç görülme sıklığının sağlıklı kişilere göre artmış olduğudur.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Depresyon, Anksiyete, Mizaç

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is a common disease in our country (Turkey). It is autosomal recessive and characterized by recurrent self-limiting episodes of fever, peritonitis, pleuritis, and synovitis. FMF is a autoinflammatory disorder requiring lifelong treatment. In patients with chronic illness, the presence of mood disorders, such as depression and anxiety, is frequent. It has been suggested in correlational studies that possible factors for depression include functional limitations, pro-inflammatory cytokines and other factors associated with having a chronic disease.

FMF is characterized by recurrent episodes. Temperament characteristics can affect ability of coping with helplessness due to the uncontrollable and progressive nature of the disease. Temperament characteristics of FMF patients has not been examined in previous studies. The aim of this study to determine the most common dominant affective temperaments in patients with FMF and evaluate the frequency of depression and anxiety in FMF patients.

Seventy three (73) patients with FMF and thirty (30) healthy controls who were matched for sex and age and have no other systemic diseases were included in our study. In patients and healthy control groups depression and anxiety were assessed with hospital anxiety depression scale (HADS) and The Turkish version of the Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire scale was used to determine the dominant affective temperament. According to HAD scale prevalence of either anxiety or depression was found higher in FMF patients compared to healthy controls ($p=0,02$ for anxiety, $p=0,002$ for depression). By using The Turkish version of the Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Auto Questionnaire scale, depressive temperament (%20,5) and anxious temperament (%20,5) were found as the most common dominant affective temperament in patients with FMF. Depressive temperament was found more frequent in FMF patients compared to healthy controls ($p=0,02$).

In conclusion, to the data of our study, either anxiety or depression are more common among FMF patients compared to healthy subjects. Another important result of our study is depressive and anxious temperament are the most common dominant

affective temperaments among FMF patients and depressive temperament is more frequent in FMF patients than healthy subjects.

KeyWords: Familial Mediterranean Fever, Depression, Anxiety, Temperament

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Genetik.....	5
2.1.5. Patogenez.....	6
2.1.6. Klinik Özellikler.....	7
2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları.....	11
2.1.8. Tanı.....	12
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.10. AAA tedavisi.....	15
2.1.11. Prognoz.....	18
2.2. Depresyon, Anksiyete ve Mizaç.....	18
2.2.1. Depresyon.....	18
2.2.2. Anksiyete.....	23
2.2.3. Mizaç.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta seçimi.....	28
3.2. Dışlama Kriterleri.....	28
3.3. Psikolojik Durum İncelemesi.....	29
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30

4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	56

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Atesi
Anti-TNF	: Anti tümör nekroz faktörü
ASC	: Speck-Like Protein
AFR	: Akut faz reaktanı
BDE-II	: Beck depresyon envanteri 2
CDI	: The Children's Depression Inventory
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
CARD	: Caspase recruitment domain
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
CRP	: C-reaktif protein
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBE	: Erizipel benzeri eritem
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FCAS	: Familyal Soğuk Ürtiker Sendromu
GN	: Glomerülonefrit
HAD	: Hastane anksiyete ve depresyon envanteri
HAM-D	: Hamilton depresyon envanteri
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HHA	: Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks
HIDS	: Hiper immunglobulin D sendromu
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası
ICE	: Interlökin-1 beta converting enzim
IDO	: Indolamin 2-3 dioksijenaz
IFN- α	: Interferon alfa
IFN- γ	: Interferon gama
IG	: Immunglobulin
IL	: Interlökin
Kb	: Kilobaz
MEFV	: Mediterranean fever

MSS	: Merkezi sinir sistemi
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NOMID	: Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık
NSAİİ	: Non-steroidal antiienflmatuvar ilaçlar
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
PAAKC	: Posteroanterior akciğer grafisi
PFAPA	: Periyodik ates, adenopati, faranjit, aftlar
SAA	: Serum amiloid A
SCARED	:Screen for Child Anxiety-related Emotional Disorders
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SNRI	: Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü
SSRI	: Selektif serotonin reuptake inhibitörü
TEMPS-A	: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire
TRAPS	: Tümör nekroze edici faktör bağlantılı periyodik ateş sendromu
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TSA	: Trisiklik antidepresanlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Pirin (marenostriin) proteinin şematik görünümü.	5

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Farklı Toplumlardaki AAA Hastalarındaki Ana Klinik Özelliklerin Prevalansı.....	7
Tablo 2.2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 2.3. Livneh Ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri	13
Tablo 2.4. AAA’inde Belirti Ve Bulgulara Göre Ayırıcı Tanı.....	15
Tablo 2.5. Depresif Semptomlar	19
Tablo 2.6. Depresyon Değerlendirme Ölçütleri.....	21
Tablo 4.1. Çalışma Ve Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verileri	31
Tablo 4.2. Çalışma Grubu Hastalarının Klinik Verileri	32
Tablo 4.3. Çalışma Ve Kontrol Grubunun Anksiyete Ve Depresyon Varlığı Açısından Karşılaştırılmalı Sonuçları	32
Tablo 4.4. Hasta Ve Kontrol Gruplarının TEMPS-A Mizaç Ölçeğine Göre Mizaç Özelliklerinin Karşılaştırılmalı Sonuçları.....	33

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, kendi kendini sınırlayan, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, sinovit atakları ile karakterize bir hastalıktır (1).

Otozomal resesif geçiş gösteren AAA'nin, primer olarak Akdeniz kökenli popülasyonu (Non-Askenazi Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar) etkilediği bilinmekteyse de, insan göçlerine bağlı olarak hastalık tüm dünyadan rapor edilmeye başlanmıştır (1-4) .

MEFV (MEditerranean FeVer) gen mutasyonu, ilk defa 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmesi hastalığın patogenezinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur (5). Bu mutasyon, apoptozis, ateş ve inflamasyonda önemli anahtar role sahip pyrin ve ürünlerinde defekte neden olmakta ve kontrolsüz inflamasyonun meydana gelmesini tetiklemektedir (4, 6-8).

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar. Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0'dir. Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir.

Hastaların % 90'ında ateşli karın ağrısı görülür. Vakaların % 40'ında göğüs tutulumu olur (1). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Konstriktif perikardit, kardiyak tamponad nadirdir (9). Eklem tutulumu hastaların % 75'inde görülür (1, 10).

Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak erizipel benzeri eritem (EBE) hastalığa özgüdür. Poliarteritis nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve değişik formlardaki glomerülo nefritler (GN) AAA'nde görülebilir (11-15). Behçet hastalığı ve AAA birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. AAA'nin en ciddi bulgusu amiloid A protein birikimiyle ortaya çıkan AA tipi amiloidozdur. En önemli klinik bulgusu nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğidir (13).

AAA tanısı klinik verilere dayanılarak konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer AAA kriterleri kullanılabilir. Tel-Hashomer tanı kriterlerinde majör ve minör kriterler belirlenmiştir. 2'den fazla majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter ile kesin tanı konulur; 1 majör + 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir (16, 17).

Kolşisin, 1972 yılında Goldfinger'in ve aynı dönemlerde Türkiye'den Özkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile AAA hastalarında tedavi seçeneği olarak yerini

almıştır (18, 19). Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını, hem de amiloidoz gelişmesini önler (20, 21). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir (22, 23). İlacın en çok görülen yan etkisi ishaldir (24). Hematolojik yan etkiler oldukça nadirdir (25).

Günümüzde ilaç tedavilerindeki önemli ilerlemeler ile beraber kronik hastalığı olan bireylerin yaşam süreleri daha uzun olmaktadır. Kronik hastalığı olan bireylerde komorbidite olarak depresyon ve anksiyete sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın etkisi aile hayatı, sosyal ilişkiler, iş hayatı gibi yaşamın tüm alanlarında görülebilir. Ağrı, fiziksel disabilite, sosyal aktivitelerin kaybı tek tek ya da hep birlikte rol oynayarak, duygudurum bozukluklarına yol açabilir. AAA de gerek ataklar sırasında gerekse atak dışı dönemlerde devam eden subklinik inflmasyonun depresyon patogenezinde rol oynayabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

AAA hastalığında olduğu gibi mizaç da genetik yatkınlıklara dayanır ve tekrarlayan ataklarla seyreden bir hastalık olan AAA de hastaların stresle başa çıkmadaki başarılarını mizaç özellikleri etkileyebilir. Mizaç ile psikopatoloji arasında, özellikle duygulanım mizaçları ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki olduğu göz önünde bulundurulursa AAA hastalarında mizaç özelliklerinin belirlenmesi faydalı olacaktır.

Biz bu çalışmada AAA olgularında en sık görülen baskın mizaç tipini belirlemeyi, mizaç özelliklerini sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamayı ve hem aksiyete hem de depresyon sıklığını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tarihçe

AAA olduğu düşünölen ilk vaka, 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından yayınlanan tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuktur (26).

1945 yılında 10 Ashkenazi Yahudisi'nde " Benign Paroksizmal Peritonit " adı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (27). 1948 yılında 'periyodik hastalık' tanımını kullanılmıştır (28). 1952'de Mamou ve Cattan tarafından hastalığın AA tipi (sekonder tip) amiloidoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Aynı yıllarda İsrail'deki hekimler tarafından hastalığın otozomal resesif geçişi belgelenmiştir (29). 1958 de ilk kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanımı kullanılmıştır (30). Türkiye'den ilk vaka 1946'da bildirilmiştir (31).

Kolşisinin AAA tedavisinde kullanılabileceği ilk kez 1972 yılında yayınlanmıştır (18). Kolşisinin kullanımı yaygınlaşmaya başladıktan sonra hem AAA ataklarının önlendiği hem de amiloidoz gelişmesinin engellendiğini hatta duraklatılıp gerilemesinin sağlandığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (21, 29). 1992'de MEFV (MEditerranean FeVer) geninin 16.kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır. 1997 yılında eş zamanlı olarak iki ayrı grup MEFV (MEditerranean FeVer) geninin tam lokalizasyonunu ve kodladığı amino asit sıralamasını yayınladılar. AAA hastalığının tarihinde çok önemli bir dönüm noktası olan bu keşif ile, hem o güne kadar varlığı bilinmeyen bir proteinin (pirin/marenostin) varlığı anlaşıldı, hemde birkaç yıl sonra "otoinflamatuvar hastalıklar" adıyla bir araya getirilecek olan bir hastalık grubunun temelleri atılmış oldu (29).

2.1.2. Epidemiyoloji

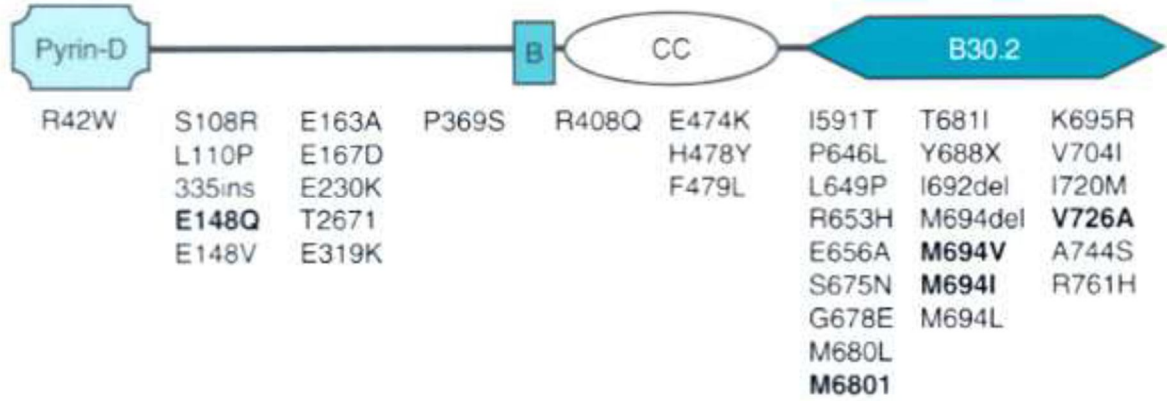
Ailevi Akdeniz ateşi Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler gibi Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda sık görölmektedir. Non Askenazi Yahudilerde hastalığın yaygınlığı 1/250 ile 1/500 olarak bildirilmiştir. Türk toplumunda ki genel prevalans tahmini 1/1.073 olarak bildirilmiştir (32, 33). Fakat orta Anadolu'da 1/395'e varan

yüksek bir sıklıkta görülmektedir (33). MEFV mutasyonu taşıyıcı sıklığı, Sefardik Yahudiler 'de 1/3-1/5,

Ermeniler' de 1/3-1/7, Araplar 'da 1/5 gibi yüksek sıklıkta saptanmıştır (34-37). Türkiye'de taşıyıcı sıklığının 1/5 olduğu bildirilmiştir (38). Erkek: kadın oranı 1,5–2.0:1.0'dir (39).

2.1.3.Etiyoloji

AAA hastalığından sorumlu MEFV (MEditerranean FeVer) gen mutasyonu, ilk defa 1992 yılında, 16. kromozomun kısa kolunda olduğu gösterilmiştir (5, 40). MEFV geni 16. Kromozomun 15 kilobazlık (kb) genomik DNA'sını kapsayan bir bölgede yer alır ve 10 ekzon içermektedir. Bu genin kodladığı 3.7 kb'lik transkriptin oluşturduğu protein ürünü olan “ pyrin/marenostrin” 781 amino asit uzunluğundadır. Pyrinin N-terminalinin ilk 92 amino asitlik bölgesinde yer alan bir motife “pyrin domaini” adı verilmiştir. Bu motif son zamanlarda klonlanan bazı proteinlerin yapısında da yer almaktadır. Pyrin domaininin görevi, sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda rol oynayan proteinlerin etkileşimini kolaylaştırmaktır. Pyrinin C-terminal kısmında yer alan “B-box” ve “coiled coil” domainleri birçok proteinde olduğu gibi multimerizasyonda rol oynar. Yine C-terminal kısmında yer alan B30.2 domainin fonksiyonu ise protein/protein etkileşimine katkıda bulunmaktır (40, 41). Bugüne dek MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon bildirilmiştir (42, 43). Bunların birçoğu 10'uncu ekzonda yer alır (Şekil 2.1)(44).



