

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ISPARTA VE ÇEVRESİNDE YAŞAYAN AİLEVİ AKDENİZ
ATEŞİ HASTALARINDA PULMONER FONKSİYONLAR VE
YAŞAM KALİTESİ

Dr. Ahmet Çağrı BOCUTOĞLU

UZMANLIK TEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sıtkı ÖZTAŞ

ISPARTA – 2011

ÖNSÖZ

Aile Hekimliği Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen tüm değerli hocalarıma başta anabilim dalı başkanlığımızı yürüten değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Kurtuluş Öngel ve Prof. Dr. Tamer Mungan'a, bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Sıtkı Öztaş'a ve tezimin istatistik çalışmasında beni yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Öztürk'e teşekkürlerimi sunarım.

Tıp hayatımın en önemli dönemlerinde bana desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erol Özdiler'e, beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan babam Yolaç Bocutoğlu, annem Hayriye Bocutoğlu ve kardeşlerime şükran borçluyum.

Bu çalışma sırasında ve asistanlık eğitimim boyunca yakın ilgilerini gördüğüm uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma şükran borçluyum.

Çalışmam sırasında spirometrik ölçümlerin alınmasında bana destek olan Fiziyojoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Mustafa Saygın'a teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Çağrı BOCUTOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Genetik ve Etiyopatogenez.....	4
2.5. Ailevi Akdeniz Ateşinin Klinik Özellikleri.....	8
2.5.1. Ateş	9
2.5.2. Karın Ağrısı	9
2.5.3. Eklem Bulguları	11
2.5.4. Göğüs Ağrısı	12
2.5.5. Cilt Bulguları	13
2.5.6. Kas Bulguları	14
2.5.7. Vaskülit.....	15
2.5.8. Skrotal Tutulum	16
2.5.9. İnfertilite	16
2.5.10. Nörolojik Tutulum	17
2.5.11. Splenomegali, Hepatomegali	17
2.6. Tanı.....	17
2.6.1. Tanı Kriterleri	17
2.6.2. Kolşisinle Tanı Amaçlı Tedavi Denemesi	18
2.6.3. Mutasyon Analizi.....	19
2.6.4. Laboratuvar Bulguları.....	19
2.6.5. Ayırıcı Tanı.....	21
2.7. Tedavi.....	22
2.7.1. Kolşisin	22
2.7.2. Diğer Tedavi Seçenekleri	24

2.8. Amiloidoz.....	25
2.9. Ailevi Akdeniz Ateşinde Solunum Sistemi Tutulumu	28
2.9.1. AAA ve Tekrar Eden Pnömoni.....	29
2.9.2. AAA ve Göğüs Maligniteleri.....	30
2.9.3. AAA ve Astım	30
2.9.4. AAA Amiloidozunda Pulmoner Tutulum	32
2.9.5. AAA'de Pulmoner Emboli	33
2.9.6. AAA Vaskülitinde Pulmoner Tutulum.....	33
2.10. Solunum Fonksiyon Testi.....	34
2.11. Yaşam Kalitesi	39
2.11.1. Short Form-36 (SF-36) Yaşam Kalitesi Ölçütü.....	41
3. MATERYAL ve METOD	42
3.1. İstatiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	77
SONUÇ.....	87
ÖZET.....	89
SUMMARY	90
KAYNAKLAR	91
EKLER.....	103
Ek-1	103
Ek-2	105
Ek-3	110

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
FMF	: Familial Mediterranean Fever
MEFV	: Mediterranean Fever
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
AA	: Amiloid A
SAA	: Serum Amiloid A
CRP	: C-Reaktif Protein
IL	: İnterlökin
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
IFN-γ	: İnterferon-gama
LPS	: Lipopolisakkarid
TGF-β	: Transforming Growth Faktör-beta
NF-$\kappa\beta$: Nükleer Faktör kappa-beta
Kaspas 1	: Cysteine-containing aspartate-specific proteases, kaspaz1
ASC	: Apoptosis benzeri protein
pyD	: pyrin parçası
DD	: Death Domain, Ölüm bölgesi
DED	: Death Effector Domain, Ölüm efektör bölgesi
CARD	: Caspase Recruitment Domain, Kaspaz toplayıcı bölgesi
MICA	: Major histocompatibility complex class 1 chain-related gene A
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
PAN	: Poliarteritis Nodosa
AS	: Ankilozan Spondilit
SpA	: Spondilartropati
SSA	: Seronegatif spondilartropati
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
ERS	: Avrupa Solunum Birliği
FVC	: Forced Vital Capacity, Zorlu vital kapasite
FEV1	: Forced Expiratory Volume in one second, Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FEV1/FVC	: FVC'nin yüzdesi olarak 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar Hacim, Tiffenau oranı
FEF25-75	: Forced Expiratory Flow rate 25-75%, MMF, Maksimum ekspiryum ortası akım hızı
PEF	: Peak Expiratory Flow rate, Ekspirasyon tepe akımı hızı
VC	: Vital kapasite
TLC	: Total akciğer kapasitesi
RV	: Rezidüel volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
DLCO	: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
DLCO/VA	: Spesifik difüzyon katsayısı
FVCE	: Zorlu ekspiratuar vital kapasite
FVCI	: Zorlu inspiratuar vital kapasite
HRQOL	: Health Related Quality of Life, Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
SF-36	: Kısa form-36
QOL	: Quality of Life, Yaşam kalitesi
HAD	: Hastane anksiyete ve depresyon envanteri
BDE	: Beck depresyon envanteri
kb	: Kilo baz
kDa	: Kilodalton
n	: Sayı
%	: Yüzde
s	: Saniye
l	: Litre
BKI	: Beden Kitle İndeksi
NSAID	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
COX	: Siklooksijenaz
EKG	: Elektrokardiyografi
EEG	: Elektroensefalografi
PA AC	: Posteroanterior akciğer grafisi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. MEFV mutasyon spektrumu	5
Tablo 2. Türkiye’de MEFV mutasyonu dağılımı	6
Tablo 3. AAA’da genetik incelemenin tanı ve tedaviye katkısı.....	19
Tablo 4. AAA ayırıcı tanı	22
Tablo 5. Obstrüktif hastalıklarda SFT parametreleri.....	39
Tablo 6. Restriktif hastalıklarda SFT parametreleri	39
Tablo 7. Olgu ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik özellikler	46
Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarına ait yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKİ ve solunum fonksiyon testi parametre değerleri	47
Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarında yer alan erkek bireylere ait yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKİ ve solunum fonksiyon testi parametre değerleri.....	48
Tablo 10. Olgu ve kontrol gruplarında yer alan kadın bireylere ait yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKİ ve solunum fonksiyon testi parametre değerleri.....	48
Tablo 11. Olgu ve kontrol gruplarındaki sigara içmeyen bireylerin yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKİ ve solunum fonksiyon testi parametre değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 12. Olgu ve kontrol gruplarında solunum sistem yakınmaları bulunan hastalarının dağılımı.....	50
Tablo 13. Olgu ve kontrol gruplarının sorgulanan beslenme alışkanlıklarına ait özelliklerin dağılımı	51
Tablo 14. Olgu grubunda MEFV Mutasyonlarının dağılımı.....	52
Tablo 15. Olgu grubunda, AAA şikayetlerinin başlama ve tanı konulma zamanlarına ait veriler ve laboratuvar bulgularına ait değerler	53
Tablo 16. Olgu grubunda AAA’nın ilk atağında ortaya çıkan yakınmalar	54
Tablo 17. Olgu grubunda AAA’nın başladığı ilk atakta ve en son atağında yakınmaların görülme sıklıkları	55
Tablo 18. Olgu grubunda AAA ataklarına ve tedaviye ait sorgulanan özelliklerin dağılımı	56
Tablo 19. Olgu grubunda AAA tanı, tedavi ve takibine ait sorgulanan özelliklerin dağılımı	58
Tablo 20. Olgu grubundaki hastaların tanı ve takip yöntemlerini yaptırma sıklıkları	59
Tablo 21. Olgu grubundaki kadın hastaların sorgulanan jinekolojik ve obstetrik durumlarına ait verilerin dağılımı	60

Tablo 22. Olgu grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması	63
Tablo 23. Kontrol grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması	64
Tablo 24. Olgu grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması..	65
Tablo 25. Kontrol grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması	66
Tablo 26. Olgu grubunda AAA hastalık özelliklerine ait sayısal değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması	67
Tablo 27. Olgu grubunda değerlendirilen laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması.....	68
Tablo 28. Olgu grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması...	69
Tablo 29. Olgu grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması	70
Tablo 30. Olgu grubunda AAA hastalık özelliklerine ait sayısal değişkenler ve laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması	71
Tablo 31. Olgu grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması	72
Tablo 32. Olgu grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması	73
Tablo 33. Olgu grubunda AAA hastalık özelliklerine ait sayısal değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması	74
Tablo 34. Olgu grubunda laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması	75
Tablo 35. Olgu grubunda solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması.....	76

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Olgu grubundaki hastalara ait SF-36 ölçütü alt skala skorlarının ortalama değerleri.....	61
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli, akut başlangıçlı kendini sınırlayan periyodik ateş atakları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Bu ataklara genellikle steril bir peritonit, plörit, mono ya da oligoartiküler artrit ve/veya deri döküntüleri eşlik eder (1). AAA, Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde sık görülmekte olup hastalığın Türkiye'deki prevalansı 1/1.073 olarak ifade edilmektedir (2,3).

AAA değişik etnik kökenli hastalarda farklı klinik bulgularla seyreder bununla birlikte genel olarak AAA'nın pulmoner belirtileri arasında en göze çarpanları plörezi nedeniyle gerçekleşen göğüs ağrısı ataklarıdır (4). Ateşin eşlik ettiği plörezik göğüs ağrısı atakları AAA hastalarının %40'ında görülmekte olup, karın ağrısı ve eklem ağrısı ataklarından sonra hastalığın en yaygın üçüncü belirtisidir (5). AAA'da hastalığın en önemli komplikasyonu olan AA (Amiloid A) tipi nefropatik amiloidoz, akciğerler de dahil olmak üzere diğer organları etkileyecek şekilde ilerleyebilmekte ancak nadiren fark edilebilir semptomlara neden olmaktadır. AAA ve vaskülit arasındaki yaygın ilişki nedeniyle; pulmoner kanama, enfarktüs gibi komplikasyonların gelişmesi olası bir durumdur bununla birlikte bu komplikasyonların nadiren ortaya çıktığı bildirilmektedir. Değişik yayınlarda AAA hastalarında astım prevalansının AAA geninin olası koruyucu bir etkisi sonucunda düştüğü belirtilmektedir (6-8). Asbest maruziyeti bulunmayan AAA'li 5 hastada mezoteliyom görülmesi, tekrar eden AAA serözitinin bu malign oluşumun patogenezinde rolü olabileceğini ortaya koymaktadır. AAA hastalarında solunum sisteminin uzun vadeli sekelleri tanımlanmamıştır (9).

Solunum Fonksiyon Testi (SFT), respiratuvar disfonksiyonu olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Respiratuvar disfonksiyonu bulunan hastanın subjektif semptomları hastalık ciddiyeti ve progresyonu ile her zaman korelasyon göstermemekte ve objektif bir değerlendirme imkanı sağlamamaktadır. SFT, bronşial astım ve obstrüktif akciğer hastalıklarında olduğu gibi tanıya yardımcı bir değerlendirme sağlaması yanı sıra akciğer dışı hastalıklarda örneğin nöromusküler, kardiovasküler ve inflamatuvar hastalıklarda solunum fonksiyon parametreleri ile hastalığın prognozu hakkında bilgi verebilmektedir (10). AAA'de

pulmoner tutulumun solunum fonksiyon testleri ile değerlendirildiği çok az sayıda yayın bulunmaktadır (11).