Şekil 2.1. Pirin (marenostirin) proteinin şematik görünümü, Pyrin Domaini dahil 4 korunmuş domain, bir koil halinde domain ve B30.2 domaini, koyu renkli bölgeler 5 en sık mutasyonu gösterir -Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition, (2005)'den alınmıştır.

Tüm FMF hastalarının neredeyse %99'unda görülen beş yaygın mutasyon mevcuttur; bunlar M694V, V726A, M680I, M694I ve E148Q'dur (33, 38, 45). Yahudi ve Arap kökenlilerde yapılan bir çalışmada en sık görülen 5 MEFV mutasyonunun, AAA hastalarında %91 oranında bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre, en önemli 4 mutasyon (M680I, M694V, V726A, E148Q) Askhenazi Yahudilerinde 1:4.5, Fas Yahudilerinde 1:4.7, Irak Yahudilerinde 1:3.5, Müslüman Araplarda 1:4.3 oranında bulunmuştur. Düşük penetranslı E148Q ve V726A mutasyonlarının asemptomatik hastalarda genetik tanıyla ortaya konabildiği gösterilmiştir (46).

2.1.4. Genetik

Birçok AAA hastası ve ailelerinin alındığı çalışmalar hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu göstermiştir (1).

AAA mutasyonlarının büyük çoğunluğu tek nükleotid değişimi sonucu aminoasit değişikliği oluşmasına bağlıdır. Sadece 10. ekzonda yer alan bir nonsens mutasyon ve 2. ekzonda yer alan bir frame shift (çerçeve kayması) mutasyonu pyrin proteininde trunkasyona neden olmaktadır. 2. ekzonda yer alan, 148. Aminoasitte glutamik asit yerine glutamin geçmesiyle gerçekleşen E148Q mutasyonu Akdeniz toplumlarında sık görülen bir varyant olup, non patojen olduğu düşünülmektedir.

Ancak homozigot E148Q taşıyıcılarında AAA'in klinik bulguları görülebilmektedir. E148Q kompleks alleli taşıyıcılığı, tek başına E148Q mutasyonu taşıyıcılığından daha ağır seyirli fenotiple ilişkili bulunmuştur. Örneğin bazı çalışmalarda V726A-E148Q kompleks allelinin amiloidoz için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca M694I-E148Q kompleks alleli taşıyıcılığının dominant geçişli tipik AAA hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde 694. kodon delesyonunun da dominant geçişli hastalığa neden olduğu öne sürülmüştür (42, 43, 47, 48).

En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni popülasyonlarında sistemik amiloidoz gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Türklerde diğer mutasyonlarla birlikte de amiloidoz görülebileceği bildirilmiştir. M694V homozigotluğunun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipeloid eritem riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (49, 50).

2.1.5. Patogenez

AAA'da MEFV mutasyonuna bağlı olarak pyrinin defektif olması sonucu inflamasyona yatkınlığın arttığı ve hastaların proinflamatuvar bir seyir gösterdiği, ataklar sırasında inflamasyonun aşık bir hale geldiği kabul edilmektedir. Pyrin/marenostri'nin 92 aminoasitlik N-terminal parçasının, normal pyrin fonksiyonunda ve AAA ataklarında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Pyrin domaini adı verilen bu N-terminal domaini; ölüm domainlerine, ölüm efektör domainlerine ve kaspaz toplanma(caspase recruitment) domainlerine (CARD) yapısal olarak benzemektedir. Pyrinin "pyrin" domaini ASC (CARD içeren ve apoptoz ile ilişkili benek şeklinde "speck benzeri"protein) denilen bir adaptör proteinin "pyrin" domaini ile spesifik olarak etkileşime girer. Pyrin ile ASC etkileşimi IL-1 beta sekresyonu, nükleer faktör kapa B (NF-KB) aktivasyonu ve apoptozun regülasyonunda rol oynar. ASC hem pyrin domainleri aracılığı ile pyrine bağlanır, hem de CARD-CARD bağlanması aracılığı ile kaspaz-1'i (IL-1 beta dönüştürücü "converting" enzim; ICE) oligomerize ederek ASC-kaspaz 1 etkileşimini sağlar. ASC-Kaspaz -1 etkileşimi sonucu kaspaz-1 aktive olarak IL-1beta prekürsörünün biyolojik olarak aktif olan ve ateş ve inflamasyondan sorumlu aktif IL-1 beta şekline dönüşmesini sağlar. Pyrin aynı zamanda lökosit apoptozunda da rol oynar; NFKB aktivasyonunu düzenler. Pyrin öncelikli olarak nötrofillerde, eozinofillerde ve sitokin ile aktive monositlerde eksprese olur.

Pyrimin IL-1 beta sekresyonu, NFKB aktivasyonu ve apoptoz üzerine etkileri sonucu inflamasyon ile ilgili çeşitli sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz reaktanları artış gösterir. İnflamasyon ile ilişkili mediyatörlerden TNF alfa, IL-6, IL-8, çözümlü IL-2 reseptörü, p55TNF reseptörü ve p75TNF reseptörünün AAA atakları esnasında yükseldiği gösterilmiştir (40, 47, 48).

2.1.6. Klinik Özellikler

FMF tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı atakları ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Bu bulgular sinovyum ve seröz membranların inflamasyonu nedeniyle görülür (51). Ataklar arasında hastalar asemptomatiktir.

Tablo 2.1. Farklı toplumlardaki AAA hastalarındaki ana klinik özelliklerin prevalansı (33).

Hasta özellikleri	Türkler (%)	Yahudiler (%)	Arablar (%)	Ermeniler (%)
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plevrit	31	40	43	87
Erizipel benzeri eritem	21	46	3	8

Tablo 2.1.'de değişik etnik gruplarda semptomların sıklıkları gösterilmektedir. Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar (1). Monozigotik ikizlerde hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (52). Belirtiler nadir olarak yaşamın ilk aylarından itibaren başlayabilir. Belirtilerin başlangıcı 40 yaşından sonra ise AAA tanısı oldukça şüphelidir. Erkek: kız oranı 1,5-2.0:1.0'dir.

Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arası farklılık gösterir, aynı kişilerin farklı ataklarında ve aynı ailenin üyeleri arasında da farklılıklar vardır.

Ateş

Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0 C'nin üzerine çıkması beklenir. Seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir. Ateş tipik olarak aniden yükselir, bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme gözlenir. Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nin veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir.

Karın Belirtileri

Hastaların %90'ında ateşli karın ağrısı görülür (1). Ağrı lokalize başlayabilir; ancak çabucak yaygınlaşır, seyrek olarak lokalize kalır. Hasta bu dönemde yatakta, hareketsiz kalmayı tercih eder, fleksiyon pozisyonunda kalır. Muayenede karın hassastır, irritasyon bulguları vardır. Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların % 10-20'sinde ishal gözlenir. Tanı güçlüğü durumunda hasta yatırılıp, izlenir. Bazen apendektomi yapılması gerekli olabilir (9).

Kolşisin kendisi (% 10–20) kronik diare ve karın ağrısına neden olabilir Ayrıca terminal dönemde, gastrointestinal sistem amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen diyare gözlenebilir.

Akciğer Tutulumu

Vakaların % 40'ında plevral tutulumu olur (1). Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür.

Abdominal ağrı olmadan göğüs ağrısı oldukça nadirdir. En sık pulmoner tutulum, %31.2 oranında görülen geçici plörittir, plevral efüzyon daha nadir görülür (53).

Eklem Tutulumu

Artrit ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü semptomdur. Hastaların %25'inde ilk semptom olabilir (54). Genelde ani başlangıçlı ateşin eşlik ettiği eklemde şişlik, hassasiyet, kızarıklık, ısı artışının olduğu bir klinik tablodur. Genelde 24-48 saat içinde kendiliğinden geriler, deformite bırakmaz. Kalça, bilekler, dizler gibi büyük eklemleri tutar. Çoğunlukla monoartrit tarzındadır. Sinoviyal sıvı sterilidir, fakat görünümü bulanık ve pürülan arasında değişkenlik gösterebilir, sinoviyal sıvıda nötrofil hakimiyeti vardır. Bazen AAA hastalarında görülen artriti septik artritinden ayırmak zor olabilir (55).

Kas Tutulumu

Uzamış febril miyalji son yıllarda tanımlanmıştır (9, 56). Altı haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve Non-Steroidal Antiinflamtuvar İlaçlara (NSAİİ) yanıt vermeyen miyalji görülür. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler. Patogenezinde otoimmüitenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Immunglobulin (Ig) düzeyinde yükseklik, vaskülitik döküntü, nefrit eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalarda ayrıca egzersizle ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı; genel kas ağrısı; fibromiyaljiye eşdeğer diğer belirtiler (% 30) görülebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi, kas biyopsileri normaldir (1, 56).

Erizipel Benzeri Deri Lezyonu

Erizipel benzeri deri lezyonu alt ekstremitelerde keskin sınırlı, hassas, şiş, ağrılı kırmızı lezyonlardır. Genelde diz ayak bileği arasında, ayak dorsumunda olur, ateş eşlik eder, 24-48 saat sürer. Selülit ile karışabilir. Biyopsilerde yüzeysel dermiş ödemi ve vaskülit olmaksızın perivasküler hücre infiltrasyonu görülebilir. Hastaların %7-40'ında görüldüğü bildirilmiştir (4). Genelde çocuk hastalarda görülür.

Vaskülit:

HSP ve PAN gibi klasik vaskülitler AAA hastalarında %7 ve %1 gibi genel topluma göre yüksek oranlarda bildirilmiştir (57).

Behçet hastalığı ve AAA'nın birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir (58).

Amiloidoz

AAA'nın en ciddi komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidoz karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanı olan serum amiloid-A (SAA) yıkım ürününün birikimi sonrası gelişmektedir. Amiloidoz önemli ölçüde belli hastalık periyodu sonrasında ortaya çıkmaktadır (fenotip 1). Fenotip 2 olarak isimlendirilen amiloidoz gelişimi öncesi asemptomatik hastalar da mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada Sefardik Yahudilerde %37, Iraklılarda %21, Türklerde %8, Ermenilerde %8 oranlarında amiloidoz saptanmıştır (59). Türk AAA grubunun yaptığı çalışmada Türklerde %12.9 gibi daha yüksek amiloidoz oranı saptanmıştır (39). AAA'da amiloidoz böbrek, adrenal bezler, barsak, dalak, karaciğer ve daha az olarak akciğer, tiroid, kalp, mide ve testiste olur. Bulgular genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar (13).

Amiloidoz gelişiminin AAA semptom sıklığı ve şiddetinden bağımsız olarak geliştiği bilinmektedir (4). Amiloid geliştiren ve geliştirmeyen AAA hastalarının klinik

özelliklerinin incelendiği bir çalışmada amiloid pozitif olan hastalarda hastalık başlangıcı daha erken yaşta, hastalık başlangıcı ile tanı arasındaki süre daha uzun bulunmuştur. Amiloid geliştirenlerde ailede AAA pozitifliği daha fazla saptanmıştır.

Yine bu grupta AAA ilişkili göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri deri lezyonu daha sık saptanmıştır (60). AAA'de böbrekler amiloidozdan en sık etkilenen organlardır (4). Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun klinik sonuçlarıdır. Hastalar genelde normotansiftir ve AAA ilişkili amiloidozda da hematüri görülmez (32). AAA'lı hastalarda amiloidoz gelişiminden 3-5 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişebilmektedir. Kolşisin tedavisinin bu hastaların tedavisinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Serum kreatinin değerinin 1.5 mgr/dl üzerinde olması, tedaviye uyumsuzluk ve böbrek biopsisinde interstisyel fibrozis varlığı SDBY gelişimi için kötü prognostik faktörlerdir (12). AAA'da kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler amiloidoz birikiminin saptandığı diğer organlardır (61).

Tanı proteinüri saptanan ve nefritik idrar sediment örneği olmayan AAA hastasında yapılan böbrek biyopsi ile konulur. Kongo-kırmızısı ile boyanan ve polarize ışık altında incelenen örneklerde karakteristik elma-yeşili refle görülür, bu özellik tanıda altın standarttır. Duyarlılık renal biyopside % 88 rektal biyopside % 60-80, gingival biyopside % 19'dur (3). Rektal veya kemik iliği biyopsisi ile de tanı alan vakalar vardır. Kemik iliği biyopsisinin duyarlılığı rektal biyopsiye yakındır; abdominal yağ dokusunun aspirasyonunun duyarlılığı daha azdır (62, 63).

Kolşisin tedavisi gündeme gelmeden önce AAA hastalarında amiloidoz gelişme prevalansı %60 olarak bildirilirken, kolşisin tedavisi kullanılmaya başlandıktan sonra, düzenli tedavi alanlarda amiloidoz gelişme riski %5'den az olarak bildirilmektedir (33, 64).

Gebelik ve Fertilité

İnfertilite kolşisin kullanmayan kadınların % 30'unda görülür. Neden sıklıkla ovulasyon defektidir. Peritoneal enflamasyona bağlı gelişmesi beklenen tubal adhezyon seyrek olarak tanımlanmıştır (65, 66). Tedavisiz vakaların % 20-30'unda abortus gözlenir, kalan gebeliklerin % 90'ı, 38 hafta üzerinde, 3 kg'dan ağır bebeklerle sonlanır. Kolşisin tedavisinin fertilité, abortus, gebelik süresi ve doğum ağırlığı üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Kolşisin anne sütüne ve fetal dolaşıma geçer. Teratojenik etkisi gösterilememiştir. Bazı yayınlarda gebelik döneminin hastalık şiddetini azalttığı rapor edilmiştir (9, 67).

AAA'da erkek fertilitesi etkilenmez. Kolşisinin sperm yapımı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi tam bilinmemektedir. AAA'da olumsuz etki gösterilememişken, Behçet hastalığında % 37 azospermi tanımlanmıştır (68).

2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

Tüm atak tiplerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptogloblin, SAA proteini, $\beta 2$ mikroglobulin gibi akut faz proteinlerinde artış olur. CRP artışının diğer inflamatuvar durumlara göre AAA atağında daha fazla olduğu bildirilmiştir (69).

Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar sırasında değil, atak aralarında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (70, 71).

Genellikle idrar analizi amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşık olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir (9).

Artrit atağı ile başvuran hastalarda direkt görüntüleme bir patoloji saptanmaz. Sinovial sıvı incelemesinde steril olmakla beraber beyaz küre artışı vardır, bazen beyaz küre sayısı 100.000/mm³'e ulaşabilir (72).

Peritonit atağı ile gelen bir hastada çekilen direkt karın grafisinde, ince barsaklarda dilatasyon ve hava sıvı seviyeleri izlenebilir. Çekilen karın tomografisinde mezenterik damarlarda vazokonstriksiyon, mezenterik veya retroperitoneal lenfadenopati, incebarsaklarda dilatasyon ve minimal asit gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Akut atak sırasında yapılan laparoskopi ya da laparotomilerde ödematoz ve hiperemik peritonu görmek mümkündür. Peritoneal biyopside steril nonspesifik inflamasyon izlenir. Kronik atakları olan bir hastada ise fibroz adezyonlar görülebilir (72, 73).

Plevrit atağı ile başvuran hastalarda en önemli bulgu, çekilen posteroanterior akciğer grafisinde (PAAKC) kostofrenik açıda küntleşmedir. Daha massif effüzyonlarda aynı tarafta atelektazi izlenebilir (72).

MEFV geninin tanımlanması ve mutasyonların belirlenmesi ile bazı hastalarda kesin tanı mümkündür. Yahudi, Türk, Ermeni, Arap kökenlilerde 4 mutasyon vakaların % 85'inde gösterilmektedir. Ancak tanımlanan mutasyon sayısının 140'dan fazla olduğunu hatırlayacak olursak; tanının mutasyon analizine dayandırılması için tüm bu

mutasyonların hastada olup olmadığına bakılması gerekir ki, bu yaklaşım maliyeti belirgin olarak artırır. Bununla birlikte mutasyon analizi, indeks vakanın (mutasyonu tanımlanmış AAA hastası) yakınmaları seyrek ve / veya atipik olan birinci derece yakınlarında tarama testi olarak kullanılabilir (74).

2.1.8. Tanı

AAA tanısı klinik bulgulara dayanır. Özellikle akut atak döneminde lökositoz, ESH ve AFR'da artış ile ataksız dönemlerde bu bulguların normale dönmesi, atakların kısa süre sonra kendiliğinden tam düzelmesi tanıda önemli yere sahiptir (33, 72, 73).

Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olmakla birlikte en çok kullanılan Tell-Hashomer Kriterleridir (Tablo 2.2). Tell-Hashomer kriterlerinde öykü, klinik bulgular, soygeçmiş ve hastanın kolşisine cevabı esas alınarak majör ve minör kriterler tanımlanmıştır (17, 58).

Tablo 2.2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

Major kriterler

Serozitin eşlik ettiği, tekrarlayan ateşli epizodlar

Herhangi bir hastalığa bağlı olmayan AA tipi amiloidoz

Kolşisin tedavisine yanıt alınması

Minör Kriterler

Tekrarlayan ateşli epizodlar

Eripizel benzeri eritem

Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Kesin tanı:2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter. **Olası tanı:**1 majör + 1 minör kriter (17).

Tel Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de 1998'de Avi Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerdir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Livneh ve arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri (75).

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar	1. İnkomplet göğüs atakları
1. Peritonit (generalize)	2. İnkomplet artrit atakları
2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit	3. Egzersizle bacak ağrısı
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	4. Kolşisine iyi yanıt
4. Tek başına ateş	
5. İnkomplet abdominal ataklar	
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü 2. Uygun etnik gruptan olmak 3. Şikayetlerin başladığında 20 yaşından küçük olmak 4. Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arasının semptomsuz olması 7. Geçici infl amatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi. 8. Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı 9. Sonuçsuz laparotomi girişimi veya beyaz apendiksin alınması 10. Ebeveynlerin akraba olması	

TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLET ATAKLAR
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. Normal veya 38 dereceden düşük ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artrit

Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir

Genetik analizin arada kalınan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik özellikleri ile tam bir tanıya oturmadıkları gibi, bazen genetik test de doktoru yönlendirmeyebilir. Tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda enfeksiyon ve neoplastik hastalıklar dışlandıktan sonra siklik nötropeni de akla getirilmelidir. Diğer otoenflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanı için klinik bulguların dikkatli sorgulanması, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi aile ağacının çıkarılması önemlidir (40) .

Halen tanıda klinik bulgular önemini korumaktadır. MEFV mutasyonu saptanmasa da, hastada tipik klinik bulgular mevcutsa kolşisin tedavisi başlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi önerilmektedir. Eğer hasta, kolşisin tedavisine yanıt veriyorsa, tedavi kesilip atakların tekrar ortaya çıkıp çıkmayacağı takip edilir. Eğer hastada kolşisin tedavisine yanıt yok ise, diğer periyodik ateş sendromları araştırılmalıdır (8).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında birçok hastalık akla gelir (tablo 2.4).

Kalıtsal tekrarlayan ateşler başlığı altında AAA, HIDS, TRAPS, NOMID/CINCA, MWS, FCAS sayılır (40). Kalıtsal tekrarlayan ateşler ve PFAPA sendromu otoenflamatuvar hastalıklardır, herhangi bir dış etken olmadan ortaya çıkarlar ve otoantikor titrelerinde artış yoktur.

Tablo 2.4. AAA’inde belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı

Ateşli ataklar	Abdominal ataklar
Kalıtsal tekrarlayan ateşler	Hereditör anjiyoödem
HIDS	Porfiri
TRAPS	Hiperlipidemi
NOMID/CINCA	Abdominal anjina
MWS	
FCAS	Eklem atakları
PFAPA	Behçet hastalığı
Behçet hastalığı	Reiter hastalığı
Crohn hastalığı	Spondiloartropati
Alerjik reaksiyon	Sarkoidoz
Hodking hastalığı	Romatizmal ateş
Hodking dışı lenfoma	Palindromik romatizma
Sıtma	Juvenil idiopatik artrit
Lyme hastalığı	Gut
Factitious ateş	İntermitant hidrartroz
	Menisküs yırtığı
	Septik artrit
Abdominal ataklar	
Renal kolik	Göğüs atakları
Kolelitiasis	Plöro-perikardit
Rekürren piyelonefrit ve İYE	Otoimmün plöro-perikardit
Rekürren kolesistit	(Sistemik lupus eritematosus)
Pelvik enflamatuvar hastalık	Rekürren benign perikardit
Rekürren pankreatit,peptik ülser	Pnömoni
Ovulasyon,menstruasyon ağrısı	Pulmoner emboli
Rekürren hemolitik episodlar	
Orak hücreli anemi	Skrotal ataklar
Abdominal epilepsi	Testis torsiyonu
Sifilitik nöropati	Epididimit,orşit
Behçet hastalığı,Crohn hastalığı	Behçet hastalığı
Ülseratif kolit	

2.1.10. AAA tedavisi

Kolşisin

Kolşisin AAA tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. ilk kez günlük kolşisin kullanımı 1972’de Goldfinger tarafından önerilmiştir (18).

Düzenli kolşisin kullanımı atak sıklığını, şiddetini azaltır ve amiloidoz gelişimini önler (21).

Farmakokinetik ve Etki Mekanizması

Tek doz çalışmalarında kolşisinin biyoyararlılığı % 24–88 arasındadır (76).

Tek bir doz verildikten 30–120 dk sonra kolşisinin serum konsantrasyonu en üst düzeye erişir ve 8–12 saatte hızla düşer. Plazmadan çabuk kayboluşu kolşisinin lökositler tarafından hızla alınışına bağlıdır. Nötrofillerdeki yarı ömrü plazmadakinin iki katı kadardır (35–40 saat) (77, 78). Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin mikrotübüllere olan doğrudan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tubulin-kolşisin kompleksleri kurarak tubulin fonksiyonunu bozmaktadır (22). Pirin proteininin de hücre içinde özellikle stoplazmada mikrotübüller ve aktin ile eş lokalizasyon göstermesi bu görüşü desteklemektedir. Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve nötrofillerde diğer hücrelere oranla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Nötrofillerin adhezyon moleküllerine bağlanmasını bozarak damar endoteli ile olan ilişkisini engeller (23).

Doz

Kolşisin ağız yoluyla verildiğinde maksimum serum konsantrasyonuna 30–120 dakikada ulaşır. Serum yarı ömrü ise ortalama 10–20 saat kadardır. Bu nedenle toplam günlük doz 2 ya da 3 seferde bölünmüş olarak verilmelidir. Erişkin hastalarda kullanılan doz 1,5–2 mg/gün'dür (79). Bazı hastalarda 1 mg /g dozu atakları kontrol altına alabilir ancak amiloidoz riskinden kurtulabilmek için erişkinlerin mutlaka günde 1,5 mg kolşisin alması gerekir. Hasta ve yakınlarına kolşisin tedavisinin atakları kontrol etmek ve amiloidoz riskini ortadan kaldırmak gibi 2 nedenle ömür boyu alınması gerektiği anlatılmalıdır (80).

Yan etkiler

Kolşisinin en bilinen yan etkileri bulantı, karın ağrısı, ishaldir. Bulantının %9, ishalin %7 oranında görüldüğü bildirilmiştir (81). Bu yan etkiler doz azaltımı sonrasında tekrar eski doza dönülerek giderilebilir. Terapötik dozlarda nadir görülen bir yan etki kemik iliği toksisitesine bağlı geçici lökopenidir. Myopati, nöropati, allerjik reaksiyonlar, ateş, karaciğer-böbrek testlerinde bozulma, alopesi diğer görülen nadir yan etkilerdir.

Akut kolşisin intoksikasyonunda kemik iliği hipoplazisi, myokard depresyonu, akut respiratuvar distres sendromu, akut oligürik böbrek yetmezliği görülebileceği bildirilmiştir (82). GFR'nin 50 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda doz azaltılması, 10 ml/dk'nın altında ise ilacın kesilmesi önerilmektedir (83).

Teratojenite ve Fertilitite

Kolşisinin nadiren azospermiye neden olduğunu bildiren birkaç yayın vardır. Ancak yapılan çalışmalar kolşisinin bu etkisinin tedavi dozlarının çok üstünde ortaya çıktığını göstermiştir (65, 84, 85). Hamilelikte ve süt veren annelerde kolşisine ara verilmemektedir. Anneye ya da fetusa zarar verdiğine dair anlamlı bir veri yoktur. Ancak lenfosit kültürlerinde kromozom anomalilerine rastlanmıştır. Ek risk faktörü olan annelerde amniosentez önerilmektedir. Kolşisin tedavisi öncesi yüksek olan düşük ve infertilite oranları (periton yapışıklıklarına bağlı) düzgün kolşisin tedavisi sonucu düşmüştür (65, 66, 85).

Tedavi Yanıtı

Düzenli kolşisin tedavisi ile hastaların yarısında ataklar tamamen ortadan kalkarken , % 40–45 kadarında atak sayısı ve şiddeti anlamlı olarak azalır. Hastaların % 5 kadarında ise kolşisin atakları baskılamakla yetersiz kalır. Ancak bu hastalarda da amiloidoz gelişmesini engellediği bildirilmiştir (86).

Atak Sırasında Tedavi

Atak başladıktan sonra verilen hiçbir ağrı kesicinin yararı olmamaktadır. Ayrıca atak başladıktan sonra kolşisin dozunu arttırmanın da bir yararı yoktur. Esas olan atağın gelmesini düzenli olarak kolşisin kullanarak engellemektir. Atak sırasında NSAİİ, ya da steroid enjeksiyonlarından yarar sağlanabileceği bildirilmiştir (87).

Kolşisin Dirençli Hastalarda Tedavi

Yüksek doz kolşisine (2 mg/gün) klinik yanıt vermeyen hastalar tedaviye dirençli kabul edilir. Üç ay içinde ikiden fazla atak geçirme yanıtızlığın göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu hastaları değerlendirirken ilk adım ilacın düzenli kullanıldığından emin olunmasıdır. Diğer bir adım tanının yeniden gözden geçirilmesidir. Diğer herediter periyodik ateş sendromları AAA bulgularını taklit edebilir ve bu hastalıklar kolşisine yanıtız olabilir.

IFN- α AAA'nin erken dönemlerinde 3-10 M.IU dozunda verildiğinde atakları durdurmakta etkin bulunmuştur (88). İkibindörtte ülkemizden yapılan bir çalışma kolşisin dirençli hastalarda IFN- α 'nın kullanımının yararlı olabileceğini göstermiştir (89). Randomize kontrollü bir çalışmada IFN- α ile başarı elde edilememiştir (90).

Kolşisin dirençli hastalarda günlük oral kolşisin tedavisi ile beraber haftalık intravenöz kolşisin kullanımı denenmiştir. Fakat bu yöntemin güvenilirliği açık değildir (91). Az sayıda kolşisin dirençli AAA hastasında talidomid, etanercept, infliximab, anakinra ile yanıt gözlenmiştir (92-96).

2.1.11. Prognoz

AAA'da prognozu belirleyen amiloidozdur. Amiloidozdan ölen hastaların % 90'ı 40 yaş, % 6'sı ise 6 yaş altındaydı (97). Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmediği ancak düzenli almayanlarda % 30 oranında ortaya çıkma riski olduğu gösterildi (21).

Kolşisinden sonra AAA'lı hastaların prognozu değişmiştir. Eskiden ölümcül olan bu hastalık, günümüzde zamanında tanı ve düzenli tedavi ile kontrol altına alınabilmiş ve hastalar normal bir yaşam sürdürme şansını yakalamışlardır (80).