Günümüzde ilaç tedavilerindeki önemli ilerlemeler ile beraber kronik hastalığı olan hastaların yaşam süreleri daha uzun olmaktadır. Kronik hastalığı olan bireylerde komorbidite olarak yaşam kalitesinde değişiklikler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda klinisyenler ve sağlık politikaları üzerinde çalışanlar sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümlerine giderek artan bir oranda önem vermektedir. Bu ölçümler, çeşitli tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde, sağlık ile ilgili kararların ve politikaların geliştirilmesinde ve hatta yasaların düzenlenmesi konularında ilk sırada değerlendirilen ölçümler olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Yaşam kalitesi ölçütleri, romatolojik hastalıklara ilişkin çalışmalarda özellikle morbidite ve mortalitenin önceden belirlenmesinde, hastalık belirtilerinin progresyonunun izlenmesinde, kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerin değerlendirilmesi ve en uygun tedavi yönteminin seçimi gibi konularda yaygın kullanım alanı bulmaktadır (13). Kronik solunum hastalıklarında da yaşam kalitesi ölçütleri genellikle tedavi modalitelerinin etkinliğini ve klinik sonuçlarını değerlendirmek amacıyla son yıllarda ön plana çıkmaya başlamıştır (14).

Bu çalışmada ülkemizde sık görülen bir hastalık olan AAA'da, Isparta ili ve çevresinde yaşayan AAA tanısıyla izlenen hastaların demografik, klinik ve genetik özellikleri, tedavi yanıtları, laboratuvar bulguları ve pulmoner fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik olarak solunum fonksiyon testi sonuçları ile yaşam kalitesi ölçüm sonuçları karşılaştırılarak, hastalarda AAA'nın pulmoner fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) artmış akut faz belirteçleriyle birlikte tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, genellikle steril bir peritonit, plörit, monoartiküler ya da oligoartiküler artrit ve/veya deri döküntüleri ile seyreden kalıtsal inflamatuvar bir hastalıktır (15,16). Otoinflamatuvar hastalıklar arasında en sık karşılaşılanı olup epizodik febril sendromların prototipi olarak kabul edilmektedir (17).

2.2. Tarihçe

Yıllar boyunca Akdeniz çevresi ülkelerde var olmasına rağmen literatüre ilk kez, 1908'de Janeway ve Rosenthal tarafından bildirilen lökositoz, karın ağrısı ve tekrarlayan ateşi olan 16 yaşındaki bir olgu ile giren AAA hastalığı, 1945'de Siegal tarafından 10 hastadan oluşan bir seri ile ve "Benign Paroksizmal Peritonit" adıyla bağımsız klinik bir antite olarak tanımlanmıştır. Hastalığın ailesel geçişi ve amiloidozla olan ilişkisi 1951 yılında Mamau ve Kattan tarafından gösterilmiştir (18). 1955 ve 1958 yılları arasında İsrail'li araştırmacı Heller, hastalığın ayrıntılı tanımlamasını yapmıştır (19). Günümüze değin; benign paroksizmal peritonit, periyodik ateş, periyodik peritonit, familyal paroksizmal poliserozit, La maladie periodique, Ermeni hastalığı gibi çok farklı şekillerde isimlendirilmiş bulunan hastalıkta, bugün için Heller'in önermiş olduğu Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever-FMF) adı hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır (2, 17-19). AAA'ya ilişkin Türkiye'den ilk olgu raporu 1946'da bildirilmiştir (20).

1972 yılında Goldfinger tarafından 5 olguluk bir seri ile yapılan çalışmanın sonucunda AAA tedavisinde kolşisin kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir (21). Kolşisin kullanımını yaygınlaşmaya başladıktan sonra hem AAA ataklarının önlendiği, hem de amiloidoz gelişmesinin engellendiğini hatta duraklatılıp gerilemesinin sağlandığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (21,22). 1992 yılında AAA'dan sorumlu genin 16. kromozom kısa kolunda olduğunu anlaşıldığı ve 1997 de MEFV geninin klonlanması, hastalığın etyopatogenezini anlamamızda önemli bir

adım olmuştur (23-25). Son yıllarda AAA'nin de dahil olduğu, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve kalıtsal özellik gösteren bir grup hastalığın "Otoinflamatuvar Hastalıklar" başlığı altında toplanması kabul görmektedir. Bu hastalıkların en önemli ortak özellikleri genetik geçiş göstermeleri, spontan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri ve otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titreli otoantikörlerin ve/veya antijene özgül T hücrelerinin bu hastalarda saptanamamasıdır. İnflamatuvar ataklar çoğunlukla ateş yükselmesine yol açmaktadır. AAA, herediter periyodik ateş sendromları içinde ilk tanımlanmış olanıdır (26).

2.3. Epidemiyoloji

Tam penetrans gösteren otozomal resesif geçişli bir hastalık olan AAA'nin, primer olarak Akdeniz kökenli popülasyonları özellikle Non-Askenazi Yahudileri, Ermeniler, Araplar ve Türkleri etkilediği bilinmekteyse de, 20. yüzyılda yaşanan yoğun kıtalar arası göçe bağlı olarak hastalık tüm dünyadan rapor edilmeye başlanmıştır (5,27). Hastalığın sık görüldüğü popülasyonlarda prevalansı 1/250-1/1000 arasında değişmektedir. Türkiye'de ülke genelinde yaygın olan hastalığın prevalansının Orta Anadolu'da 1/395'e kadar yükseldiğini (28) ve AAA hastalarının çoğunun Orta Anadolu kökenli olduğunu düşündüren ilk verilerin ardından yayınlanan son çalışmalar Doğu ve Kuzey Anadolu kökenli hasta yoğunluğunun daha fazla olduğunu göstermiştir (29). Ülke genelinde hastalığın prevalansı 1/1.073 (3) olarak ifade edilmektedir. AAA Hastalığının Türkiye'deki taşıyıcılık frekansı ise ortalama 1/5 olarak ifade edilmektedir (29). Taşıyıcılık frekansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir; Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6-8, Irak Yahudilerinde 1/13.3, İsrail'de 1/11, Ermenilerde 1/7 ve Araplarda 1/4.3 olarak taşıyıcılık frekansı rapor edilmiştir (30,31).

2.4. Genetik ve Etyopatogenez

AAA hastalığı üzerine yapılan çalışmalar başlangıçta klinik özelliklerin saptanması, karakterizasyonu ve tanımlanması üzerine olmuştur. Hastalığın etki mekanizmasının ve tedavisinin belirlenmesine yönelik olarak sürdürülen çalışmalar (32) klinik özelliklerin tanımlanması ve tedavide kolşisinin kullanılmaya

başlanmasının ardından hastalığın genetiğinin ortaya konulması yönünde devam etmiştir. Bu amaçla öncelikle hastalıktan sorumlu proteini kodlayan genin saptanması amaçlanmıştır. Bağlantı analizi çalışmalarıyla hastalıktan sorumlu genin hangi kromozom üzerinde lokalize olduğu araştırılmış ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından 1992 yılında, AAA genine ait gen lokusunun 16. kromozomun kısa kolunda 16p13.3 noktasında lokalize olduğu gösterilmiştir (23). 1997'ye değin Uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumunun birbirinden bağımsız olarak sürdürdükleri çalışmalar neticesinde yakın aralıklarla pozisyonel klonlama yöntemi kullanılarak AAA geninin varlığı gösterilmiş ve bu gen, hastalığın Akdeniz bölgesindeki popülasyonlarda görülmesi ve en öne çıkan semptomun ateş olmasına ithafen Akdeniz Ateşi anlamına gelen MEFV (Mediterranean FeVer / MIM 249100) olarak adlandırılmıştır. MEFV geni, 16. kromozomun 15 kb'lik genomik DNA'sını kapsayan bir bölgesinde yer almakta ve 10 ekzon içermektedir. Başlangıçta, klonlanan MEFV geni üzerinde, ekzon 10'da dört önemli mutasyon tespit edilmiştir (24,25). Bugüne kadar sürdürülen çalışmalar neticesinde ise MEFV geninde 75 farklı mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonların büyük çoğunluğu missens (yanlış anlamlı) mutasyon (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>) olup ekzon 1,2,3,5,9 ve 10 üzerinde yer almaktadır (1,33) (Tablo 1).

Tablo 1. MEFV mutasyon spektrumu (1,33)

EKZON	1	2	3	5	8-9	10
Mutasyon sonucu oluşan aminoasit değişikliği	R42W	T267I	P369S	F479L	I591T	R761H M680I*
		E230K	R408Q			V726A* M680L
		E167D				V704I S675N
		E148Q*				M694V*M694I*
		E148V				162del K695R
		L110P				Y688X R653H
						T681I G678E
						E656A

*En sık gorulen 5 mutasyon

AAA'nin görüldüğü popülasyonlarda en sık rastlanan mutasyon, %20-65 oranla M694V mutasyonudur. Türkiye'den yapılan çalışmalarda da M694V mutasyonunun, ortalama %51,4 oranla en sık görülen mutasyon olduğu belirtilmiştir (29). Bunu %14,4 ile M680I ve %8,6 sıklık oranı ile V726A mutasyonları izlemekte olup, %21,0 oranında ise mutasyon tespit edilememiş olgular bulunmaktadır (1,29,34) (Tablo 2).

Tablo 2. Türkiye'de MEFV mutasyonu dağılımı (1)

Mutasyon	%	Dağılım Aralığı
M694V	%45	41-61
V726A	% 11	2-14
M680I	%13	6-31
M694I	%7	1-13
E148Q	%2	1-13
Bilinmeyen	%21	12-28
Diğer	%1	0-3

MEFV geni 3.7 kb'lik transkriptin oluşturduğu "pyrin/ marenostrin" adı verilen, 781 aminoasitten oluşan, arginin ve lizin aminoasitlerince zengin, 86 kDa'luk, pozitif yüklü bir proteini kodlamaktadır. Pýrin, özellikle myelo-monositler hücrelerde sentezlenmekte olup, monositlerde sitoplazmada; sinovyal fibroblastlar, dentritik hücreler ve nötrofillerde ise nükleusta lokalize olduğu gösterilmiştir (35). Pýrin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir (24,25).