Özçakar ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vaka raporunda selektif seratonin reuptake inhibitörü (SSRI) tedavisinin kullanıldığı bir AAA olgusunda hiç atak görülmediği belirtilmiştir (98). 11 rezistan AAA olgusunu kapsayan SSRI tedavisinin değerlendirildiği başka bir raporda ise SSRI sonrası hastaların ataklarında belirgin azalma olduğu belirtilmiştir (99). Ardısıra yayınlanan başka bir çalışmada kolşisin tedavisine yanıtı, dirençli ve sağlıklı kontrol gruplarında, serum ve trombosit seratonin düzeylerine bakıldığında, seratoninin kolşisin direncinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (100). Bu yayınlarla, SSRI tedavisinin de dirençli AAA olgularında tedaviye alternatif bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

2.2. Depresyon, Anksiyete ve Mizaç

2.2.1. Depresyon

Depresif bozukluklar, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünyada yeti yitimine neden olan ilk 10 hastalık listesinde ilk sıralarda yer alması tahmin edilen, sık görülen, sağlık harcamaları ve tedavi maliyetinin artmasına, belirgin iş gücü kaybına neden olan bir halk sağlığı sorunudur (101, 102). Depresyon şiddeti, belirti tipleri ve hastalık seyri açısından değişiklik gösteren bir sendromdur. Normal üzüntüden, çok şiddetli seyreden ve intihar ile sonuçlanabilen psikotik belirtiler

gösteren çok değişik tablolara depresyon tanısı konulabilir. Major depresyon, normalde görülebilen çökkün duygudurumdan, bedensel işlevlerde belirgin bozulma, işlevsellikte azalma, intihar düşünceleri veya girişimlerinin görülmesi ve gerçeği değerlendirmede bozulma ile ayrılmaktadır (102). Depresyon toplumda en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan olup yaşam süresi içinde tedavi gerektirecek düzeyde depresyon geçirme olasılığı kadınlar için %10-25, erkekler için %5-12 arasında değişmektedir (103).

Depresyonun tanı, ölçümüne yönelik çeşitli ölçekler geliştirilmişse de depresyon tanısı koyarken dünyada en yaygın olarak Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Bu dokuz ölçütten az beşinin bulunması, belirtilerin en az iki hafta sürmesi, sosyal ve mesleki işlevlerini bozacak kadar şiddetli olması ya da aşırı sıkıntıya yol açması gerekmektedir. Bu durum tıbbi bir hastalığa bağlı ise “genel tıbbi duruma bağlı depresyon”, bir maddenin etkisine bağlı ise “bir maddenin fizyolojik etkilerine bağlı depresyon” olarak ayrıca sınıflandırılmaktadır (104). Depresif hastalıklar, psikiyatrik, davranışsal ve fiziksel semptomlarla kendisini gösterir (105). Bu semptomlar Tablo 2.5’ de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Depresif semptomlar (105).

Psikolojik semptomlar	Davranışsal semptomlar	Fiziksel semptomlar
Depresif duygudurum İrritabilite Anksiyete Konsantrasyon kaybı İlgi kaybı Anhedoni Libido azalması Ümitsizlik Ölüm ve intihar düşünceleri	Ağlama atakları Sinirlilik atakları Kendi içinde catısma Kompulsiyonlar Mutilasyon Sosyallikte azalma Yaratıcılıkta azalma	Halsizlik Kol ve bacaklarda halsizlik Uykusuzluk/çok uyuma İştah kaybı Kilo kaybı İştah artışı Kilo artışı Eretil disfonksiyon Basağrısı Yaygın vücut ağrıları Kas sertliği Kalp carpıntısı Mide ağrısı

Fiziksel Hastalık Depresyon İlişkisi:

Depresyon sıklığı fiziksel hastalığı olanlarda daha sıktır Yapılan çalışmalarda fiziksel hastalığın daha sonra ortaya çıkacak depresyon için risk faktörü olduğu bulunmuştur (106, 107). Depresyon ve fiziksel hastalık ilişkisi klinikte farklı tablolarda ortaya çıkabilir. Bu ilişkiyi açıklamada genel olarak iki yaklaşım ön plana çıkmaktadır.

1. Fiziksel hastalık depresyona yol açıyor olabilir: Dahili hastalıklardan yaralanmalara, kanserden akut veya kronik cerrahi rahatsızlıklara kadar her türlü tıbbi hastalıkta hastalığın şiddetine bağlı olarak depresyonun görülme sıklığı normal topluma göre yükselmektedir. Fiziksel hastalığın üç nedenle depresyonun ortaya çıkma riskini arttırdığı düşünülmektedir; birincisi ağrı ve ağrıya kişisel duyarlılık hem duygusal stres yaratabilmekte hem de uyku bozukluklarına neden olup depresyona yol açabilir. İkincisi kronik hastalık daha önce sağlıklı olan bireyde yeti yitimine ve yaşam kalitesinde bozulmalar neden olarak depresyon riskini arttırabilir(108). Üçüncüsü bazı hastalıklar çeşitli biyolojik yollarla (örneğin artrit) organizmanın stresle baş etmedeki allostatik dengesini bozarak, inflamatuvar değişikliklere (bradikinin, prostaglandinler, sitokinler aracılığıyla), santral sinir sisteminde bu inflamatuvar değişikliklere yol açarak) depresif süreci ortaya çıkarabilir (108, 109).

2. Depresyon fiziksel hastalığa neden olabilir: Depresyonun proinflamatuvar süreçleri hareket geçirerek, adrenokortikal aktiviteyi arttırarak, immün yanıtı değiştirerek ve otonomik aktiviteyi bozarak bazı hastalıklara yol açabileceği düşünülmektedir (108).

Fiziksel hastalık depresyon sıklığını yaklaşık 2-3 kat arttırır (110). Ayaktan ya da ya-tarak izlenen hasta grubunda bildirilen depresyon yaygınlığı %9-58 gibi çok geniş aralığa dağılmaktadır ve hastaların ancak yarıya yakınının tanınabildiği ileri sürülmektedir. Hastaların %25 kadarında depresyon tıbbi hastalık öncesi, %75 kadarında ise tıbbi hastalığa ve onun etkilerine reaksiyon biçiminde ortaya çıkmaktadır (111). Bu geniş aralık araştırmaların deseni, araştırılan fiziksel hastalık çeşitliliği ve depresyon tanısı koymada kullanılan araçların çeşitliliğinden kaynaklanabilir.

Kronik hastalıklarda oluşan semptomların hastalığa ya da depresif duyguduruma bağlı olup olmadığını ayırmak, hastalarda depresif dereceyi belirlemek zordur. Günümüze kadar bu durumun değerlendirmesi ile ilgili tam bir görüş birliği olmasa da, kronik hastalıklarda depresyon, anksiyete ve hayat standartlarının değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalar ile çeşitli değerlendirme skalaları oluşturulmuştur (112). (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Depresyon değerlendirme ölçütleri (112).

Beck Depresyon Envanteri-2(BDE-II)
Hastane Anksiyete Depresyon Envanteri
Kognitif Depresyon İndeksi
Hamilton Depresyon Envanteri (HAM-D)
KF-36 Sağlık taraması (KF-36)

Kronik romatolojik hastaların 2/3 ünde depresyon ve anksiyete başta olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklar da görülmektedir (113).

Depresyon ve inflamasyon

Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır (114). Bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıklara ruhsal stresin ve major depresyonun etkileri bir çok çalışmada araştırılmıştır (115, 116). Bu çalışmalardaki ortak görüş stres ve depresyonun bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki gösterdiği yönündedir (117-119).

Diğer yandan depresyon patofizyolojisine bağışıklık ileticileri (immun mediyatörler) katkıda bulunuyor görünmektedir (114). Merkezi (astrozit ve mikroglialar) ve periferik bağışıklık hücrelerinin tetiklenmesi, bu hücrelerden bazı ileticilerin salınımı ile sonuçlanır.

Bunların başlıcaları, interleokin (IL), interferon(IFN) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerdir. Stres ve inflamasyon (otoimmün hastalık, alerjik reaksiyon, iskemi sonrası beyin hasarı) sitokin üretimine neden olur (120, 121).

Depresif hastalarla yapılan araştırmalar bağışıklık sisteminin depresyondaki rolüne ilişkin yeni kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve bağışıklık hücrelerinin etkinliklerinin göstergesi olan akut faz reaktanlarının arttığı, bununla birlikte diğer bağışıklık sistemi işlevlerinde de değişiklikler olduğu bildirilmektedir (122, 123).

Depresyon üzerinde yapılan araştırmalar hücresel baskılanmanın depresyona eşlik ettiğini göstermektedir. Major depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı ve lenfosit mitojen yanıtında körelme bildirilmiştir (115).

Hücresel bağışıklıktaki baskılanmaya karşın, depresif hastalarda immün-inflamatuvar yanıt görülür. Otoimmün yanıt görülen endojen depresyonlu hastalarda yüksek oranda antinükleer faktörler gösterilmiştir. Bu hücrelerin ürettiği IgA, IgM, IgE

major depresyonlu hastalarda artmış olabilir. Diğer yandan hücrel bağışıklık depresyonda etkinleşmiş olabilir. Bu durum monosit fagositozu ve sayısının artmasını, toplam lökosit ve nötrofil sayısında artışı, etkinleşmiş T hücrelerinin (CD25 ve HLA-DR+) miktarında artışı, CD4+ hücrelerinde ve CD4/CD8 hücre oranlarında artışı içerir. Hücrel bağışıklığın etkinleşmesinin özgül belirleyicilerinden olan neopterin konsantrasyonu depresyon hastalarında kontrollere göre dikkat çekici oranda yüksektir (124). Bundan başka, mitojenin induklediği mononükleer hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokin yapımı (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi) ve sitokin reseptörleri (IL-RA, sIL-6R ve sIL-2R) depresif hastalarda yüksek orandadır. Ek olarak, pozitif akut faz proteinlerinde (haptoglobin, a-1-antitripsin, a-1-asitglikoprotein, CRP) artma ve negatif akut faz proteinlerinde (albumin ve transferrin) azalma da bu hastalarda dikkati çeken değişikliklerdendir (124). Bu değişiklikler, depresif bozuklukta bağışıklık sisteminin etkinleştiğini düşündürmektedir

Depresyon patofizyolojisinde bağışıklık sisteminin etkili olabileceğine ilişkin daha sağlam kanıtlar, IFN- γ gibi terapotik ajanların kanser ve viral enfeksiyon (hepatit gibi) tedavisinde kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır. IFN kullanımı “hastalık davranışı” ile ilişkilendirilmiştir (125). Bir çalışmada IFN kullanan 85 hastanın %37’sinde depresyon geliştiği saptanmıştır (126).

Sitokinlerin neden olduğu düşünülen depresyonla ilgili değişik mekanizmalar önerilmiştir. İlk olarak, sitokinler hem doğrudan CRP salınımını etkileyerek, hem de dolaylı olarak glukokortikoid reseptör direnci oluşturarak hipotalamo-hipofiz-adrenal aks (HHA) eksen etkinliğine neden olabilir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler çeşitli beyin bölgelerindeki monoamin norotransmitterleri değiştirirler. Örneğin akut faz yanıtı, akut faz proteinlerinin ve IL-6’nın artışı ile belirlidir ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olabilecek L-triptofan yapımına katkıda bulunur (127, 128). Sitokinler HHA eksene ya doğrudan etki ederek ya da eksenin geri bildirimini bozarak kortikotropin releasing hormon (CRH) üzerine etkilerini gösterirler (123, 128, 129). HHA eksen ve CRH hiperaktivitesi erken dönem davranışsal değişikliklerden sorumludur. İkincisi proinflamatuvar sitokinler beynin çeşitli bölümlerindeki nöronlardan norotransmitter salınımını artırır (127). Örneğin akut faz yanıtı, IL-6 ve akut faz reaktanları artışı ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olan L-triptofan düzeyi değişiklikleriyle belirlidir. Sitokinler, serotonin sentezinde öncül madde olan triptofanın metabolizması üzerine etkilidirler. Proinflamatuvar sitokinler indolamin 2,3-deoksijenaz (IDO) etkinliğini değiştirerek triptofan katabolizmasında rol oynar. IDO quinolinik asit sentezine bağlı

olarak kinurenin yolu üzerinden triptofan degradasyonunu sağlar. Bu fizyolojik ilişki Munn ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (130).

Maes ve arkadaşları 1995 yılında major depresyonlu hastalarda, IL-1 ve IL-6'nın in vivo yapımında ve plazma konsantrasyonlarında artış saptamışlardır. Aynı zamanda çözümlü IL-2, çözümlü IL-6 reseptörlerinde ve aynı zamanda akut faz proteinlerinde artış bildirmişlerdir (124, 131). Birçok araştırmacı haptoglobulin, CRP gibi akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde yükselme olduğunu saptamıştır (132). Bu bulgular sitokinlerin oluşturduğu, depresyona yanıt olarak ortaya çıkan ılımlı inflamasyonda lökosit, notrofil, kompleman ve CRP'nin rol aldığını düşündürmektedir (133).

Antidepresanlar tedavi öncesi yüksek olan serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve INF- γ) azaltarak normale döndürürler (134).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında, antidepresanların TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üzerine etkilerini araştıran yayınlar değerlendirilmiştir. Bu meta analize 22 çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalar trisiklik antidepresanlar (TSA), SSRI'lar, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve çoklu ilaç (8 çalışma) kullanımına göre sınıflandırılmıştır. Tedavi sonrası depresif belirtilerin azaldığı, TNF- α düzeylerinde değişik olmadığı, ancak IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. SSRI'ların IL-6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı, diğer antidepresanların sitokin düzeylerinde azalmaya yol açmadığı tespit edilmiştir (135).

Yukarıda da özetlendiği gibi, proinflamatuvar sitokinler özellikle nöroendokrin ve nörotransmitter mekanizmalarında yol açtıkları değişiklikler sonucunda depresif belirtilere neden olabilmektedir. Antidepresanlar depresyonun düzelmesine paralel olarak proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azalarak normalleşmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle SSRI'ların sitokinler üzerinde düzenleyici etkilerinin bulunduğu öne sürülmektedir.

2.2.2. Anksiyete

İç sıkıntısı, kaygı, bunaltı gibi sözcüklerle ifade edilen anksiyete, tüm insanlarda zaman zaman yaşanan olağan bir duygu olup, organizmanın biyolojik bir korunma sistemidir. Olası bir potansiyel tehlike algılandığında ortaya çıkarak, kişinin tehlikeli durumdan kendini sakınmasına, tehlikeye karşı gerekli önlemleri almasına, onlara karşı koymasına ya da uyum davranışı geliştirmesine ve böylelikle yaşamın sağlıklı biçimde sürdürülmesine olanak sağlar (136).