MEFV gen ürünü saptanıncaya kadar AAA hastalığının patogenezi ile ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür. Fakat pyrin proteininin saptanması ve fonksiyonunun açıklanmaya başlanması ile AAA'nin patogenezi de anlaşılmaya başlanmıştır. MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, pyrin proteininin sentezinin azalmasına neden olmakta ve bu azalma ile inflamasyonun etkin olarak baskılanması mümkün olamamaktadır (36). MEFV cevabı hücreden hücreye değişmekte veya türler arasında farklılık gösterebilmektedir. İnsan monositlerinde; lipopolisakkarid (LPS), tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interferon (IFN)- γ ile inkübasyon sonucu 24. saatte MEFV geni ekspresyonu artmakta, antiinflamatuvar sitokinler olan

interlökin (IL)-4, IL-10 ve transforming growth faktör (TGF)- β ile gen ekspresyonu düşmektedir. Nötrofillerde; IFN- γ , MEFV geni ekspresyonunu artırırken, LPS, TNF- α , IL-4 ve IL-10'un MEFV gen ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamaktadır (37). Pysin proteinin C-terminal ucunda B30.2 domaini bulunmaktadır. AAA ile ilgili mutasyonların büyük çoğunluğu bu bölümde meydana gelmektedir (1,30). Pysin proteinin 'pyrin parçası' (pyD) olarak adlandırılan bölümü, özellikle apoptozisde görev alan DD (death domain), DED (death effector domain) ve CARD (caspase recruitment domain) bölümleri ile benzerlik göstermektedir. pyD, 'apoptosis benzeri protein' (ASC) ile etkileşim halindedir. Bu etkileşim ile apoptozis tetiklenir ve Nükleer Faktör kappa-beta (NF- $\kappa\beta$), aktive olur. NF- $\kappa\beta$ ' nın aktive olması ile kaspas 1 ve 5 aktive olur. Kaspas 1'in aktive olması ile inflamasyonun önemli sitokini olan IL- 1 β 'nin ve apoptozisin aktive olması sağlanır. Araştırmalar inflamasyonun olduğu dokularda nötrofillerdeki ASC ekspresyonunun arttığını göstermektedir (38). AAA'de inflamasyonun, neden özellikle serozal dokuları hedef aldığı tam olarak anlaşılamasa da, nötrofillerden salınan pyrin proteininde meydana gelen mutasyonun kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve serozal dokulara migrasyona neden olduğu düşünülmektedir (24,25,30).

AAA'de klinik görünüm farklılık göstermektedir. MEFV geninin klonlandığı çalışmalarda, M694V mutasyonunun AAA'da; erken yaşta başlangıç, atak sıklığının fazlalığı, daha sık amiloidoz gelişimi ve daha sık eklem tutulumu, atakları kontrol altına almak için daha yüksek doz kolşisin ihtiyacı ve daha ağır hastalık formu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (5,18). Son dönemlerde, Touitou ve arkadaşları, AAA ile ilişkili major histocompatibility complex class 1 chain-related gene A (MICA)'yı tanımlamış olup, M694V homozigot olan hastalarda, MICA-A9 taşıyanlarda hastalığın daha erken yaşta başladığını, MICA-A4 taşıyanlarda atak sıklığının daha az olduğunu göstermişlerdir (39). Ancak AAA'da hastalığın daha ağır seyretmesi ve amiloidoz gelişimi sadece genetik mutasyon ile açıklanamamaktadır. Çeşitli çevresel faktörler, modifiye edici genler ve hasta cinsiyeti de hastalık ağırlığı ile ilişkilidir. Erkek cinsiyet, serum amiloid A (SAA) gen polimorfizmi, hastalığın en ciddi komplikasyonu olan amiloidoz gelişiminde etkili risk faktörleridir (40).

AAA'da inflamasyon ataklarının periyodik olarak gelişmesi nedeniyle pyrin proteininin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken, stres durumunda yeterli

düzeve ulaşamadığı ve hastalık bulgularının ortaya çıktığı dolayısıyla genetik mutasyonların yanısıra, çevresel tetikleyicilerin de AAA patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Popülasyon genetiği çalışmalarında, AAA taşıyıcılık sıklığı, yüksek riskli etnik gruplarda 1:5 oranlarında bulunmuştur. Hastalıktan sorumlu MEFV geninde, heterozigot mutasyon taşıma sıklığı, Ermeniler’de 1:7, Yahudiler’de 1:5 oranındadır. Bu etnik gruplarda, 1:200 kadar yüksek düzeylere ulaşan prevalans, psödodominant kalıtım modeli ile açıklanmaktadır (40). MEFV genindeki mutasyonların varlığında inflamasyon olayının kontrolden çıkmasının verdiği hafif ateş gibi bazı değişimler sonucu enfeksiyöz ajanlara karşı heterozigot avantajı geliştiği ve bunun da özellikle Akdeniz havzasındaki popülasyonlarda mutant gen frekansını artırdığı yönünde yorumlar vardır (41,42).

2.5. Ailevi Akdeniz Ateşinin Klinik Özellikleri

AAA’da hastalık, tipik olarak yineleyen ateş ve poliserozit atakları ile ortaya çıkar. AAA semptomları hastaların %70’inde hayatın ilk on yılında, %90’ında yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkmaktadır (43). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 4-5 yaştır. Hastalık semptomları nadir olarak yaşamın ilk aylarında başlayabilmekte, %0.5 vakada ise hastalık 40 yaşından sonra gelişmektedir (44). Süt çocukluğu ve ilerleyen yaş dönemlerinde de AAA tanısı alan olgular olmakla birlikte 40 yaşın üzerindeki tanılarda şüpheli olunmalıdır. Monozigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil, genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (45). AAA’da erkek:kadın oranı erkekler lehine olup 1,20:1’dir. Bunun nedeninin hastalık fenotipinin kadınlardaki inkomplet penetransı ve/veya MEFV’nin iki alelinde de mutasyon taşıyan kız zigotlardaki artmış embriyonik ölümden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (46). Yine erkeklerin kadınlardan erişkin dönemde, çocukluk dönemine göre tanı sıklığında görülen artış, kadınlardaki hormonların atakları önleyici özellikte olmasına bağlanmaktadır.

Hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif etmezler ancak AAA ataklarının bazı hastalarda menstruasyon, duygusal stres, enfeksiyon, cerrahi veya ağır fiziksel aktivite dönemlerine rastladığı görülür. Bazı hastalarda atak öncesi

titreme benzeri şikayetlerin bulunduğu bir prodrom dönemi görülse de klasik olarak AAA'de ataklar akut olarak başlamaktadır. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte, atak süresi en sık 12-96 saat arasında olmaktadır. Atak sıklığı ise genellikle iki haftada bir ile iki ayda bir arasında olmak üzere ortalama 1 hafta ile bir yıl arasında değişmektedir. Ataklar tedavi edilmeden spontan iyileşmekte ancak atağa eşlik edebilen artrit veya artralji daha uzun sürebilmektedir. Atakların seyri, hastalar arasında çeşitlilik gösterebileceği gibi aynı ailenin bireylerinde bile farklı atak seyirleri görülebilmektedir. Yine aynı AAA hastası kişide, ortaya çıkan ateşin yüksekliği ya da tutulan inflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilmektedir (5). AAA da, yaş ilerledikçe atak sıklığı azalmakta ve ileri yaştaki hastalarda görülen ataklarda daha hafif seyir bildirilmektedir. Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen nöbet şekli ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada bulunmasıdır (47).

2.5.1. Ateş

AAA'da ateş, vakaların %96'sında hemen her atak sırasında görülen en önemli ve en sık bulgudur. Ateş genellikle 38°C'nin üzerindedir, atakla birlikte ateş tipik olarak 1-2 saat içinde 38,5°-40°C'ye kadar yükselir bazen titreme eşlik edebilir. Ateş bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme görülür. Sıklıkla 24-72 saat sürer ancak nadir de olsa üç günden daha uzun süren olgular bildirilmiştir (5,30). Son derece nadir de olsa bazı olgularda ateş olmadığı gibi % 2 vakada hastalık sadece ateşle seyretmektedir. Sadece ateş atakları genellikle AAA için spesifik değildir, ayırıcı tanıda inflamatuvar barsak hastalıkları, siklik nötropeni, lenfoma, malarya, allerjik ateş gibi diğer hastalıklar da akla gelmelidir (48). AAA'da kolşisin alan hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilmektedir (4,5,48).

2.5.2. Karın Ağrısı

Karın ağrısı; ateşten sonra en sık rastlanan bulgudur ve hastaların %95'inde görülür. AAA da karın ağrısı, hastalığın en sık ortaya çıkış şeklidir ve olguların ortalama %50'sinde ilk semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Aseptik serozite bağlı olarak oluşan karın ağrısı, bir kadrana lokalize şekilde veya tüm kadrarlarda

gelişecek şekilde olabilir. Şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişiklik gösterir. Hastanın muayenesinde karında rebound, hassasiyet, distansiyon ve karın kaslarında tahta karın rijiditesi sık rastlanan bulgulardır. Barsak seslerinin yokluğu ve radyografide ince barsakta multiple küçük sıvı seviyelerinin görülmesi akut batın oluşturan hastalıkları akla getirir (4,5,30). Posterior peritonda inflamasyona yol açtığı zaman renal kolik veya pelvik inflamatuvar hastalığı taklit eder (49). AAA da karın ağrıları, en sık akut batın tablosu ile karışabilir. Bu nedenle hastaların %30-40'ına laparoskopi, apendektomi ya da kolesistektomi uygulanabilir (4,5,30). Eğer hasta opere edilmediyse bu bulgular 6-20 saat sonra geriler, ataklar genellikle 24-48 saatte geçer nadiren 3 haftaya kadar uzayan olgular saptanmıştır. Hastaların özgeçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratis laparotomi ve laparoskopi bulunur. Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen AAA hastalarının şikayetlerinin 20 yaşından önce başlaması nedeniyle hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedir. Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltmektedir.

Bir çalışmada AAA hastalarında gereksiz acil girişim riskini ortadan kaldırmak için elektif apendektomi yapılmasının faydalı olacağı ileri sürülmüştür. Ancak bir diğer çalışmada AAA hastalarının % 3'ünde önceden geçirilmiş cerrahi operasyonlara bağlı obstrüksiyonların geliştiği ve genellikle buna yönelik yeni bir cerrahi girişime gereksinim duyulduğu saptanmıştır. Bu nedenle AAA'e ait diğer belirtiler olmadan gelişen karın ağrılarında obstrüksiyon durumu göz önünde bulundurulmalıdır (5). AAA şüphesi olan kadın hastalarda endometriyozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve over kistlerini ekarte etmek amacıyla jinekolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir. AAA da hastada önceden çok sayıda karın ağrısı atağı görüldüğü durumlarda da tanı koymak güç olabilmektedir çünkü porfiri gibi pekçok hastalık epizodik karın ağrısı ve ateş ile seyredebilir. AAA da genellikle karın ağrısı, ateşin yükselmesiyle başlayıp, ateşin düşmesinden 24-48 saat sonrasına kadar sürebilir. Karın ağrısı bazen karında hafif rahatsızlık hissi olarak da ortaya çıkabilir. Hastalarda nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu olgularda asit ve sklerozan peritonit saptanır. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden

zengin eksudanın organize olması fibroz adezyonlara bu da nadiren mekanik ileus oluşumuna neden olabilir. Bazı hastalarda subileus, bazılarında asit oluşumu bu durumla açıklanabilir (5) . AAA'da karın ağrılarında bazen bulantı, kusma, kabızlık veya ishal eşlik edebilir. Peritonit, peristaltizmi azalttığından hastalar diyareden çok konstipasyondan şikayet ederler fakat hastaların %20'sinde diyare görülebilmektedir (5,50). Atak sonrası diyare ise hastalığın tipik bulgusudur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada karın ağrısı atağından sonra hastaların %47'sinde ilk hafta içerisinde gaitada gizli kan pozitifliği saptanmıştır (51,52). AAA hastalarında; kolşisin etkisi, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalıkları, vaskülit gibi diğer nedenlerle de abdominal şikayetler ortaya çıkabilir (21). AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin kendisi de (%10-20) kronik ishal ve karın ağrısına neden olabilmektedir. Ayrıca ileri dönemdeki hastalarda gastrointestinal sistemin amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen ishaller görülebilmektedir.

2.5.3. Eklem Bulguları

Eklem bulguları AAA'da 2. en sık karşılaşılan atak şeklidir. AAA hastası Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde eklem ağrısı yaklaşık % 75 oranında bildirilmekle birlikte diğer AAA popülasyonlarında eklem ağrısı %50'den daha az sıklıkla bildirilmiştir (53,54). Çocuklarda erişkinlerden daha sık gözlenmektedir. En sık tutulan eklemler alt ekstremitte eklemleridir. Fakat özellikle büyük eklemlerin bulunduğu ekstremitelerde de akut monoartrit görülebilir (5). Sık görülen eklemlerin yanısıra omuz, temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de etkilenebilir (55). Artrit, genellikle mono/oligoartikuler, sekel bırakmayan, gezici olmayan ve simetriktir. Çocuklarda nadiren poliartiküler, gezici ya da uzamış tipte artritler görülür. Eklem bulguları hasar bırakmadan iyileşir. Eklem tutulumunun süresi birkaç gün ile bir hafta arasında değişir. Tablonun klasik gidişinin aksine hastaların yaklaşık %5'inde bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilir. Bu şekilde en çok tutulan eklemler kalça ve diz eklemleridir (55). Bu hastalarda genellikle ikinci bir eklemden de sinovit vardır ve eklem çevresi kaslarda belirgin atrofi, radyolojik olarak da osteoporoz, litik erozyonlar veya osteonekroz görülür (56). AAA hastalarında artrit semptomlarının ortaya çıkışı minör travma ya da egzersizle

presipite olabilmektedir. AAA artritini ani başlangıçlıdır ve 3 tane karakteristik özelliği vardır.

1. İlk 24 saatte bu artrite çok yüksek ateş eşlik eder.
2. Genellikle alt ekstremitenin büyük eklemleri olan ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinden birini etkiler.
3. Bulgular ve şikayetler sıklıkla 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzelir ve iz bırakmazlar.

Artriti olan hastalarda steril, nötrofillerin yoğun olduğu sinovyal sıvı artışı vardır gram boyama ve kültür sonuçları negatiftir (5,30). Sinovyal sıvı örneği bulanık olup ve vizkozitesi artmıştır ancak eklemde şişme veya ısı artışı olmayabilir. Akut atak sırasında direk grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik bulunmaz (53). Bazı hastalar özellikle ayaklar ve üst ekstremiteleri içine alan yaygın artraljiden yakınır. AAA'lı hastalarda eklem tutulumunun daha nadir bir şekli de HLA-B27'nin negatif olduğu spondiloartropatidir. Bu hastalarda sıklıkla unilateral veya bilateral sakroileit, tekrarlayan entezit ve radyografik spinal tutulumun gözlemlendiği sırt ve boyun ağrısı görülür. Spondiloartropati kolşisin tedavisine yanıt vermez ancak nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi yararlıdır (57).

2.5.4. Göğüs Ağrısı

Plevrit, AAA hastalarının %25-50'sinde görülür. Unilateral veya bilateral göğüs ağrısına neden olur. Semptomlar 24-72 saat sürer ve sıklıkla tek taraflıdır (58). Bu tek taraflı febril plevrit de tıpkı peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı ve önceden belirlenemeyen tekrarlarla seyrettiğinden akut bir tablo zannedilir. Plevritte effüzyon tek taraflıdır ve daha çok kostofrenik sinüste oluşmaktadır. Sıklıkla daha uzun süren infeksiyöz plevritten hızlı bir şekilde rezolüsyona uğraması ile ayırtedilebilir. Nefes alıp vermekle artan batıcı ağrı olur ve etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Hasta sık ve derin olmayan, pleval zar irritasyonu yaratmayacak şekilde nefes alır. Kostofrenik sinüsteki az miktardaki eksuda atak sırasında radyolojik olarak gösterilebilir. Bu eksuda çok sayıda nötrofil içerip 48 saat içinde geriler (5). Bu atakların sıklığı çeşitli etnik kökenler arasında farklılık gösterip Türkler ve

Ermenilerde non-Ashkenazi Yahudilere göre daha sıktır (59). Ayrıca M694V homozigotluğu ile plevrit arasında ilişki saptanmıştır (60). AAA da göğüs ağrısının bir diğer nedeni olan perikardit ise AAA'nın nadir bir özelliği olup çocukların yaklaşık %0,8'inde gözlenirken sıklığı genelde olguların %5 inden azında ve %0,7 ile 1,4 arasında değişir (61). Perikardit atakları 1-3 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur tamponatla komplike olmadıkça tanısı zordur (58). Kronik konstrüktif perikardit ve kardiak tamponada dönüşüm nadirdir (29,62). Tekrarlayan perikardit ise çok nadiren rapor edilmiştir. Perikardit ataklarının klinik prezentasyonları plevrit ataklarına benzer. Bu nedenle perikardit tanısı bazen atlanabilmektedir. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardial efüzyona dair kanıtlar veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir (61). Ekokardiyografi bulguları olguların %25'inde belirlenebilir (63). Diğer serozal yüzeylerin sık tutulmasına rağmen perikardın nadir tutulumunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır (64).

2.5.5. Cilt Bulguları

AAA'da cilt ile ilgili bulguların sıklığı çeşitli yayınlarda %12 ile %43 arasında saptanmıştır (65). Bunlar içinde en sık görüleni olan erizipel benzeri eritemin lezyonları düzgün sınırlıdır, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35 cm²'lik bir alanı kaplar ve 24-48 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Selülit ile karıştırılabilir ve yanlış tanı sonucu hastalar gereksiz yere antibiyotik tedavisine maruz kalabilirler. Histolojik incelemelerde bu lezyonlarda vaskülitin eşlik etmediği bir ödem görülmüştür (66). Ayrıca biyopsilerde yüzeysel dermis ödemi ve vaskülit olmaksızın perivasküler hücre infiltrasyonu görülebilir (67). Çoğunlukla çocuklarda omuzla boyun bölgesi arasında, yetişkinlerde alt ekstremitelerde en sık unilateral ya da bilateral olarak malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde, ayak sırtında ya da dirseklerde bulunurlar (68). Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir (5). Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır.

AAA'da görülebilen diğer mukokütanöz lezyonlar olarak; ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum belirtilebilir (60). Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler, livedo retikularis ve diğer vaskülitik döküntüler

görülebilmektedir (41). Kendini sınırlayan anjionörotik ödeme benzeyen şişlik kutanöz bulguların %16'sını oluşturur. Cilt bulgularının sıklığı açısından önceden zannedilenin aksine, M694V homozigotluğunun erizipel benzeri eritem dışındaki diğer cilt bulguları ile ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (60). Sonuçta; döküntü, AAA için patognomonik bir bulgu olarak kabul edilmektedir, bazen döküntü ve ateş, AAA'nın tek göstergesi olabilmektedir.

2.5.6. Kas Bulguları

Miyalji, AAA'nın sık görülen bulgularındandır ve hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Spontan miyalji, egzersiz ile tetiklenen miyalji ve uzamış febril miyalji olarak farklı 3 formda gözlenebilir (33). Yapılan bir çalışmada, miyalji tanımlayan hastaların %8 kadarında kendiliğinden miyalji atakları, %81'inde egzersiz ile tetiklenen miyalji ve %11'inde ise uzamış febril miyalji tablosu tespit edilmiştir (69). Ağrı sıklıkla ciddi olmayıp genellikle alt ekstremitelerde diz altı bölgelerde fizik egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkar, birkaç saatten bir güne kadar sürebilir. Egzersizle tetiklenen miyaljiye ateş eşlik etmez. İstirahat veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla düzelir (70). 1994'te Langevitz ve arkadaşları tarafından AAA'lı 12 hasta üzerinde uzamış febril miyalji sendromu tanımlanmıştır. Bu tabloya; ciddi kuvvet kaybına neden olan kas ağrısı ve buna eşlik eden uzun süreli hafiften 38,5 C°'ye çıkabilen ateş, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, 100 mm/saat civarında saptanan eritrosit sedimantasyon hızı, ılımlı lökositoz ve poliklonal hiperglobulinemi eşlik eder. Purpura ve diyare de görülebilir. 6-8 haftaya kadar uzayabilir. EMG'de ve kas biyopsisinde, kas enzimlerinde anormal bir bulguya rastlanmaz. Cilt biyopsisinde arteriol duvarında granülosit infiltrasyonu ile IgA depoziti görülebilir. Genellikle hastaların ataklar arası dönemlerinde özellikle gastroknemius kaslarında şiddetli kas ağrısı ortaya çıkar. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla ve kolşisinle tedaviye yanıt vermeyip 1mg/kg prednizona hızlı yanıt verir. Febril miyalji sendromu yapılan bir çalışmada AAA'lı hastaların %1.7 sinde tespit edilmiştir (71). Bu grup hastaların hemen hepsini çocuk hastalar oluşturur (70). MEFV gen analizinde sıklıkla homozigot M694V mutasyonu ile febril miyalji sendromu birlikteliği gösterilmiştir (72). Hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit ile birlikte olması ve steroide yanıt vermesi nedeniyle patogenezinde otoimmunitenin

suçlu olduğu düşünülmektedir (71). Kolşisinin neden olduğu myopati ve nöropati bildirildiğinden beri uzamış febril miyalji ile ilaca bağlı tablonun birbirinden ayrılması önem kazanmıştır (5).

2.5.7. Vaskülit

AAA'lı hastalarda Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin ortaya çıkma oranının genel popülasyona göre daha sık olduğu saptanmıştır. AAA'da HSP en sık görülen vaskülit olup, sıklığı %5-7 arasında değişir. PAN %1 oranında görülür, Behçet hastalığı da nispeten sık görülmektedir (5). Bu hastaların pekçoğu AAA tanısını, vaskülit tanısı konulduktan sonra almaktadır (73). Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır. Vaskülit saptanan hastaların %50'sinde dolaşan immun kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immun globulin düzeyleri gösterilmiştir (74). Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde de immunglobulinler ve C3'ün gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Bu durum patogeneizde bazı enfeksiyöz ajanların tetikleyici rol oynayabileceğini akla getirmektedir (73). Vaskülit olan ve olmayan AAA hastaları arasında mutasyon sıklığı ve bilinen mutasyonlar açısından fark saptanmamıştır (73). Karın ağrısı, ateş, döküntü, hematüri üç hastalık için de ortak bulgulardır. İsrail'de yapılan bir çalışmada çocuklarda HSP oluşumunun ciddi bir nedeni olarak AAA gösterilmiştir (75). Olgularda HSP kliniği çoğu zaman AAA kliniğinden önce başlar. İzole HSP'ye göre, AAA ile birlikte olan HSP daha erken yaşlarda başlama özelliğindedir, fakat vaskülit seyri açısından anlamlı bir farklılık yoktur (76). AAA'lı hastalarda PAN, daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya, daha ağır seyretmeye ve perirenal hematoma gibi ciddi komplikasyonlarla komplike olmaya meyillidir, bu hastalarda miyalji ve deri altı nodüller de izole PAN hastalarına göre daha sık görülür. Behçet hastalığı ve AAA birbiri ile ilişkili iki hastalıktır. Öncelikle, ikisi de anormal nötrofil aktivasyonunun görüldüğü kronik, tekrar eden inflamatuvar hastalıklardır (77). Bu iki hastalıkta da tedavi hedeflerinde anormal nötrofiller hedef alınmıştır. Kolşisin, mikrotubul fonksiyonlarını inhibe ederek nötrofil kemotaksisi ve motilitesini baskılar ve her iki hastalığın da ilk basamak tedavisidir (78). AAA ve Behçet hastalığının birbirine benzeyen bazı özelliklerine ve birlikte görülmelerine dair yayınlar vardır

ancak aralarındaki ilişki halen net olarak bilinmemektedir. AAA hastalarında; post infeksiyöz, mezengial, diffüz proliferatif (IgA veya IgM birikimi ile) ve tip II (immun kompleks) hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi çeşitli glomerülonefrit tiplerinin daha sık görüldüğü bildirilmiş olmakla beraber, glomerülonefritin, AAA hastalarında, genel popülasyondan daha sık olduğunu gösteren yeterli delil bulunmamaktadır (79).