Anksiyete bozuklukları genel toplumda en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. ABD toplumunda, yaklaşık her dört erişkinden biri yaşamının bir döneminde en az bir kez anksiyete bozukluğu tanısı almıştır. Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerde de en sık görülen ruhsal bozukluklardır (137). Anksiyeteye yol açabilecek durumlar; ilişki sona ermesi, şiddetli tartışmalar, yakın birinin kaybı, işte zorlanma, iş kaybı, maddi sorunlar, korkutucu veya üzücü bir olay, uykusuzluk gibi psikolojik nedenler ya da fiziksel hastalıklar, aşırı alkol veya ilaç kullanımı gibi bedensel nedenler olabilir. Bu duygu, objektif bir tehlike, kişinin günlük yaşamını bozan subjektif bir beklenti hissi, dehşet, endişe ya da bir felaketin yaklaştığı şeklindeki duygularla kendini gösteriyorsa, kişinin günlük yaşamını, sosyal işlevselliğini olumsuz olarak etkilemeye başlamışsa, artık anormal, patolojik anksiyeteden söz edilir (136).

Anksiyete bozuklukları erkeklere oranla kadınlarda birkaç kat daha fazla görülmektedir (138).

Anksiyete kapsamına giren çeşitli klinik durumların birbirlerinden ayrılarak, farklı birer hastalık olarak sınıflandırmalarda yer alması, ancak 1980’de DSM-III ile gerçekleşebilmiştir (139).

Anksiyete çeşitli gruplara ayrılarak ele alınmaktadır. Bunlar;

- Panik bozukluğu
- Yaygın anksiyete bozukluğu
- Obsesif kompulsif bozukluklar
- Fobiler (özgül fobi, sosyal fobi)
- Akut stres bozukluğu
- Travma sonrası stres bozukluğu
- Genel tıbbi duruma ya da alkol ve diğer bağımlılık yapıcıların yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete bozukluğudur.

Anksiyete bozukluklarının temel belirtisi olan anksiyete, tıbbi durumların seyrinde sık olarak görülen bir belirtidir. Bu anksiyete, stres etmeni olarak işlev gören tıbbi hastalığa tepki olarak veya önceden var olan herhangi bir anksiyete bozukluğunun alevlenmesi şeklinde ya da tıbbi hastalığın yarattığı patofizyolojiye bağlı olarak gelişebilir (140).

2.2.3. Mizaç

Mizaç , karakter ve kişilik kavramları çoğu zaman yanlış olarak eş anlamda kullanılmakla birlikte farklı anlamlar taşımaktadır. Huy; kalıtımla geçen ve yaşam boyunca çok az oranda değişen yapısal özelliklerdir. Karakter ise; çevrenin ve yetiştirilmenin etkisi altında gelişmiş, öğrenilmiş tutumlardır, dolayısıyla zamanla değiştirilebilecek özellikleri içerir. Kişilik ise; genetik olarak gelen huyla, sonradan elde edilmiş karakterin birleşiminden oluşur (141). Mizaç, duygulardaki kalıtımsal yatkınlıklar ve duygulardan köken alan dürtülerin, otomatikleşmiş davranış özelliklerinin ve erken yaşamda gözlenebilen ve nispeten tüm hayat boyunca devam eden alışkanlıkların altında yatan öğrenme olarak tanımlanmaktadır. Modern görüşler; mizacın emosyonel, güdüsel ve uyumsal yönlerini de vurgulamaktadır (142).

Mizaç ve Psikopatoloji :

Ruhsal bozukluklar, özellikle duygudurum bozuklukları ile kişilik, karakter ve mizaç arasındaki ilişki uzun yıllardır ilgi çekmiştir.

Akiskal ve arkadaşlarına göre mizaç dışındaki diğer değişkenler, mizaç değişikliklerinin kişilerde ikiüçlü bozukluk veya majör depresyonun mu gelişeceğini yoksa sadece kişilik özelliği olarak mı kalacağını belirleyen unsurlardır (143).

Çalışmalar, mizaç ve kişilik özelliklerinin, psikiyatrik bozuklukların bir öncüsü olup, kalıtımsal olarak aktarıldıklarını desteklemektedir (144). Mizaç ile psikopatolojinin (özellikle duygulanım mizaçları ile duygudurum alt grupları arasındaki ilişki) ilişkisi olduğu genel modelini yani psikiyatride uzun yıllardır kabul edilen depresyona ve maniye ait özgül mizaç özellikleri olduğunu iddia eden varsayım 2004'de Akdeniz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir. Mani birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon da depresif mizaç ile bağlantılı bulunmuştur, depresif olgular arasında hipertimik mizaca sahip birey bulunmamıştır. Yine depresyon hastalarında endişeli mizaç sıklığı bipolar hastalardan daha sıktır (145). Depresyon hastalarında, depresif mizacın normal topluma ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (146). İkiüçlü duygudurum bozukluğunun hipertimik ve siklotimik mizaç, depresyonun ise depresif mizaçla ilişkili olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur (147). Akdeniz ve arkadaşları tarafından Türkiye'de Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego –

Autoquestionnaire (TEMPS-A) kullanılarak yapılan bir çalışmada; yineleyici tip depresyon, tek dönemli depresyon, ikiüçlü duygudurum bozukluğu olan hastalar ve normal kontrol grubu duygulanım mizacı görülme sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak yineleyici major depresyon grubunda anlamlı olarak depresif mizaç sıklığı ve puanlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, siklotimik mizacın ikiüçlü hasta gruplarında kontrollere göre daha sık gözlemlendiği ve siklotimik mizaç puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hipertimik mizacın ise sadece ikiüçlü duygudurum bozukluğu olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (145).

Affektif Mizaç Tipleri

Akiskal ve Mallya'ya göre 1987'de afektif mizacın özellikleri dört grup altında toplanmıştır (148, 149).

Siklotimik Mizaç

Erken başlangıç yaşı olan siklotimik mizaç nadiren manik ya da depresif durumun olmadığı sakinlik dönemleri sık, kısa döngüler görülebilir. Bir fazdan diğerine öznel ve davranışsal görünümler arasında ani geçişlerin olduğu iki dönemli anlar içerir.

Hastalar; bitkin, halsiz / canlı, öforik, kötümserlik / iyimserlik, zihinsel konfüzyon / keskinleşmiş ve yaratıcı düşünce, düşük kendine güven / aşırı kendine güven arasında değişen benlik saygısı gösterirler. Davranışsal olarak hastalar; azalmış sözel dışavurum / çok konuşma, aşırı uykulu / aşırı uyanık, nedensiz sulu gözlülük / aşırı şakacılık, içe dönük kendini soyutlama / sınırsız insan arama arasında gidip gelirler.

Hipertimik Mizaç

Hastalar canlı, planlarla dolu, tedbirsiz, durmak bilmeyen dürtüsellik, aşırı konuşkan, sıcakkanlı, dışa dönük, insan düşkün, olaylara fazlasıyla müdahil olma, irritabl, neşeli, aşırı iyimser ya da coşkulu, naif, kendine güvenen, gösterişlidirler.

İrritabl Mizaç

Hastalar olumsuz düşünme eğilimi, aşırı eleştirisel ve yakınmacı, aksi, irritabl, kolay sinirlenen, ötimik, kötü şakalar yapan, göze batan sıkıntı verici tiplerdir.

Depresif Mizaç

Derin derin düşünme, anhedoni ve psikomotor enerji azlığına bağlı meyil, ümitsiz, kötümser, neşesiz, eğlenmeyen, sessiz, pasif, kararsız, şüpheli, aşırı eleştiren ve şikayet eden, kendini eleştiren, cezalandıran küçülten kişilerdir.

Bir kişide bir veya birden fazla baskın mizaç tipi saptanabilir. Buna karşılık bir kişide baskın mizaç olmayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 23.16.2014 gün ve 2014/09-03 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Hasta seçimi:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Romatoloji polikliniğinde takip edilen 73 AAA tanılı hasta ve 30 hiçbir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler çalışmaya alındı.

Bireylerin çalışmaya alınmasında;

-Hasta grubunda 17-65 yaşları arasında olup Ailevi Akdeniz Ateşi haricinde başka bir kronik hastalığı ve psikiyatrik hastalığı olmamasına, kontrol grubunda ise hiçbir sistemik kronik hastalığının olmaması

-Hasta bilgilendirme ve gönüllü olur formunu okuyup kendi rızası ile kabul etmiş olmasına dikkat edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, AAA hastalık süresi gibi sosyodemografik özellikleri ve tedavi süresi, ortalama tedavi dozu, tedaviyi düzenli kullanıp kullanmama, AAA atak tipi gibi diğer bilgileri kaydedildi.

3.2. Dışlama Kriterleri

Çalışma grubunda olan AAA hastaları için başka bir kronik hastalığı veya psikiyatrik hastalığı olmak

3.3. Psikolojik Durum İncelemesi

Poliklinik vizitine gelen hastalara ve sağlıklı kontrol gruplarına, depresyon ve anksiyete yönünden riski belirleme ve mizaç tipini ortaya koyma amaçlı 14 soruluk hastane anksiyete ve depresyon (HAD) ölçeği ve TEMPS-A mizaç ölçeği verilerek doldurmaları istendi.

TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire),

Baskın duygulanım mizacını ve duygulanım mizaç alt tiplerinin puan ortalamalarını değerlendirmek için kullanıldı. Akiskal ve ark. tarafından 1997’de düzenlenen Memphis, Pisa, Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi’nin orijinali erkekler için 109, kadınlar için 110 maddedir. Ölçeğin Türkçeye uyarlanmış şekli 99 maddeden oluşur. (Vahip ve ark 2005)

Bu ölçeğin doldurulması 15-45 dakikalık bir zaman gerektirmektedir. Kişinin tüm yaşamını göz önüne alarak “doğru” ve “yanlış” şeklinde doldurması gereken öz bildirim (self-report), likert tipi bir ölçektir ve depresif, siklotimik, hipertimik, irritabl (sınırlı), anksiyöz (endişeli) mizaçları belirleyen 5 alt boyuttan oluşmaktadır.

Ankette baskın depresif (18 madde), siklotimik (19 madde), hipertimik (20 madde), irritabl (18 madde) ve anksiyöz (24 madde) mizacı değerlendirmek için kesim noktaları sırasıyla 13, 18, 20, 13 ve 18 puandır. Türkçe çevirinin test- tekrar test güvenilirliği 0.73 ile 0.91 ve Cronbach alpha katsayıları 0.77 ile 0.85 arasındadır. 1-18. maddeler depresif mizacı tanımlamaktadır. 18 madde içe dönüklük, düşük özgüven, pesimistik kognisyon, kırılabilirlik ve özgecilik şeklinde 5 faktörden oluşur. 19-37. maddeler siklotimik mizacı tanımlamaktadır. 19 madde psikomotor aktivitede değişkenlik, kendilik algısında değişkenlik, bir noktaya odaklanamama ve duygudurumda değişkenlik şeklinde 4 faktörden oluşur. 38-57. Maddeler hipertimik mizacı tanımlamaktadır. 20 madde dışa dönüklük, yüksek özgüven, narsistik özellikler, risk alma ve yenilik arayışı şeklinde 5 faktörden oluşur. 58-75. maddeler irritabl mizacı tanımlamaktadır. 18 madde gerginlik - huzursuzluk, agresyon - hostilite, alaycılık, impulsivite ve eleştirel kognisyon şeklinde 5 faktörden oluşur. 76-99. maddeler anksiyöz mizacı tanımlamaktadır. 24 madde anksiyete, gevşeyememe, korku ve sıkıntıya somatik yanıtlar, pesimistik kognisyon ve ruminasyon ile heyecanlandığında somatik yanıtlar şeklinde 5 faktörden oluşur. Depresif mizaç: 13 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Siklotimik mizaç: 18 ve

daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Hipertimik mizaç: 20 maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. İrritabl mizaç: 13 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Anksiyöz mizaç: 18 ve daha fazla sayıda maddenin doğru olarak işaretlenmesine karşılık gelmektedir. Bir bireyde bir ve birden fazla sayıda baskın mizaç belirlenebilir. Buna karşılık bir bireyde herhangi bir baskın mizaç saptanmayabilir (150).

Hastalara doldurulması istenen form örneği Ek-1’de verilmiştir.

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD):

Bireylerde anksiyete ve depresyon yönünden riski belirleyen, düzeyini ve şiddet değişimini ölçen bir envanterdir. Ölçekte, toplam 14 soru bulunmaktadır. Bunların yedisi anksiyeteyi (tek sayılar), diğer yedisi depresyonu (çift sayılar) ölçmektedir. Hastalardan, formu doldururken kendi durumlarına en çok uyan maddeyi işaretlemeleri istenmiştir.

Puanlamada, her maddenin puanlaması değişik biçimdedir. 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11 ve 13. maddeler, giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. 2, 4, 7, 9, 12, 14. maddeler ise, 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. maddeler toplanırken depresyon alt ölçeği için, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. maddelerin puanları toplanır. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır.

HAD ölçeği, Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş ve 1983 yılında yayınlanmıştır (151). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılarak 1997 yılında rapor edilmiştir. Türkçe formunun kesme noktaları, anksiyete alt ölçeği için 10 ve depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır (152).

Hastalara doldurulması istenen form örneği Ek-2’de verilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 16.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası anlamlılıklar nitel veriler için Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 73 AAA hastası (hasta grubu; 51 kadın, 22 erkek) ve 30 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu; 21 kadın,9 erkek) dahil edildi. Hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 32.3 ± 10.3 (dağılımı 17-67 yıl) ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması $32.7\pm 4,0$ (dağılımı 27-40 yıl) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının demografik verileri

		AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Yaş (yıl)		32.3±10.3	32.7±4.0	p>0,05
Cinsiyet	Erkek	22 (% 30,1)	9 (% 30)	p>0,05
	Kadın	51 (% 69,9)	21 (% 70)	
AAA hast. süresi (yıl)		7.3±7.5	–	–

Hasta grubunun özellikleri incelendiğinde, 72 hastanın kolşisin, 1 hastanın anakinra kullanmakta olduğu izlenmektedir. 59 hastanın tedaviyi düzenli kullanmakta olduğu 14 hastanın ise düzensiz tedavi kullanmakta olduğu saptandı.

Hasta grubunda 28 hastada AAA gen mutasyonu pozitif, 13 hastada negatif saptandı. 32 hastada gen mutasyonu bakılmamıştı.