2.5.8. Skrotal Tutulum

AAA'lı hastaların küçük bir yüzdesinde akut skrotal inflamasyon görülür. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır (%5'den daha az). Skrotal tutulum, prepubertal erkek hastalarda ilk şikayet olarak ortaya çıkabilir. Tunika vaginalis inflamasyonu ile genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden akut skrotum tablosu ortaya çıkar. Bu vakalarda yaklaşık 12 saatte giderek artan ağrı, ateş, skrotal şişme ve ödem oluşur. Süre olarak birkaç saatle 4 güne kadar devam edebilir (80). Hatta testis torsiyonu gelişebilir. Ayrıcı tanısında testis torsiyonu, bakteriyel epididimit ve orşit düşünülmelidir (48). Ancak hastaların çoğunda yalnızca tunika vaginalis tutulduğundan testis sintigrafisi yapıldığında ve hipoperfüzyon gösterilemeyince torsiyon tanısından uzaklaşılır. Operasyon gerektirmeksizin kendiliğinden rezorbe olur (48). Nadiren tekrarlayan akut skrotal ataklarla beraber hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strongülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden olgular bildirilmiştir (81).

2.5.9. İnfertilite

Kadın AAA hastalarında fertilite olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bunun nedeninin inflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar sonucunda gelişen düşükler olduğu sanılmaktadır (82). İnfertilite ile ilgili yayınlanan ilk rapor da tedavi verilmeyen 45 kadın AAA hastasından 15'inde ovülasyon disfonksiyonuyla birlikte primer infertilite gözlenmiştir (50). Ehrenfeld ve arkadaşları tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada uzun süre kolşisin tedavisi görmüş 36 kadında yapılan incelemede benzer sonuçlar alınmıştır. Ancak bu çalışmada hastaların %36'sında infertilite ve bunların da %46'sında ovülasyon disfonksiyonu saptanmıştır (82). Erkek infertilitesi ise daha çok hastalığın

patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Nadir de olsa gözlenen akut orşitis ve skrotal ödem spermatogenez üzerine olumsuz etki yapabilmektedir. Yapılan bir çalışmada çok seyrek görülmekle birlikte Behçet hastalığına benzer şekilde testiküler amiloidozlu AAA hastalarında infertilite rapor edilmiştir (83). Kolşisin kullanımının da erkek infertilitesi üzerine etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda uzun dönem ve yüksek doz (1-2mg/günde) kolşisin alan 150 erkek hastada oligospermi veya azospermi normal popülasyona göre sadece 2 bireyde oluşmuş, bu sonuç diğer testiküler patolojilere bağlanmıştır (83).

2.5.10. Nörolojik Tutulum

Hastalar sık olarak ataklara eşlik eden baş ağrısından şikayet ederler. Az sayıda olguda meninks irritasyonu ve buna eşlik eden beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir (84). Nadir olgularda aseptik menenjit gelişebilmektedir. Ayrıca febril konvülzyonlar ve EEG anormallikleri saptanan olgular da olmuştur (85).

2.5.11. Splenomegali, Hepatomegali

AAA hastalarında %10-60 olguda, 5 cm'nin altında olmak üzere, reaktif olarak veya amiloid birikimi nedeni ile splenomegali gelişebilir. Splenomegali sıklıkla inflamasyona sekonder olarak gelişir, nadiren amiloidoza bağlıdır. Çocuk hasta grubuyla ilgili bir çalışmada splenomegali %34, hepatomegali %3 bulunmuş olup, değişik yayınlarda farklı oranlar verilmektedir (86).

2.6. Tanı

2.6.1. Tanı Kriterleri

AAA hastalığında tanı; klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisine yanıt ışığında konulabilir. AAA da, kişisel ve kurumsal deneyimlere dayanan, tanısal amaçlı bir çok kriter seti geliştirilmiştir (87). Tanı için geliştirilen kriter setleri içinde en sık kullanılan Tel-Hashomer kriterleridir (88).

Tel-Hashomer tanı kriterleri (89)

Majör kriterler:

Tekrarlayıcı poliserözit ve ateşli ataklar

Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz

Sürekli kolşisin tedavisine iyi cevap.

Minör kriterler:

Yineleyen ateşli ataklar

Erizipel benzeri eritem

Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör ve 2 minör

Şüpheli tanı: 1 majör ve 1 minör

2.6.2. Kolşisinle Tanı Amaçlı Tedavi Denemesi

Tanıda diğer bir yöntem, kolşisin tedavisine verilen yanıttır. AAA düşünülen bir hastaya 1 mg/gün dozunda kolşisin başlanır ve hasta altı ay süre ile takibe alınır. Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse kolşisin dozu tedrici olarak yükseltilir (1.5- 2mg/gün). Altı ay süre ile atak olmadığı görülürse tedavi kesilerek atağın tekrar edip etmemesi açısından hasta gözlenir. Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içerisinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur, atak yenilemezse test tanıda anlamlı değildir. 2 mg/gün dozunda kolşisine rağmen ataklar önlenemezse test anlamlı değildir (48). Kolşisine yanıt, AAA tanısını destekleyen bir test olabilir (90). Hastaların yaklaşık %5 inin yanıtızsız veya zayıf yanıtı olması nedeniyle kolşisine yanıtızsızlık AAA tanısını ekarte ettirmez. Keza, kolşisine yanıt da major bir kriter sağlamaz. Çünkü ayırıcı tanıda yer alan Behçet hastalığı, gut gibi hastalıklar da bu tedaviden fayda görür. AAA tanısında kolşisinle tedavi denemesi, atipik belirtilerle başvuran ve tanıda belirsizlik yaşanan hastalara saklanmalıdır (48) (Tablo 4).

2.6.3. Mutasyon Analizi

Tipik klinik tablo ile başvuran hastalarda genetik çalışma tanı için gerekli değildir. Atipik bulgularla gelen hastalarda genetik analiz tanıda faydalı olabilmektedir. Son yıllarda yapılan yayınlarda, nedeni bilinmeyen ateşli olgularda ya da etyolojisi belirlenememiş nefrotik sendromlu olgularda AAA genetik analizi önerilmektedir (91). Yine de, MEFV mutasyon analizlerinin yapılması tam olarak problemi çözmemektedir. Çünkü klinik olarak kesin AAA olan hastaların MEFV mutasyonları bakımından sadece %70'i homozigot veya compound heterozigot'dur. Geri kalanı heterozigot'dur veya teşhis edilebilir bir mutasyon yoktur. Öte yandan bazı etkilenmemiş bireylerde iki mutasyon vardır (48). Halen tanıda klinik bulgular önemini korumakta ve mutasyon analizi sadece, klinik tanıya yardım eden bir araç olarak görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. AAA'da genetik incelemenin tanı ve tedaviye katkısı

Klinik Tanı	Genetik Tanı	Son Tanı	Tedavi
Kesin AAA	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
	+/-	Kesin AAA	Kolşisin
	-/-	Kesin AAA	Kolşisin
Şüpheli AAA	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
	+/-	Şüpheli AAA	Takip veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
	-/-	Şüpheli AAA	Takip veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
AAA (-)	+/+	Preklinik dönem, düşük penetrens	Klinik ve proteinüri takibi
	+/-	Taşıyıcı	----
	-/-	Normal	-----

2.6.4. Laboratuvar Bulguları

Kan

AAA hastalığına özgü kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi henüz yoktur. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular; sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında ve CRP, fibrinojen, SAA, haptoglobulin, C3,C4 gibi akut faz yanıtındaki artıştır (4,5,30,54). Akut atak sırasında TNF, IL-1 ve IL-6

seviyeleri artmakta, interferon sekresyonu belirgin olarak azalmaktadır (92). Akut faz proteinlerindeki belirgin yükselme ataksız dönemde; ya normale dönmekte ya da atakların üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş görülmektedir. Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar sırasında değil, atak aralarındaki asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (93). IL-6'nın, ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (94). Yine; atak sırasında solubl IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin arttığı ve AAA'da sIL-2R'in aktivite kriteri olabileceği bildirilmesine karşın (95) son zamanlarda yapılan yayınlarda serum amiloid A'nın, subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (54).

İdrar

İdrar bulguları renal amiloidozu olmayan hastalarda atak arası dönemlerde normaldir. Akut atak sırasında renal amiloidoz olmaksızın geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (33). Hastada amiloidoz bulunması durumunda proteinüri aşikar olur, nefrotik düzeye ulaşabilir (4,33).

Serozal Sıvılar

Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma saptanmıştır (23). AAA'ya bağlı gelişen sinovitte, sinovyal sıvı oldukça bulanık natürde olup inflamatuvar sıvı özelliğinde görülür, lökosit sayısı artar, 100 000/mm³ düzeyine ulaşan lökosit görülebilir, çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerdir ancak sinovial sıvının viskozitesi korunmuştur ve sterildir (48). Peritoneal ve plevral sıvı; protein, fibrin, lökositten zengin steril eksuda özelliğindedir. Bu bulguların tamamı ataklar arası dönemde çoğunlukla normal düzeylerde (80).

Radyolojik Görüntüleme

Hastalığa özgü radyolojik görüntüleme bulgusu yoktur. 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, ince barsaklarda 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 (48). Plörit atağı geçiren hastanın çekilen posteroanterior göğüs grafisinde kostofrenik açıda küntleşme, plevral sıvı tespit edilebilir. Daha masif effüzyonlarda aynı tarafta atelektazi izlenebilir (48). Plörit atağı ile en fazla karışan klinik bulgu olan perikarditte ise en iyi bulgu veren teknik ekokardiyogramdır. Posteroanterior göğüs grafisinde kardiyotorasik oranda artış, elektrokardiyogramda ST-T değişiklikleri bizi yönlendirebilir (48). Artrit atağı ile başvuran hastalarda direkt görüntüleme bir patoloji saptanmaz (48). Ultrasonografide amiloidozlu böbrekler normalden büyük olarak gözlenebilir (24). I¹²³ serum amiloid P sintigrafisi ile amiloidoz gelişmiş AAA hastaları görüntülenebilir (96). Serum amiloid P, normal kan dolaşımında olan ve tüm amiloid tiplerinin yapı taşı olan, nonfibriler glikoproteindir. AAA'deki amiloidoz olgularında tanı için I¹²³ serum amiloid P sintigrafisinin sensitivitesi %100'dür. I¹²³'ün serum amiloid P sintigrafisinin kullanımındaki ana problem, I¹²³ çok kısa ömre sahip olması ve yüksek maliyetidir. Bu nedenlerden dolayı bu tekniğin klinik kullanımını sınırlıdır (72).

2.6.5. Ayırıcı Tanı

AAA'da birçok sistemle ilgili belirti ve bulguların olması nedeniyle periyodik ateş sendromları gibi birçok hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir (Tablo 4).

Tablo 4. AAA ayırıcı tanı (48)

Peritonit kliniği olan AAA hastalarında ayırıcı tanı		Peritonit dışı kliniği olan AAA hastalarında ayırıcı tanı		
Febril ataklar	Afebril ataklar	Göğüs ağrısı atakları	Eklem atakları	Skrotal ataklar
Pyelonefrit	Nefrolitiazis	İnfeksiyöz plöroperikardit	Behçet hastalığı	Testis torsiyonu
İdrar yolu infeksiyonları	Kolelitiazis	Otoimmün plöroperikardit	Gut	Epididimit
Kolesistit	Peptik ülser	Rekürren benign perikardit	Reiter sendromu	Orşit
Pelvik inflamatuvar hastalık	Ovulasyon/menstruasyon	Rekürren pulmoner emboli	Menisküs yırtığı	Behçet hastalığı
Pankreatit	Orak hücreli anemi	Plöropnömoni	Spondiloartropati	
Behçet Hastalığı	Abdominal epilepsi		Septik artrit	
İnflamatuvar barsak hastalıkları	Hereditör anjiödem		Sarkoidoz	
Hiper IgD sendromu	Porfiri		Romatizmal ateş	
Kronik divertikülit/apandisit	Abdominal anjina		Juvenil idiyopatik artrit	
PFAPA				
HIDS				
Crohn hastalığı				
Alerjik reaksiyon				
Siklik nötropeni				
Hodgkin, Nonhodgkin lenfoma				
Malarya				

2.7. Tedavi

2.7.1. Kolşisin

Hastalığın tedavisinde etkin bir ilaç olarak kolşisin kullanılmaktadır. Kolşisin, antinflamatuvar etkisi nedeniyle eski çağlardan bu yana kullanılan, özellikle Orta-Güney Avrupa ve Orta-Kuzey İtalya'da çok sayıda rastlanılan, zambak ailesinin bir üyesi olan, Colchicum Autumnale adlı bitkiden elde edilen bir alkaloiddir (97). İlk kez 6. yüzyılda gut hastalığı için kullanıldığı sanılmaktadır (98). 1960'lı yıllarda yayınlarda kolşisin, AAA tedavisinde etkisiz olduğu ifade edilen ilaçlar listesinde yer almaktaydı. 1972 yılında Goldfinger ve Türkiye'de daha geniş hasta grubu içeren

çalışmalarıyla Özkan ve arkadaşlarının yayınları neticesinde kolşisin, AAA hastalarında tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir (32).

Kolşisinin günlük oral kullanımı, AAA ataklarının şiddet ve sıklığını belirgin olarak azaltmakta ve amiloidoz gelişimini büyük oranda önlemektedir (99). Kolşisin, oral alımından sonra jejunum ve ileumdan emilir. Lipofilik özelliğinden dolayı multiple hücre tipleri tarafından absorbe edilir ve ilk hedefi olan tubuline bağlanır (100). Biyoyararlanımı %50'nin altındadır (101). Kolşisin öncelikli olarak bilier ekskresyonla gaita ile atılır. Kolşisin metabolizmasında normalde az, fakat anlamlı bir rolü olan (%5-20), enterik ve hepatik sitokrom P450 3A4 sistemi ile kolşisin demetilize edilerek inaktif metabolitlerine dönüşür. Normal bireylerde renal eliminasyonla ise %10-20 ilaç atılımı olur (100).

Kolşisinin günlük kullanımı, ataklar sırasında kullanıma göre daha etkindir (102). Uzun süreli ve yüksek doz kolşisin kullanımının, endotel hücrelerinde birçok gen ifadesini değiştirdiği gözlenmiştir. Bu nedenle, yalnızca atak oluştuğunda kolşisin kullanılmasının, ani tedavi edici bir etki yaratamayacağı anlaşılmıştır (103). Kolşisin erişkinlerde 1-2 mg /gün dozda, atakları önleyebilen doza hastanın verdiği yanıtı göre kullanılır (104). Amiloidoz ile ilgili böbrek yetersizliği olan olgularda önerilen doz 2 mg /gün'dür. Üremik hastalarda, yan etkilerdeki artış oranı nedeniyle düşük doz kullanılabilir. Kolşisin tedavisi ile %65 hastada tam remisyon, %30 hastada atak sıklığında ve şiddetinde azalma sağlanır. %5 hasta tedaviye cevapsızdır (105). Yapılan bir çalışmada, yanıtı olmayan olguların büyük çoğunluğunda tedavi uyumsuzluğu gösterilmiştir (67). Lidar ve arkadaşları tarafından kolşisin tedavisinin başarısız olduğu AAA'li hastalarda, mononükleer hücrelerdeki bir genetik kusur ile ilgili olarak ilacın azalmış konsantrasyonunun olduğu öne sürülmüş ve tedavi cevabı olan hastalarda mononükleer kolşisin konsantrasyonunun, cevapsızlara oranla iki kez daha yüksek olduğu gösterilmiştir (106).

Uzun dönem oral kolşisin tedavisi nispeten güvenli bir tedavidir. Kolşisinin en sık rastlanılan yan etkileri ishal ve karın ağrısıdır. Özellikle yüksek dozlarda kullanımda gözlenir. Diğer görülen yan etkiler kaşıntı, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer toksisitesi ve testis fonksiyon bozukluklarıdır ve nadirdir (49). Yan etkilerden kaçınmak için, geçici olarak süt ve

süt ürünleri tüketiminin azaltılması gibi beslenme değişiklikleri, günlük dozların bölünerek kullanımı ve gerekirse doz azaltılması önerilebilir. Yakınmalar düzeldiğinde, basamaklı sistem kullanılarak uygun doza yeniden dönülür. Yan etkiler, 4-6 ayda bir yapılacak kontrollerle izlenmelidir (107). Kolşisin etkinliği, lökositlerde biriken ilaç düzeyiyle bağlantılıdır. Kolşisin, CYP3A4 ve/veya P-glikoproteinle etkileşen ilaçlarla birlikte alınır, renal ve/veya hepatik atılım azalacağı için, yan etkiler ortaya çıkar. Bu durumun dikkatlice izlenmesi, toksisite gelişiminin önlenmesinde önemlidir (100).

2.7.2. Diğer Tedavi Seçenekleri

AAA hastalarının yaklaşık üçte birinde, kolşisin'e yanıt alınmadığından, alternatif tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Oral kolşisin tedavisine yanıtız olgularda yapılan bir çalışmada, tedaviye ek olarak haftalık intravenöz kolşisin verilmesinin eklem bulguları haricinde atak sıklığını ve ağırlığını azalttığı rapor edilmiştir (106). Her ne kadar bu çalışmada parenteral kolşisin tedavisinin güvenilir olduğu rapor edilse de kolşisinin yan etkileri, özellikle yüksek dozlarda diyare ve karın ağrısı etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (106). Tunca ve arkadaşlarının tedaviye dirençli olgularda yaptığı bir çalışmada, AAA atağı sırasında IFN- α uygulamasının atakların kontrol altına alınmasında etkili olduğu gösterilmiştir (108). Yine Calguneri ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, kolşisin tedavisine ek olarak kullanılan devamlı IFN- α tedavisinin kolşisin dirençli atakların kontrol altına alınmasında etkili olabileceği gösterilmiştir (109). Diğer bir yeni tedavi yaklaşımı olarak 2 mg kolşisin kullanımına yanıtız olgularda Talidomid kullanımı bildirilmiştir. Talidomid kemotaksis inhibitörüdür ve monosit fagositozunu azaltır. Ayrıca selektif olarak TNF- α üretimini engeller. Fakat teratojenik etkileri ve periferik nöropati gibi toksik etkileri klinik kullanımını sınırlamaktadır (110). Yine yapılan çalışmalarda anti-TNF- α tedavisinin, AAA da özellikle kronik artrit veya eşlik eden ankilozan spondiliti olan olgularda kullanılabilineceğine, AAA ataklarını azalttığına ve amiloidoz gelişimini engellediğine dair raporlar mevcuttur (107,49). Gerilim, yorgunluk gibi ruhsal durumların, atakları tetiklemesinden yola çıkılarak, kolşisin'e dirençli bazı olgularda denenen SSRI'lar (Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri) hasta yakınmalarında

azalmaya neden olduğundan, kolşisin yanında kullanımı önerilmiştir (111). Özçakar ve arkadaşlarının yayınladıkları bir olgu raporunda SSRI tedavisinin kullanıldığı bir AAA olgusunda hiç atak görülmediği belirtilmiştir (112). 11 dirençli AAA olgusunu kapsayan SSRI tedavisinin değerlendirildiği başka bir raporda ise SSRI sonrası hastaların ataklarında belirgin azalma olduğu belirtilmiş (111), ardı sıra yayınlanan başka bir çalışmada kolşisin tedavisine yanıtı, dirençli ve sağlıklı kontrol gruplarında, serum ve trombosit serotonin düzeyleri değerlendirilerek, serotoninin kolşisin direncinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (113).

2.8. Amiloidoz

Amiloidoz, çeşitli organlarda amiloid fibrillerinin ekstrasellüler depolanması ile karakterize bir protein metabolizması hastalığıdır. Sistemik amiloidozun etyolojisi multifaktöriyel olup primer ve sekonder (reaktif) tipleri tanımlanmıştır (114). Amiloidoz (sekonder-reaktif), AAA'nın AA protein depolanmasından kaynaklanan progresif ve prognozu en çok etkileyen komplikasyonudur (4,5,30,51). Son dönem böbrek yetersizliğine kadar ilerleyebilen progresif nefropati ile karakterizedir. Amiloidoz da en sık böbrekler başta olmak üzere; gastrointestinal sistem (malabsorpsiyon, diyare), karaciğer (hepatomegali), dalak (splenomegali), kalp (restriktif kardiomyopati, EKG bulguları, konjestif kalp yetmezliği), tiroid (hipotiroidi), surrenal (adrenal yetmezlik) ve testisler de fibriler proteinlerin depolanması gözlenebilir. AA proteini; karaciğer tarafından sentezlenen yüksek dansiteli bir lipoprotein bileşiği (apoprotein) ve bir akut faz proteini olan serum Amiloid A öncül proteininin parçalanma ürünüdür. Özellikle IL-1 ile ilgili inflamatuvar sinyallerle ilişkili nitelikte olan serum Amiloid A, amiloid fibrillerin C-terminal kısmına polimerizasyonu ile AA proteine dönüşür (115). SAA1 ve SAA2, sekonder amiloid plaklarının ana komponenti olan AA1 ve AA2'nin serum prekürsörleridir. Her ne kadar serum AA'nın uzamış yüksek plazma seviyeleri AA proteinlerinin depolanmasına yol açsa da serum AA'nın bu yüksek konsantrasyonları tek başına amiloidoz gelişimi için yeterli değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda amiloidogenez için SAA geninin polimorfizmi üzerinde durulmaktadır (116) Cazeneuve ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, Ermenistan'da yaşayan 137 Ermeni hastanın SAA1 polimorfizmini değerlendirmişlerdir, SAA1 α/α

genotipinin amiloidoz riskini 7 kat arttırdığını saptamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (117).