Hastaların klinik özellikleri tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Çalışma grubu hastalarının klinik verileri

Tedavi	Kolşisin	72 (% 98,6)
	Anakinra	1 (% 1,4)
Tedavi süresi (yıl)		7,28±7,41
Ortalama kolşisin dozu		1,4±0,26
Kolşisin kullanımı	Düzenli	59 (% 80,8)
	Düzensiz	14 (% 19,2)
Gen mutasyonu	Var	28 (% 38,4)
	Yok	13 (% 17,8)
	Bilinmiyor	32 (% 43,8)
Atak tipi	Artrit	2 (% 2,8)
	Karın ağrısı	65 (% 89)
	Erizipel benzeri eritem	0 (% 0)
	Plörit	6 (% 8,2)
	Perikardit	0 (% 0)

Hasta ve kontrol grupları arasında hastane anksiyete depresyon envanteri skorlarının karşılaştırmalı sonuçları

Hasta ile kontrol grupları karşılaştırıldığında, HAD ölçeğinde kesme puanına göre anksiyete tanısı alan olgu sayısı hasta grubunda 33 (% 45,2), kontrol grubunda 5 (% 16,6) saptandı. HAD ölçeğinde kesme puanına göre depresyon tanısı alan olgu sayısı hasta grubunda 23 (% 31,5), kontrol grubunda 2 (% 6,6) saptandı. Hem anksiyete hem de depresyon varlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı. (sırası ile p değerleri p=0,02 ve p=0,002) (tablo 4.3)

Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubunun anksiyete ve depresyon varlığı açısından karşılaştırmalı sonuçları

	AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Anksiyete	33 (% 45,2)	5 (% 16,6)	0,02
Depresyon	23 (%31,5)	2 (%6,6)	0,002

Hasta ve kontrol gruplarının TEMPS-A mizaç ölçeğine göre mizaç özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastalar TEMPS-A mizaç ölçeğiyle değerlendirildiğinde 15 hastada (% 20,5) depresif mizaç, 1 hastada (% 1,3) siklotimik mizaç, 3 hastada (% 4,1) irritabl mizaç, 15 hastada (% 20,5) anksiyöz mizaç saptandı. Hiçbir hastada hipertimik mizaç

saptanmadı. 10 hastada ise birden fazla baskın mizaç bulundu. Bunların 8'inde anksiyöz mizaç ve depresif mizaç bulunurken 2'sinde anksiyöz mizaç, depresif mizaç ve irritable mizaç saptandı.

Kontrol grubunda ise; 1 hastada (% 3,3) depresif mizaç, 1 hastada (% 3,3) irritable mizaç, 2 hastada (% 6,6) anksiyöz mizaç saptandı.

Hasta ile kontrol grupları karşılaştırıldığında TEMPS-A mizaç ölçeğine göre depresif mizaç tanısı alan hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,02). Siklotimik mizaç, irritable mizaç, hipertimik mizaç ve anksiyöz mizaç olduğu belirlenen hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının TEMPS-A mizaç ölçeğine göre mizaç özelliklerinin karşılaştırmalı sonuçları

		AAA hastaları n 73	Kontrol grubu n 30	P
Depresif mizaç	var	15	1	0,02
	yok	58	29	
Siklotimik mizaç	var	1	0	>0.05
	yok	72	30	
İrritable mizaç	var	3	1	>0.05
	yok	70	29	
Hiperitmik mizaç	var	0	0	-
	yok	73	30	
Anksiyöz mizaç	var	15	2	>0.05
	yok	58	28	

5. TARTIŞMA

Kronik hastalığı olan bireylerde genel iyilik halinin bozulması tedaviye uyumu zorlaştırır ve psikolojik problemlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Koroner arter hastalığı, kanser ve nörolojik hastalıklar gibi kronik hastalıklarda komorbidite olarak depresyon rapor edilmiştir (153). Benzer olarak kronik hastalığı olan bireylerde anksiyete yaygın olarak görülmektedir (154). Anksiyete ve depresyon romatolojik hastalıklarda da sık görülür. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ankilozan spondilit gibi kronik romatolojik hastalıklarda anksiyete ve depresyon sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (155-157).

AAA nadiren de olsa fiziksel aktivitede azalmaya yol açabilir. Fiziksel aktivitede kısıtlanma hastalarda psikolojik problemlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Ayrıca genç yaşta kronik bir hastalığa sahip olma ve yaşam boyu medikal tedavi altında olma gibi birtakım ek faktörler de AAA hastalarında duygudurum bozukluklarına yol açabilir.

Bunlara ilaveten birçok çalışmada inflamasyonun anksiyete ve depresyon patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Depresif hastalarda IL-2, IL-6, IL-12, IL-18 gibi sitokin düzeyleri ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur (158-162). Benzer olarak IL-1, IL-6 ve TNF α 'nın anksiyete ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (163, 164). Bir çalışmada da anti-TNF α tedavisi alan romatoid artritli hastalarda anksiyete ve depresyon sıklığının azaldığı gösterilmiştir (165).

SSRI türevi antidepresanlarla yapılan çalışmalarda antidepresanların IL-1, IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltıp IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri artırdığı bulunmuştur (166). SSRI türevi antidepresanların bu immunregulatuvar etkilerinin anlaşılmasıyla AAA tedavisinde de faydalı olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Özçakar ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka raporunda 1 AAA hastasının bir yıllık süre içerisinde kolşisin kullanmamasına rağmen sadece SSRI kullanımı ile hiç atak geçirmediği rapor edilmiştir (98).

Onat ve arkadaşları kolşisin tedavisine yanıt veren ve dirençli olan AAA hastaları ve kontrol grubunda plazma ve trombositlerdeki serotonin düzeyini çalışmışlar, sonuçta hem plazma hem de trombosit serotonin düzeylerinin tedaviye yanıt

veren ve tedaviye dirençli AAA hastalarının ataklı ve ataksız dönemlerinde farklı patern sergilediğini göstermişlerdir (100). Böylece AAA'nın patogenezinde serotoninin rolü olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Onat ve arkadaşları başka bir çalışmada 11 kolşisin yanıtızsız AAA hastasında SSRI tedavisinin atak sıklığını ve akut faz yanıtını etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Kolşisine SSRI tedavisi eklenmesi öncesi ve sonrası dönemdeki atak sayıları, ESR, CRP, fibrinojen, wbc düzeyleri belirlenmiş ve SSRI tedavisi eklendikten sonra atak sıklığında anlamlı oranda azalma ($p < 0,001$) ve akut faz reaktanlarında anlamlı oranda düşüş ($p < 0,001$) saptanmıştır (99).

Bu bilgiler ışığında düzenli kolşisin kullanımına rağmen sık atak geçiren AAA olgularında tedaviye SSRI eklenmesi faydalı gözükmektedir.

AAA tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterize bir hastalık olmasına rağmen atak dışı dönemlerde de devam eden subklinik inflamasyonun varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu da atak dışı dönemde de yüksek bulunan IL-2, IL-6, IL-12, IL-17 ve IL-18 düzeyleri ile belirlenmiştir (70, 167-169).

Böylece gerek atak dönemlerindeki inflamasyon gerekse atak dışı dönemlerde devam eden subklinik inflamasyonun AAA hastalarında anksiyete ve depresyon gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir. Ayrıca SSRI ile AAA atak sıklığının azaltılabilmesi, plazma ve trombosit serotonin düzeylerinin kolşisin tedavisine yanıt veren ve dirençli olan AAA hastalarında ataklı ve ataksız dönemlerde farklı paternler göstermesi AAA ile anksiyete ve depresyon arasında patogenetik bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Biz bu çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve mizaç özelliklerini inceledik. Çalışmaya 73 AAA hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile mizaç özellikleri ise TEMPS-A ölçeği ile değerlendirildi. Çalışmamız sonucunda önemli verilere ulaştık. HAD ölçeği kesme puanına göre AAA hastalarında hem anksiyete hem de depresyon görülme oranını kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz veriler AAA hastalarında depresyon ve anksiyete ile ilgili literatürde daha önce yayınlanmış çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu.

Değer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 90 AAA hastası ve 67 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi incelenmiştir. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile değerlendirilmiştir. AAA hastalarında depresyon ve anksiyete görülme oranı kontrol grubuna kıyasla daha fazla

saptanmıştır. Depresyon AAA hastalarında %33, kontrol grubunda %12 oranında bulunmuştur($p<0,01$). Anksiyete AAA hastalarında %53, kontrol grubunda %16 oranında bulunmuştur($p<0,001$) (170). AAA hastalarında hem anksiyete hem depresyon sıklığının sağlıklı kişilere göre artmış olduğunu belirten bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Makay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise pediatrik yaş grubundaki AAA hastalarında anksiyete ve depresyon incelenmiştir. 43 AAA hastası ve 53 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Depresyon, The Children's Depression Inventory (CDI) ölçeğiyle ve anksiyete, Screen for Child Anxiety-related Emotional Disorders (SCARED) ölçeğiyle değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubu pubertenin anksiyete ve depresyon üzerindeki etkilerini açıklamak amacıyla 2 yaş grubuna ayrılmıştır.(7-12 yaş ve 13-18 yaş). Her 2 yaş grubunda da kontrol grubuna kıyasla depresyon skoru anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).2 yaş grubunda da hasta ve kontrol grupları arasında anksiyete skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,78$). Çocuk yaş grubu ve adolesan yaş grubu arasında da anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır(171).

Giese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Almanya ve Türkiye'de yaşayan AAA hastalarında anksiyete ve depresyon incelenmiştir. Çalışmaya Türkiye'de yaşayan 40 AAA hastası, Almanya'da yaşayan 40 AAA hastası ve Almanya'da yaşayan 40 kontrol grubu alınmıştır. Her 2 gruptaki hastalar ve kontrol grubu Türklerden oluşmaktadır. Anksiyete ve depresyon HAD ölçeği ile değerlendirilmiştir. Almanya'da yaşayan AAA hastalarında anksiyete %52,5 hastada , kontrol grubunda %22,5 kişide saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,011$). Almanya'da yaşayan AAA hastaları ve kontrol grubu arasında depresyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Almanya'da ve Türkiye' de yaşayan AAA hastaları arasında anksiyete ve depresyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (172).

Öte yandan anksiyete ve depresyon aynı zamanda mizaç özelliklerinin alt gurubunda da yer alır (173). Baskın mizacın hastalarda duygudurum bozuklukları gelişiminde sorumlu faktörlerin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülür. Mizaç ile psikopatolojinin ilişkisi olduğunu ,depresyona ve maniye ait özgül mizaç özellikleri olduğunu iddia eden varsayım 2004'de Akdeniz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir. Mani birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon da depresif mizaç ile bağlantılı bulunmuştur (145). Depresyon hastalarında, depresif mizacın normal topluma ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (146).

Son zamanlarda kronik,otoinflamatuar ve otoimmun hastalıklar ile mizaç arasındaki ilişki araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır.

Biz bu çalışmamızda otoinflamatuar bir hastalık olan AAA tanılı kişilerde anksiyete ve depresyonun yanısıra mizaç özelliklerini de inceledik. Mizaç özelliklerini TEMPS-A ölçeği ile değerlendirdik. Çalışmamıza alınan AAA hastalarında baskın mizaç olarak en sık depresif (% 20,5) ve anksiyöz (% 20,5) mizaç saptandı. Çalışmamızda AAA hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında ise sadece depresif mizaç görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,02).

AAA hastalarında mizaç özellikleri ile ilgili daha önce literatürde yayınlanmış bir çalışma yoktur.

Vahip ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ,TEMPS-A ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerliliğini değerlendirmişlerdir.658 sağlıklı Türk ile yapılan çalışmaya göre en sık görülen baskın mizaç tiplerinin anksiyöz (%3.7), irritabl (%3.7) ve depresif mizaç (% 3.1) olduğu gösterilmiştir (150). Bizim çalışmamızda da bu geniş katılımlı çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak sağlıklı kontrol grubunda en sık görülen baskın mizaç tipleri anksiyöz mizaç (% 6,6),irritabl mizaç (% 3,3) ve depresif mizaç (% 3,3) olarak bulunmuştur.