AAA, amiloidoz ilişkisi, ilk defa 1955 yılında, amiloid nefropatisi modeli ile asemptomatik, proteinürik, nefrotik, azotemik, üremik dönemler olmak üzere beş farklı safha halinde rapor edilmiştir (48). 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 (50). Kolşisin kullanımından önce, amiloidozun tüm dünyada bu hastalığın sonucu olarak benzer sıklıkta gözlenmemesi nedeni ile amiloidoz gelişiminin etnik köken, heredite ve çevresel faktörlerden etkileniyor olduğu düşünülmüştür. Ailesinde amiloidoz bulunan 600 Türk AAA hastasında yapılan bir çalışma ile genetik yatkınlık gösterilmiştir (4). Yine kolşisin profilaksisinden önceki dönemlerde Ermenistan'da yaşayan Ermeniler'de amiloidoz sıklığının Amerika'da yaşayan ırktaşlarına oranla daha sık olmasından yola çıkılarak amiloidoz gelişiminde çevresel faktörlerin de rolü olduğu öne sürülmüştür (31).

AAA da gelişen amiloidoz olgularının büyük çoğunluğu, 40 yaşın altındadır (33). Her ne kadar geç başlangıçlı AAA hastaları amiloidoz için düşük riske sahip olsa da, Türkiye'den yapılan bir yayında, Türkler'de 40 yaşından sonra tanı konmuş hastaların da aynı riske sahip olduğu rapor edilmiştir (29). Amiloidoz iki farklı klinik ile ortaya çıkar:

Fenotip I : Klasik klinik tablo ile birlikte amiloidoz vardır.

Fenotip II: Amiloidozu açıklayacak herhangi bir klinik tablo ya da AAA bulguları olmadan hastanın doğrudan amiloidoz tablosu ile presente olduğu durumdur.

AAA amiloidozunun en önemli özelliklerinden biri hiç febril atak görülmeden renal komplikasyonların ortaya çıkabilmesidir. Fenotip II'olarak adlandırılan ve serozit nöbetlerinin eşlik etmediği bu tablonun AAA hastaları içinde insidansı %7 ile %25 arasında bildirilmiştir, bazı verilerde ise hiç fenotip II hastasına rastlanmamıştır (4). AAA'da gelişen amiloidozun atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu düşünülmekteydi (118) ve bu görüş büyük oranda amiloid nefropatisi, ateş ve inflamasyon atağı görülmeden önce ortaya çıkan fenotip

II hastalarının olmasına dayandırılmaktaydı (54). Ancak yakın zamanda saptanan bulgular amiloidoz ile hastalığın şiddeti arasında genel bir ilişki olduğunu destekler yöndedir (57). Genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirildiği çok sayıdaki çalışmada amiloidoz gelişimi ile ilişkilendirilen MEFV mutasyonları konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır. Uluslararası FMF Birliği, V726A mutasyonunun hastalığın klinik şiddetinin daha düşük olduğu ve amiloidozun daha az geliştiği Ashkenazi Yahudileri, Dürzî'ler ve Ermeniler'de daha yüksek sıklıkta bulunmasından dolayı bu mutasyonun amiloidoz gelişiminden daha az sorumlu olduğunu öne sürmüştür (28). Ancak V726A mutasyonunu homozigot veya birleşik heterozigot olarak taşıyan hastalarda da amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (119). Amiloidozu olan Ashkenazi dışı Yahudi AAA hastalarında en yüksek MEFV mutasyon sıklığı Livneh ve ark. tarafından bildirilmiştir (19). Otuz AAA'lı ve amiloidozlu hastanın değerlendirildiği çalışmada 29 hastanın M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Shohat ve ark. Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler ve Ermenilerden oluşan hasta grubunda M694V mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 87 hastanın 18'inde (% 21) amiloidoz bulunduğunu bildirmiştir (35). Shohat ve ark. bu çalışmalarının sonuçlarından yola çıkarak AAA'e ait semptomları bulunmayan ancak M694V/M694V genotipindeki hastalarda kolşisin tedavisine başlanması ve tipik AAA kliniği bulunan ancak M694V mutasyonunu taşımayan hastalarda ise kolşisin tedavisinin kesilmesini önermiştir. Ancak Türkiye'den bildirilen diğer bir çalışmada Yalçinkaya ve ark. M694V mutasyonu dışında genotipik özelliği olan hastalarda da amiloidoz gelişebileceğini göstermişlerdir (119).

Amiloidozun seyri; prelinik, proteinürik, nefrotik ve üremik olmak üzere 4 döneme ayrılır (79). AAA ile ilişkili amiloidozda en sık gözlenen klinik tablo nefrotik sendromdur. Hastalar genellikle normotansiftir ve hematüri gözlenmez (54) AAA hastalarında mutlaka düzenli aralıklarla tam idrar tetkikinin yapılması gerekmektedir. Çünkü amiloidoz gelişiminin erken dönemlerinde idrarda proteinüri görülmektedir. AAA olan hastalarda, nefritik bir idrar sedimenti olmaksızın, sürekli proteinürinin varlığı amiloidozu düşündürmelidir. AAA saptanmış 35 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada proteinürinin, yaygın sistemik amiloidoz varlığında tek belirtisi olduğu ve proteinüri saptandıktan sonra 5 yıllık sağ kalımın % 20 olduğu bildirilmiştir (120). Proteinüri varlığında mutlaka renal veya rektal biyopsi ile

amiloidoz gösterilmelidir. Çalışmalar, AAA ile ilişkili amiloidozun tanısında biyopsi uygulanan bölgenin, duyarlılığı etkilediğini ve duyarlılığın renal biyopsi için % 88, rektal biyopsi için % 50-80, gingival örnekleme için de % 60 olduğunu göstermiştir. Kemik iliği biyopsileri ve abdominal yağ dokusu aspirasyonları amiloidoz tanısında kullanılabilir diğer yöntemler olarak bildirilmektedir. Abdominal yağ dokusu aspirasyonu rektal biyopsi kadar duyarlı iken (% 60-90), kemik iliğinden yapılan biyopsiler daha az (% 50-55) duyarlıdır (121). Ancak tanı kesin olarak böbrek biopsisi ile konulmaktadır. Amiloidozun tanısı ve izleminde s2 mikroglobulin ve mikroalbuminürinin AAA'li hastalarda da marker olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir. Kronik diyaliz tedavisi uygulanmaya başlanmadan önce hastalar renal amiloidozdan öldüğünden ekstrarenal amiloidozla ilgili kısıtlı sayıda kanıt vardı. Ancak son yıllarda diyaliz ve böbrek transplantasyonu ile hastaların ömrü uzadıkça kalp, böbrek üstü bezleri, karaciğer, tiroid bezleri ve ince barsakta amiloid depozitleri görülmüştür. İnce barsak amiloidozuna bağlı ölümler bildirilmiştir. Amiloidozun ekstrarenal manifestasyonunda, hastalar karşımıza diyare, malabsorbsiyon, karaciğer enzim yüksekliği, portal hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve aritmi gibi bulgularla çıkabilmektedir (48).

Yapılan birçok çalışmada amiloidoz gelişimi ile ilgili risk faktörleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Erkek cinsiyet (40) ve ailede sekonder amiloidoz hikayesi (4) risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Türkiye'de ve dünyada yapılan araştırmalar ışığında, özellikle M694V homozigot olan olgularda, amiloidozun daha sık geliştiği kabul edilmektedir (5,18,35) Diğer risk faktörleri olarak SAA1 α/α genotipi (41) ile MEFV geninde ALA138GLY alterasyonu (122) belirtilmektedir. Amiloidoz insidansı etnik gruplara ve kolşisin tedavisi alıp almadığına bağlı olarak değişmektedir. Sonuç olarak kolşisin tedavisinin atakları tamamen önleyemese bile AAA'lı hastaların çoğunda amiloidoz gelişimini engellediği kesin olarak kanıtlanmıştır (22). Kolşisin tedavisi uygulanmazsa transplante hastalarda da böbrekte amiloidoz yeniden gelişebilmektedir.

2.9. Ailevi Akdeniz Ateşinde Solunum Sistemi Tutulumu

AAA'da, ateş ile ilişkili plöritik göğüs ağrısı atağı olarak kendini gösteren plevra enflamasyonu, Tel-Hashomer (4) grubunun yaptıkları bir çalışmanın

sonuçlarına göre hastaların %45'inde gözlemlenmektedir ve bu durum hastalığın abdominal ataklar ve artritin ardından en sık gözlenen üçüncü belirtisidir (5). “Göğüs atakları” inspirasyon ile artış gösteren tek taraflı plöritik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hızlı-yüzeysel soluma ile karakterizedir. Vücut sıcaklığında 38,5-40°C'ye kadar olan artışın eşlik ettiği bu ataklar diğer bölgelerdeki ataklara benzer şekilde genellikle 1-3 gün sürmekte ve her hangi bir tedavi uygulanmadan kendiliğinden sona ermektedir. Kostofrenik açıda az miktarda eksuda radyolojik olarak belirlenebilir. Belli aralıklarla aspire edilebilecek bu eksuda çok sayıda nötrofil içermektedir ve 48 saat içerisinde kendiliğinden yok olmaktadır (123). Ataklar arası dönemde genellikle fizik muayene ve göğüs radyografisi sonuç vermemektedir fakat zaman zaman, atak tarafındaki kostofrenik açı hissizleşebilmektedir ve tekrar eden ataklar, plevral kalınlaşma ve adezyonlara neden olabilmektedir (5). AAA hastalarında solunum sisteminin uzun vadeli sekelleri tanımlanmamıştır (6-8). Göğüs ataklarının küçük bir kısmının nedeni plörezi yerine perikardittir (124). Bir çalışmada, 4000 hastanın gözlem kâğıtlarının incelenmesi sonucunda sadece 27 hastada (%0,675) tipik göğüs perikarditini gösteren, elektrokardiyogram, ekokardiyogram ya da teleradyografisine rastlanmıştır (125). Neyse ki AAA'in perikardiyal atakları da diğer hastalık bölgelerindeki ataklara benzer bir süreç takip etmekte ve kısa süreli, kendiliğinden sona eren, sekel bırakmayan özellik taşımaktadır. Tekrar eden ve kronik ataklar devam eden kolşisin tedavisi ile önlenebildiğinden, daha nadirdir.

2.9.1. AAA ve Tekrar Eden Pnömoni

AAA patogenezinde nötrofiller (5) yer almakla birlikte, AAA'de ne normal lökosit fonksiyonundan türevlenme (125) ne de enfeksiyon gelişimi görülmemektedir (18). Bununla beraber AAA'da plevral enflamasyonun varlığı kimizaman, tekrar eden pnömoni yanlış teşhisi ile sonuçlanabilmektedir. Bu hatalı teşhisin nedenleri, plevral enflamasyona eşlik edebilen atelektazi (123) ve daha yaygın olarak, semptomların yanlış yorumlanmasıdır. Göğüs atakları AAA'in ilk ya da daha nadir olarak tek semptomu olduğunda, doğru teşhisin konulması yıllar alabilmektedir. Bu süreç içerisinde hasta, kolşisin almadan, tekrar eden kürlerde gereksiz antimikrobiyal terapi almaktadır. Bu bir yandan hastanın gereksiz toksik etkilere maruz kalmasına

neden olurken, bir yandan da hastadaki amiloidozun kontrolsüz kalmasına neden olmaktadır. Nadiren diğer AAA ile ilişkili durumlardan, özellikle de vaskülitlerden ve tromboemboliden, kaynaklanan pulmoner sızıntılar oluşabilmektedir ve ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

2.9.2. AAA ve Göğüs Maligniteleri

Yıllar boyunca, peritoneal mezotelyom hastalarında tekrar eden abdominal ataklarla ilgili olgu raporları yayınlanmıştır (126,127). AAA'li en az 4 hastada mezotelyom bildirilmiştir, 3 hastada peritoneal mezotelyom belirlenirken bir hastada da akciğer mezotelyomu gelişmiştir ve bu durum seröz membranın kronik ya da tekrar eden uyarılması ile ilişkilendirilmiştir. Yazarların 5000 AAA hastasının dâhil edildiği bir çalışma grubunda ise hiçbir peritoneal mezotelyom olgusuna rastlanmamıştır. AAA'in geç görüldüğü, Romatoid artrit'li yaşlı bir olguda ise malign plevral mezotelyom belirlenmiştir. Wild-type AAA geninin (MEFV) tümör baskılayıcı gen özelliği gösterdiği ve gendeki mutasyonların hem AAA fenotipine hem de anti-tümör özelliğinde kayba neden olduğu öne sürülmektedir (128). Buna karşın, yazarların tecrübeleri mezotelyom ile AAA arasındaki olası bir ilişkiyi desteklememektedir. Bunun da ötesinde, İsrail'deki tüm kanser hastalarının verilerini tutan İsrail Kanser Kayıtlarına göre AAA hastalarında kanserin görülme sıklığında bir artış gözlemlenmemektedir.

2.9.3. AAA ve Astım

Risk altındaki popülasyonlarda mutant MEFV taşıyıcılarının oranı $1/5$ ile $1/16$ arasında- oldukça yüksektir (88). Bu yüksek oran taşıyıcılar için var olan bir seçim avantajını ortaya koymaktadır. Bu hipotez öncelikle astım olgularında test edilmiştir. Yapılan bir çalışmaya göre astımın prevalansı İsrail Savunma Kuvvetlerine bağlı 626569 askerde %2,96 ve AAA taşıyan 869 askerde ise %0,92 olarak belirlenmiştir ($p < 0,0005$) (6). Bu bulgular ikinci bir çalışmada da onaylanmıştır. 100 AAA hastasında astım prevalansı, beklenen değer %5 olmasına karşın %1 olarak bulunmuştur (7). Kuzey Afrika (8) ve Aşkenazi (41) Yahudilerinde MEFV taşıyıcılığının avantajını araştıran iki farklı çalışmada ise, heterozigotlar ve kontroller arasında astım prevalansı açısından istatistiksel anlamlı bir fark

belirlenmemiştir. Bu çalışmalar taşıyıcı olma durumunun astımdan korunma sağladığı hipotezini zayıflatsa da MEFV homozigotluğunun böyle bir etkisi olduğu söylenebilir. AAA'de astımdan korunma durumu hala yanıtlanmamış bir soru olsa da, bu iki hastalık arasındaki olası negatif bir ilişki ilgi uyandırıcıdır. Öncelikle, olası bir genetik ilişki (linkage) eşitsizliği için, astım ile ilişkili genlerin 16p13.3 kromozomunda yer alan MEFV genine yakın olması gerekmektedir (23). Bu aday genler arasında, insan mast hücrelerinde fazla eksprese edilen ve bronşial enflamasyonda ve kasılmada görev alan serin proteazları kodlayan triptaz genleri yer almaktadır (128). Ayrıca IL-4 reseptör alfa geninin astım ve atopi için 16p-ilişkili şüphe lokusunda yer aldığı belirlenmiştir (129). Bu bulgular; genin, gerçekten de atopi ve astım şüphe lokusunda yer aldığını göstermektedir ama genin, kodlayan bölge dışındaki varyasyonları, şüphe durumunu etkileyebilir. MEFV'nin, etkisini IL-4 reseptör alfa geni üzerinden gösteren düzenleyici bir gen olduğu düşünülebilir. Eozinofiller de, nötrofillerde de eksprese edilen ve MEFV geni tarafından kodlanan pyrin proteini üzerinden de AAA ve astım arasında ekstra bir ilişki sağlanabilmektedir (25,26). Pyrinin normal eozinofil fonksiyonu için elzem olduğu ve mutant pyrinin AAA hastalarında eozinofil aracılı bronşiyal enflamasyonu ve kasılmayı azalttığı ve bunun sonucunda astım frekansının azaldığı sonuçlarına ulaşılabilir. Serum eozinofil katyonik protein seviyelerinin AAA'li semptomatik hastalarda, sağlıklı kontrollere ve aktif astımlı hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (130). Eozinofil katyonik proteini, üç adet 21 kDa'luk spesifik eozinofil granül proteinlerinden biridir. Bu protein, eozinofil aktivitesinin bir göstergesidir ve aktif astımı olan hastalarda seviyesi artmaktadır (131). Bu durum pyrin ekspresyonu ile birlikte eozinofillerin AAA patojenezindeki olası rolünü işaret etmektedir. Buna karşın, bu ilişkinin kesin doğası ve astımı nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Devam eden AAA ataklarının engellenmesinde kullanılan kolşisin ilacı antiinflamatuvar etkileri aracılığıyla astımı hafifletebilmektedir (132). Buna karşın, son zamanlarda yapılan çalışmalar kolşisinin astım üzerindeki etkilerinin plasebo etkisinden farklı olmadığını göstermektedir (133).

2.9.4. AAA Amiloidozunda Pulmoner Tutulum

AA tipi amiloidoz, tedavi görmeyen AAA hastalarının çoğunda gelişmektedir ve pek çok dokuda tutulumu neden olmaktadır. Organ disfonksiyonu tutulumun en ciddi sonucudur buna karşın genellikle sadece böbreklerde gerçekleşmektedir (4). AAA amiloidozunda böbrek hastalığı subklinik evreden proteinürik, nefrotik, azotemik ve son olarak üremik evrelere kadar görülebilmektedir. Amiloidoz nedeniyle gerçekleşen son evre böbrek hastalığı olan AAA hastalarında yaşamın diyaliz ve böbrek nakli ile uzatılması, ekstra-renal amiloid birikmesinin devam etmesine neden olmakta ve bu sürecin sonunda gastrointestinal sistem, tiroid, adrenal bez, over, kalp ve akciğer hastalıkları görülebilmektedir (106). AAA, pulmoner amiloidoz ile ilişkili olabilir fakat bu durum nadiren semptomatiktir ve genellikle hastalığın ileri safhalarında meydana gelmektedir (9). Bu konuda yayınlanmış ilk çalışmada 470 FMF hastasından 42'sinin otopsi sonuçları akciğer periferinin alveolar septasında çok ince amiloid birikmelerinin varlığını göstermiştir. Bu birikmelerin hastalarda her hangi bir semptoma yol açmadığı bildirilmektedir (4). Son zamanlarda yayınlanmış bir makalenin verilerine göre; Mayo klinikte 1980 ve 1993 yılları arasında pulmoner amiloidoz teşhisi konulan 55 hastanın sadece birinde AAA bulunduğu bildirilmiştir. Bu hastada, bilateral lenfadenopati ile birlikte diffüz dokular arası sızıntı belirlenmiştir (134). Bugüne kadar AAA'e ikincil olarak gerçekleşen pulmoner amiloidoz sadece iki hastada bildirilmiştir (134,135). Bu vakaların birinde: Öksürük ve ilerleyen nefes darlığı ile birlikte pulmoner hipertansiyonu olan, klinik ve radyolojik bulguları dokular arası akciğer hastalığını işaret eden bir hastadaki AAA'e ikincil olarak gelişmiş bir pulmoner amiloidoz durumu bildirilmektedir. Amiloidoz teşhisi ancak akciğer biyopsisinin ardından konulabilmiştir Ayrıca ilginç bir şekilde, hastada akciğer fonksiyonlarında ağır kayba neden olan diffüz pulmoner amiloidoz semptomları, klinik olarak belirlenebilecek bir böbrek hastalığının ortaya çıkmasından önce görülmüştür. Hasta amiloid kardiyomyopati ile ilişkili ventiküler fibrilasyon sonucunda ölmüştür (136). Bununla birlikte, AAA'in AA Amiloidozunda, AL-tipi klinik tablonun çok nadiren geliştiğinin belirtilmesinde yarar vardır.

2.9.5. AAA'de Pulmoner Emboli

Amiloid nefropatinin nefrotik evresi ile ilişkili olan hiperkoagülabilité durumu tromboemboli riskini arttırmaktadır. Bu koşullar altında gerçekleşen pulmoner emboliyi gösteren yayınlanmış hiçbir rapor olmasa da, amiloidozlu en az 6 hastanın tromboembolik durum sonucu öldüğü ve bu hastalardan birinde masif pulmoner emboli belirlendiği bildirilmektedir. Bir raporda, vena cava superior sendromlu bir AAA hastasında, öksürük, ses kısıklığı, eforla nefes darlığı ve boyun şişmesi görülmüştür (135). Hastada ne nefrotik sendromun, ne de amiloidozun herhangi bir kanıtı belirlenebildiğinden ve hastanın kardeşine AAA'den daha sık rastlanan ve tromboembolik duruma neden olabilecek Behçet hastalığı teşhisi konulduğundan yazarlar, hastada tromboemboli riskini arttıran, AAA ile Behçet hastalığının bir tür çakışması durumunun olduğunu varsaymışlardır. AAA hastaları, devam eden enflamasyon, artmış serum CRP seviyesi, COX-2 inhibisyonunun aşırı kullanımı gibi hastalarda arteriyel plak oluşumunu ve plak yırtılmasını hızlandırabilecek süreçler nedeniyle, yüksek kardiyovasküler risk ve dolayısıyla yüksek arteriyel tromboembolik durum riski grubunda değerlendirilmelidir (136). Buna karşın bir çalışmada AAA hastaları ile eşdeğer kontrolleri arasında, kardiyovasküler hastalık hızlarının benzer olduğu belirlenmiştir (137). Bu durumda kolşisinin yukarıda belirtilen risk faktörlerini engelleyebilme olasılığı öne sürülmektedir (137).

2.9.6. AAA Vaskülitinde Pulmoner Tutulum

AAA sıklıkla dört vaskülit tipiyle ilişkilendirilir: PAN, HSP, uzun süren ateşli miyaji ve Behçet hastalığı. Akciğer hastalığı PAN'da nadiren görülmesine rağmen, dokular arası pnömoni, dokular arası fibrözis, bronşiolit obliterans ve pulmoner sızıntılar halinde kendini gösterebilmektedir ve aynı şiddette nefes darlığına, öksürüğe, hemoptizi, göğüs ağrısı ve ateşe neden olabilmektedir (138). HSP'de de pulmoner tutulum benzer şekilde nadirdir. Buna karşın göğüs radyografisinde pulmoner hemoraji durumunda alveolar, dokular arası pnömoni durumunda ise retikülonodüler sızıntılar görülebilmektedir (139). Son olarak Behçet hastalığı arteriyel anevrizma ile akciğer tutulumuna neden olabilmektedir ki bu anevrizmanın yırtılması durumunda hemoptizi, büyük ölçüde kanama ve kendini; ateş, sızıntılar,

hemoptizi, derin damar trombozu ve emboli ile gösteren organize pnömoni gelişebilmektedir (140). Teorik olarak söz konusu vaskülitler AAA'de akciğer tutulumu gibi gözlemlenebilmektedir. Bunlara ek olarak, AAA'li bir hasta ile ilişkili olgu raporunda hastanın histolojik ve patolojik bulgularının akciğer enfarktüsü ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (141).

2.10. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testleri akciğer hastalığının varlığını saptamak, akciğer fonksiyon bozukluğunu ve