Rezvani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada romatoid artritli (RA) hastaların mizaç özelliklerini ve mizaç özelliklerinin hastaların fonksiyonel durumunu etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. Çalışmaya 88 romatoid artritli hasta alınmış ve hastaların baskın mizaç türünü belirlemek için TEMPS-A mizaç ölçeği kullanılmıştır. Fonksiyonel yeterlilik ise Health Assessment Questoinaire (HAQ) ölçeği ile değerlendirilmiştir. RA hastalarında en sık görülen baskın mizaç depresif mizaç (%59.1) olarak belirlenmiştir. 2. sıklıkta ise irritabl mizaç (%19.3) bulunmuştur. Baskın mizacın RA hastalarında fonksiyonel yeterlilik üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır(174).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubuyla kıyaslandığında AAA hastalarında daha sık görülen baskın mizaç türü depresif mizaç olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda AAA hastalarında en yaygın baskın mizaç tipinin anksiyöz ve depresif mizaç olarak saptanması çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer önemli bir sonuç ile uyumluydu. Çünkü çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete ve depresyon görülme oranı sağlıklı gruba göre daha sık bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre AAA hastalarında sağlıklı kişilere göre daha fazla anksiyete ve depresyon görülmesi ve

baskın mizaç olarak en sık anksiyöz ve depresif mizaç saptanması ,mizaç özelliklerinin psikiyatrik bozuklukların bir öncüsü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda bazı eksiklikler de mevcuttur. Baskın mizaç özellikleri ile depresyon ve/veya anksiyete arasındaki ilişkiyi araştırmadık. Mizaç özelliklerinin AAA hastalarında tedavi başarısı üzerine etkilerini incelemedik. Ayrıca çalışmamıza alınan hasta sayısının nispeten az olması nedeniyle AAA hastalarında anksiyete, depresyon ve mizaç özelliklerinin değerlendirileceği daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır

Sonuç olarak çalışmamızda AAA hastalarında anksiyete ve depresyon görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Bununla uyumlu olarak AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipi depresif ve anksiyöz mizaç olarak belirlenip ; sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında ise depresif mizaç sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle AAA hastalarında tedavi sürecinde hastaların eşlik eden psikiyatrik şikayetleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar psikiyatrik bulgularıyla birlikte ele alınmalı ve gerek farmakoterapi gerekse psikoterapik yaklaşımlarla tedavi edilmelilerdir. Ayrıca hastaların mizaç özelliklerinin bilinmesinin AAA hastalarında tedavi stratejileri belirlenirken faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın AAA hastalarında tedavi sürecinde mizaç özelliklerinin rolünü açıklamak üzere yapılacak sonraki çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. AAA hastalarında anksiyete görülme sıklığı sağlıklı kontrollere göre artmış bulundu.
2. AAA hastalarında depresyon görülme sıklığı sağlıklı kontrollere göre artmış bulundu.
3. AAA hastalarında en sık görülen baskın mizaç tipi depresif ve anksiyöz mizaç olarak belirlendi.
4. AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında depresif mizaç sıklığının artmış olduğu gösterildi.
5. AAA hastalarının tedavi sürecinde psikiyatrik şikayetleri göz ardı edilmemelidir.
6. AAA'da tedavi sürecinde mizaç özelliklerinin rolünü açıklamak üzere yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*, 1967. **43**(2): p. 227-253.
2. Booth DR, Bennetts B, Christodoulou J, Steward G. FMF in Australia-an underdiagnosed disease. (abstract) *Clin Exp Rheumatol* 20 (Suppl 26):S-90, 2002.
3. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*, 1998. **77**(4): p. 268-297.
4. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*, 1998. **351**(9103): p. 659-664.
5. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England Journal of Medicine*, 1992. **326**(23): p. 1509-1513.
6. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital practice* (1995), 1998. **33**(4): p. 131-4, 139-40, 143-6 passim.
7. Masters SL, Lobito AA; Chae J, Kastner DL. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2006. **6**(6): p. 428-433.
8. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever-a review and update. *Minerva medica*, 2001. **92**(6): p. 421-430.
9. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996. Elsevier.
10. Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis*, 1975. **1**(1): p. 195-209.
11. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.

12. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*, 1997. **156**(8): p. 619-623.
13. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, Al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int*, 1992. **41**(2): p. 414-419.
14. Tekin M, Yalcinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H, Ozkaya N, et al. Familial Mediterranean fever--renal involvement by diseases other than amyloid. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1999. **14**(2): p. 475-479.
15. Timaztepe B, Gucer S, Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa: experience of five paediatric cases. A causal relationship or coincidence? *European journal of pediatrics*, 1997. **156**(6): p. 505-506.
16. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American journal of medical genetics*, 1998. **75**(2): p. 216-219.
17. Livneh A, P Langevitz, D Zemer, N Zaks, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.
18. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*, 1972. **287**(25): p. 1302-1302.
19. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*, 1972. **5**: p. 44-49.
20. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Current rheumatology reports*, 2002. **4**(3): p. 252-256.
21. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1986. **314**(16): p. 1001-1005.
22. Vandecandelaere A, Martin S, Engelborghs Y. Response of microtubules to the addition of colchicine and tubulin-colchicine: evaluation of models for the interaction of drugs with microtubules. *Biochem. J*, 1997. **323**(189): p. 189-196.
23. Cronstein B, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on

- endothelial cells and neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 1995. **96**(2): p. 994.
24. Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, Rachmilewitz D, Eliakim M. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Digestive diseases and sciences*, 1982. **27**(8): p. 723-727.
 25. Ben-Chetrit E ,Levy M. Colchicine: 1998 update. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
 26. Janeway TC , Mosenthal H. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting: with a study of the nitrogen metabolism. *Archives of Internal Medicine*, 1908. **2**(3): p. 214-225.
 27. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine*, 1945. **23**(1): p. 1-21.
 28. Reimann HA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Journal of the American Medical Association*, 1948. **136**(4): p. 239-244.
 29. Tunca M. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 4-8.
 30. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*, 1958. **102**(1): p. 50-71.
 31. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*, 1946(12).
 32. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 2003. **18**(9): p. 853-859.
 33. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. **26**(6): p. 489-496.
 34. Daniels M, Shohat T. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*, 1995. **55**(3): p. 311-314.
 35. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E ,et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*, 1998. **25**(12): p. 2445-2449.

36. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S31-S33.
37. Gershoni-Baruch R, Shinawi M , Leah K , Badarnah K , Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *European journal of human genetics: EJHG*, 2001. **9**(8): p. 634-637.
38. Yilmaz E,Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics*, 2001. **9**(7): p. 553-555.
39. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 2005. **84**(1): p. 1-11.
40. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology*, 2005. **17**(5): p. 586-599.
41. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends in immunology*, 2004. **25**(9): p. 457-460.
42. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infivers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Human mutation*, 2004. **24**(3): p. 194-198.
43. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *European Journal of Human Genetics*, 2007. **15**(9): p. 911-916.
44. Familial Autoinflammatory syndrome. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition, 2005 Saunders, Chapter 112,1782.
45. Haris ED, B.R., Firestein GS, et al., Ailesel Otoinflamatuvar Sendromlar. Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş kitabevi Yedinci baskı 2006;112:1773-88.
46. Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 9-11.
47. Kastner D, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritic syndromes. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, 2005. **1**: p. 1279-306.
48. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*, 2004. **43**(4): p. 410-415.

49. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. **60**(2): p. 146-149.
50. Yalçinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial Mediterranean fever—amyloidosis and the Val726Ala mutation. *New England Journal of Medicine*, 1998. **338**(14): p. 993-994.
51. Peru H, Elmacı AM, Yorulmaz A, Altun B, Kara F. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma. *Genel Tıp Dergisi*, 2008. **18**(1).
52. Armenian H. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. An analysis of 150 cases from Lebanon. *Tropical and geographical medicine*, 1982. **34**(2): p. 183-187.
53. Tosun E, Topaloğlu S, Akkalyoncu B, Yanik O. Sadece Göğüs Ağrısı ile Karakterize Ailevi Akdeniz Ateşi Olgusu.
54. Yalcinkaya F, Tekin M, Tümer N, Ozkaya N. Protracted arthritis of familial Mediterranean fever (an unusual complication). *Rheumatology*, 1997. **36**(11): p. 1228-1230.
55. Usluer H, Bircan Z. Protracted familial mediterranean fever arthritis presenting as septic arthritis. *Rheumatology international*, 2007. **27**(11): p. 1083-1085.
56. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. *Annals of the rheumatic diseases*, 1988. **47**(1): p. 80-83.
57. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1997. **24**(2): p. 323-327.
58. Düzova A, Seza Ö. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. **2**(8): p. 12-20.
59. Pras M. Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid*, 2000. **7**(4): p. 289-293.
60. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al., A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatology international*, 2005. **25**(6): p. 442-446.

61. Kavukcu S, Türkmen M, Eroğlu Y, Canda T, Yörükoğlu K, Iğci E, et al. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*, 1997. **11**(2): p. 210-212.
62. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familiar Mediterranean fever. *Kidney international*, 1993. **44**: p. 834-834.
63. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1987. **6**(4): p. 395-397.
64. Grateau G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Current opinion in rheumatology*, 2000. **12**(1): p. 61-64.
65. Ehrenfeld M, Levy M, Eliakim M, Brzezinska A. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1987. **94**(12): p. 1186-1191.
66. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine Treatment in Conception and Pregnancy: Two Hundred Thirty-one Pregnancies in Patients With Familial Mediterranean Fever. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1992. **28**(3-4): p. 245-246.
67. Ehrenfeld E , Polishuk W. Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). *Israel journal of medical sciences*, 1970. **6**(1): p. 9.
68. Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Ozdiler E, Dinçel C. Urological evaluation of Behcet patients and the effect of colchicine on fertility. *European urology*, 1994. **27**(1): p. 39-42.
69. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*, 2001. **358**(9275): p. 24-29.
70. Haznedaroglu S, Öztürk MA , Sancak B , Goker B , Onat AM , Bukan N, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **23**(4): p. S.
71. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 1997. **16**(6): p. 721-724.

72. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2000. **14**(3): p. 477-498.
73. Simon A, Van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever—a not so unusual cause of abdominal pain. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2005. **19**(2): p. 199-213.
74. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sumer H, et al., Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Molecular biology reports*, 2011. **38**(5): p. 3195-3200.
75. Livneh A, Zemer D . Criteria for the diagnosis of Familial mediterranean Fever. *Arthritis-Rheumatism* 1997; 40: 1879-85.
76. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1996. **36**(10): p. 874-883.
77. Sabouraud A, Rochdi M, Urtizbera M, Christen MO, Achtert G, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 1992. **30**: p. 35-39.
78. Chappay O, Niel E, Dervichian M, Wautier JL, Scherrmann JM, Cattan D. Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *British journal of clinical pharmacology*, 1994. **38**(1): p. 87-89.
79. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*, 1974. **291**(18): p. 932-934.
80. Özdoğan H. Treatment and prognosis in familial mediterranean fever. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Immunology-Rheumatology*, 2006. **2**(8): p. 51.
81. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991. Elsevier.
82. Stapczynski, JS, Rothstein RC, Gaye WA, Niemann JT. Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature. *Annals of emergency medicine*, 1981. **10**(7): p. 364-369.

83. Anderson-Haag T, Patel B. Dialysis Clinic: Safety of Colchicine in Dialysis Patients. in Seminars in dialysis. 2003. Wiley Online Library.
84. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The Effects of Long-term Colchicine Therapy on Male Fertility in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Andrologia*, 1986. **18**(4): p. 420-426.
85. Merlin H. Azoospermia caused by colchicine--a case report. *Fertility and sterility*, 1972. **23**(3): p. 180.
86. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. in Seminars in arthritis and rheumatism. 2004. Elsevier.
87. Erken E, Ozer TH, Bozkurt B, et al. Efficacy of methylprednisolon infusion in the treatment of acute FMF attacks. IV. International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases Nov 6–10 2005; 24.
88. Tunca M, Tankurt E, Akpinar HA, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Rheumatology*, 1997. **36**(9): p. 1005-1008.
89. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S41-S44.
90. Tunca M, Akar S, Soytürk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology*, 2004. **22**: p. S37-S40.
91. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(12): p. 2620-2623.
92. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. **24**(5 Suppl 42): p. S99-103.

93. Ozgocmen S, Özçakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clinical rheumatology*, 2006. **25**(1): p. 83-87.
94. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2004. **10**(3): p. 134-137.
95. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European journal of pediatrics*, 2008. **167**(6): p. 695-696.
96. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Annals of internal medicine*, 2007. **146**(11): p. 825-826.
97. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *The Johns Hopkins Medical Journal*, 1982. **150**(1): p. 22-26.
98. Özçakar L, Onat AM, Kaymak SU, Üreten K, Akinci A. Selective serotonin reuptake inhibitors in familial Mediterranean fever: are we treating depression or inflammation? *Rheumatology international*, 2005. **25**(4): p. 319-320.
99. Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial Mediterranean fever. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2007. **211**(1): p. 9-14.
100. Onat A, Ozçakar L, Oztürk MA, Uçar G, Ureten K, Dagli N, et al. Plasma and platelet serotonin levels in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*, 2006. **25**(4 Suppl 45): p. S16-20.
101. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease—implications for future research. *Jama*, 2001. **285**(5): p. 535-539.
102. Uluşahin A. Depresyona genel yaklaşım. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2003; 10:79-88.
103. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, 2005. **8**.
104. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.

105. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *Journal of psychosomatic research*, 2002. **53**(4): p. 849-857.
106. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *Journal of affective disorders*, 2001. **63**(1): p. 35-41.
107. Smit F, Beekman A, Cuijpers P, Graaf R, Vollebergh W. Selecting key variables for depression prevention: results from a population-based prospective epidemiological study. *Journal of affective disorders*, 2004. **81**(3): p. 241-249.
108. Goldberg D. The detection and treatment of depression in the physically ill. *World Psychiatry*, 2010. **9**(1): p. 16-20.
109. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pro-algesic versus analgesic actions of immune cells. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2003. **16**(5): p. 527-533.
110. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General hospital psychiatry*, 2007. **29**(5): p. 409-416.
111. Oğuzhanoğlu NK. Tıbbi durumlar ve depresyon. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*, 2001. **1**(3): p. 116-125.
112. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nature clinical practice Nephrology*, 2006. **2**(12): p. 678-687.
113. Waheed A, Hameed K, Khan AM, Syed JA, Mirza AI. The burden of anxiety and depression among patients with chronic rheumatologic disorders at a tertiary care hospital clinic in Karachi, Pakistan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2006. **56**(5): p. 243-247.
114. Hansen-Grant S, Pariante CM, Kalin NH, Miller AH. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. *Textbook of psychopharmacology*. 2nd edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 1998: p. 171-5.
115. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian journal of immunology*, 1995. **41**(6): p. 534-538.

116. Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and health and illness: findings in search of meaning. *Archives of General Psychiatry*, 1991. **48**(2): p. 171-177.
117. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH, Malarkey W, Kennedy S, Hughes J. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosomatic Medicine*, 1992. **54**(1): p. 22-29.
118. Lanquillon S, Krieg JC, Shach A, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2000. **22**(4): p. 370-379.
119. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1996. **94**(3): p. 198-204.
120. LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ. The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiology & behavior*, 1990. **47**(5): p. 957-961.
121. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 1993. **133**(6): p. 2523-2530.
122. Maes MA. Review on the Acute Phase Response in Major Depression. *Reviews in the Neurosciences*, 1993. **4**(4): p. 407-416.
123. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry research*, 1996. **64**(3): p. 161-167.
124. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of affective disorders*, 1995. **34**(4): p. 301-309.
125. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in pharmacological sciences*, 1992. **13**: p. 24-28.
126. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics*, 1999. **40**(6): p. 510-512.
127. Dunn A, Wang J. Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation*, 1995. **2**(6): p. 319-328.

128. Besedovsky HO, Rey AD. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 1996. **17**(1): p. 64-102.
129. Hori T, Katafuchi T, Take S, Shimizu N, Nijjima A .The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation*, 1995. **2**(4): p. 203-215.
130. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, 1998. **281**(5380): p. 1191-1193.
131. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharp S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *The American journal of psychiatry*, 1993. **150**(8): p. 1189.
132. Mittwoch-Jaffe T, Shalit F, Srendi B, Yehuda S. Modification of cytokine secretion following mild emotional stimuli. *Neuroreport*, 1995. **6**(5): p. 789-792.
133. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Mercado AM, Malarkey WB, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet*, 1995. **346**(8984): p. 1194-1196.
134. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Human Psychopharmacology: clinical and experimental*, 2010. **25**(3): p. 201-215.
135. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(12): p. 2452-2459.
136. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. 1. Baskı. Ankara: Golden Medya,2008.
137. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 8. baskının çevirisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2007.
138. Gökalp PG. Stres, anksiyete ve kadın. HÜKSAM, Hacettepe Üniversitesi Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezi, Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2003;165-73.
139. American Psychiatric Association.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition: DSM-III. Washington, DC, 1980.
140. Demet M. M.Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozuklukları. Ed: Tükel R, Aklın T. Anksiyete Bozuklukları. TPD Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:4. Kasım 2006, Ankara. S:563-575.

141. Akiskal HS, Hirschfeld RM, Yerevanian BI. The relationship of personality to affective disorders: a critical review. *Archives of general psychiatry*, 1983. **40**(7): p. 801-810.
142. Sadock B ,Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 8. baskı. Türkçe çeviri, Ankara, Öncü Basımevi, 2007: p. 2063-2071.
143. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of affective disorders*, 2005. **85**(1): p. 3-16.
144. Evans L, Akiskal HS, Keck PE, Mc Elroy SL, Sadovnick AD, Remick RA, et al. Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 2005. **85**(1): p. 153-168.
145. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül AS. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2004. **15**(3): p. 183-90.
146. Horwath E, Johnson J, Klerman GL, Weissman MM. Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 1992. **49**(10): p. 817-823.
147. Hecht H, Calkers DV, Spraul G, Bonus M, Wark HJ, Berger M, et al. Premorbid personality in patients with uni-and bipolar affective disorders and controls: assessment by the Biographical Personality Interview (BPI). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1997. **247**(1): p. 23-30.
148. Akiskal H, Mallya G. Criteria for the " soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacology bulletin*, 1986. **23**(1): p. 68-73.
149. Sayin A, Aslan S. (The relationship between mood disorders and temperament, character and personality). *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*, 2004. **16**(4): p. 276-283.
150. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *Journal of affective disorders*, 2005. **85**(1): p. 113-125.
151. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatr scand*, 1983. **67**(6): p. 361-370.
152. Aydemir O, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1997. **8**(4): p. 280-7.

153. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2007. **19**(4): p. 289-303.
154. Stoudemire A. Epidemiology and psychopharmacology of anxiety in medical patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 1995. **57**: p. 64-72; 73-5.
155. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 2007. **26**(6): p. 872-878.
156. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2005. **32**(8): p. 1459-1466.
157. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2006. **45**(10): p. 1288-1293.
158. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clinical and Developmental Immunology*, 2008. **2007**.
159. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological psychiatry*, 2003. **54**(5): p. 566-572.
160. Bremner M, Beekman ATF, Deeg DJH, Penninx BWJH, Dik MG, Hack CE, et al. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *Journal of affective disorders*, 2008. **106**(3): p. 249-255.
161. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 2003. **170**(4): p. 429-433.
162. Merendino RA, Di Rosa AE, Di Pasquale G, Minciullo PL, Mangraviti C, Costantino A, et al. Interleukin-18 and CD30 serum levels in patients with moderate-severe depression. *Mediators of inflammation*, 2002. **11**(4): p. 265-267.
163. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*, 2001. **58**(5): p. 445-452.

164. Von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatric research*, 2007. **41**(9): p. 744-752.
165. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor- α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2009. **63**(1): p. 50-55.
166. Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, et al. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- γ /interleukin-10 production ratio. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2001. **21**(2): p. 199-206.
167. Bagci S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2004. **23**(4): p. 333-337.
168. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2007. **27**(9): p. 807-811.
169. Erken E, Ozer HT, Gunesacar R. Plasma interleukin-10 and interleukin-12 levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2006. **26**(9): p. 862-864.
170. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroğlu S, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatology international*, 2011. **31**(5): p. 623-628.
171. Makay B, Emiroğlu N, Ünsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2010. **29**(4): p. 375-379.
172. Giese A, Örnek A, Kilic L, Kurucay M, Sendur SN, Lainka E, et al. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey. *International journal of rheumatic diseases*, 2014.

173. von Zerssen D, Akiskal HS. Personality factors in affective disorders: historical developments and current issues with special reference to the concepts of temperament and character. *J Affect Disord*, 1998. **51**(1): p. 1-5.
174. Rezvani A, Aytüre L, Arslan M, Kurt E, Demir SE, Karacan I. Affective temperaments in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 2014. **17**(1): p. 34-38.

8. EKLER

EK-1

TEMPS-A MİZAÇ ÖLÇEĞİ

(Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego –
Autoquestionnaire)

Ad -Soyad:

Soruları Nasıl Yanıtlayacaksınız?

Lütfen her cümleyi dikkatle okuduktan sonra **yaşamınızın büyük bir bölümü** için size uyup uymadığına karar verin.

‘Nasıl birisi olduğunuzu, çevrenizdeki insanların sizi nasıl anlattığını, çocukluğunuzda ve gençliğinizde nasıl birisi olduğunuzu, bu özelliklerin sizin huyunuzu suyunuzu anlatıp anlatmadığını’ düşünerek:

- Eğer cümle size “**kesinlikle uyuyorsa**” → (D) Doğru’yu daire içine alınız.
- Eğer cümle size “**tam olarak uymuyorsa**”
- ya da “**yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa**” → (Y) Yanlış’ı daire içine alınız.
- Her cümleyi Doğru ya da Yanlış olarak cevaplayınız. Lütfen boş bırakmayınız.
- Bu cümlelerin herkes için geçerli doğru ya da yanlış cevabı yoktur. Size uyan cevabı işaretleyiniz.

Teşekkür ederiz

1. D Y Üzgün, mutsuz bir insanım.
2. D Y İnsanlar bana olayların komik yanlarını göremediğimi söylerler.
3. D Y Hayatım boyunca çok çektim.
4. D Y İşlerin sonu sıklıkla kötüye varır diye düşünürüm.
5. D Y Kolay pes ederim.
6. D Y Kendimi bildim bileli başarısız hissetmişimdir.
7. D Y Başkalarının sorun saymadıkları konularda ben kendimi daima suçlamışım.
8. D Y Başka insanlar kadar çok enerjim olduğunu sanmıyorum.
9. D Y Değişikliği pek sevmeyen tipte bir kişiyim.
10. D Y Grup içinde konuşmaktansa, başkalarını dinlemeyi tercih ederim.
11. D Y Sıklıkla önceliği başkalarına veririm.
12. D Y Yeni insanlarla karşılaştığımda kendimi oldukça rahatsız hissederim.
13. D Y Eleştirildiğimde ya da reddedildiğimde duygularım çok kolay zedelenir.
14. D Y Ben her zaman güvenilebilecek tipte bir insanım.
15. D Y Başkalarının ihtiyaçlarını kendiminkilerin önüne koyarım.
16. D Y İşlerin başında olmaktansa başkasının altında çalışmayı tercih ederim.
17. D Y Hiçbir şeyden emin olamayan tipte bir kişiyim.
18. D Y Cinsel arzularım her zaman az olmuştur.
19. D Y Normal olarak günde 9 saatten fazla uykuya ihtiyacım vardır.
20. D Y Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissederim.
21. D Y Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur.
22. D Y Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır.
23. D Y Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur.
24. D Y Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi tamamen kaybedebilirim.
25. D Y Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım.
26. D Y Sıklıkla birşeylere başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim.

27. D Y Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir.
28. D Y Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gider gelirim.
29. D Y Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım.
30. D Y Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşanmaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım.
31. D Y Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım ve eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir.
32. D Y Aşırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama duyguları arasında gider gelirim.
33. D Y Dışa dönüklükle içe kapanma arasında gider gelirim.
34. D Y Tüm duyguları yoğun olarak yaşarım.
35. D Y Bazen herşeyi çok canlı, bazen yaşamdan yoksun denecek kadar renksiz algılarımla.
36. D Y Aynı anda hem mutsuz, hem de mutlu olabilen tipte bir kişiyim.
37. D Y Başkalarının ulaşılmaz saydıkları şeyler hakkında uzun uzun hayaller kurarım.
38. D Y Kolay aşık olup, kolay vazgeçen bir kişiyim.
39. D Y Çoğunlukla havamda ya da neşeli bir ruh halindeyimdir.
40. D Y Yaşam, sonuna kadar tadını çıkardığım bir şöendir.
41. D Y Fıkra anlatmayı, espriler yapmayı severim, insanlar bana şakacı olduğumu söylerler.
42. D Y Herşeyin zamanla iyi olacağına inanan tipte bir kişiyim.
43. D Y Kendime müthiş güvenirim.
44. D Y Sıklıkla büyük fikirler üretirim.
45. D Y Her zaman birşeylerle meşgulümdür.
46. D Y Birçok işi hem de yorulmadan yapabilirim.
47. D Y Konuşmaya doğuştan yetenekliyim. Konuşmam başkaları için ikna edici, etkileyici ve ilham vericidir.
48. D Y Riskli bile olsalar yeni projelere atlamaya bayılırım.
49. D Y Bir şey yapmayı bir kez kafama koyduğumda, beni hiçbir şey durduramaz.
50. D Y Doğru dürüst tanımadığım insanlarla bile son derece rahatım.
51. D Y İnsanlarla birlikte olmayı çok severim.

52. D Y İnsanlar bana sıklıkla burnumu başkalarının işine soktuğumu söylerler.
53. D Y Cömertim ve başkaları için bol para harcarım.
54. D Y Birçok alanda yetenekli ve uzmanım.
55. D Y Canımın istediğini yapma hakkım ve ayrıcalığım olduğunu hissederim.
56. D Y İşin patronu, “tepedeki adam” olmayı seven tipte bir kişiyim.
57. D Y Birisiyle bir konu üzerinde anlaşamadığım zaman ateşli bir tartışmaya girebilirim.
58. D Y Cinsel isteklerim daima fazladır.
59. D Y Huysuz (sinirli) bir kişiyim.
60. D Y Bir türlü hoşnut olmayan tabiatta bir kişiyim.
61. D Y Çok yakınırım.
62. D Y Başkalarını çok eleştiririm.
63. D Y Kendimi sıklıkla patlamaya hazır, gergin hissederim.
64. D Y Kendimi sıklıkla keman yayı gibi gerilmiş hissederim.
65. D Y Adeta hayatımı anlayamadığım, hoş olmayan bir huzursuzluk yönlendiriyor.
66. D Y Sık sık öylesine sinirleniyorum ki, gözüm hiç bir şey görmüyor.
67. D Y Terslendiğimde kavga edebilirim.
68. D Y İnsanlar bana hiç yokken parladığımı söylerler.
69. D Y Sinirlendiğimde insanlara bağırırım.
70. D Y İğneleyici şakalarım beni zor durumda bırakır.
71. D Y O kadar öfkelenebilirim ki birilerine zarar verebilirim.
72. D Y Eşimi (ya da sevgilimi) o kadar kıskanırım ki buna dayanamıyorum.
73. D Y Küfürbaz olarak bilinirim.
74. D Y Birkaç kadeh içkiyle saldırganlaştığım söylenmiştir.
75. D Y Çok kuşkucu bir kişiyim.
76. D Y Cinsel isteklerim sıklıkla o kadar yoğundur ki gerçekten rahatsızlık yaratır.
77. D Y Kendimi bildim bileli endişeli biriyim.
78. D Y Her zaman endişelenecek bir şey bulurum.
79. D Y Başkalarının ufak tefek saydığı günlük şeyler hakkında endişelenir dururum.

80. D Y Endişelenmenin önüne geçemiyorum.
81. D Y Birçok insan bana bu kadar endişelenmememi söylemiştir.
82. D Y Zorda kaldığımda çoğu kez kafam durur, bloke olurum.
83. D Y Gevşemeyi beceremiyorum.
84. D Y Sık sık içimde huzursuz bir kıpırtı hissedirim.
85. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda sıklıkla ellerim titrer.
86. D Y Sık sık midem bozulur.
87. D Y Heyecanlandığımda ishal olabilirim.
88. D Y Heyecanlandığımda sıklıkla bulantı hissedirim.
89. D Y Heyecanlandığımda tuvalete dah sık gitmek zorunda kalırım.
90. D Y Birisi eve geç kaldığı zaman başına bir kaza gelmiş olabileceğinden korkarım.
91. D Y Sıklıkla ailemden birileri ciddi bir hastalığa yakalanacak diye çok korkarım.
92. D Y Devamlı olarak aile üyelerinden biriyle ilgili kötü bir haber alacakmışım gibi geliyor.
93. D Y Uykum dinlendirici değil.
94. D Y Sıklıkla uykuya dalmakta güçlük çekerim.
95. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda hemencecik başım ağrır.
96. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda göğsüm sıkışır.
97. D Y Kendimi güvende hissetmiyorum.
98. D Y Günlük işleyişteki küçük değişiklikler bile beni çok zorlar.
99. D Y Araba kullanırken yanlış herhangi bir şey yapmasam bile, polis beni durduracakmış gibi bir korku duyarım.
100. D Y Ani sesler beni kolayca irkiltir.

Yaşamınızın büyük bölümü için sizi genel olarak en iyi tanımlayan yalnızca bir şıkkı daire içine alınız.

1. Hemen hemen her zaman üzgünüm.
2. Tamamen enerji dolu, neşe dolu bir kişiyim.
3. Pek çok duygusal çıkış ve inişlerim vardır.
4. Kolay sinirlenirim, küçük şeyler bile beni çileden çıkarır.
5. Hemen her zaman endişeliyimdir.
6. Sakin tabiatta bir kişiyim.

EK-2

HASTANE ANKSİYETE ve DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hasta Adı soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, ‘patlayacak gibi’ hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, bazen
- Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alabiliyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- Hayır, hiç öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

6) Kendimi neseli hissediyorum.

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum.

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum.

Her zamanki kadar özen gösteriyorum.

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek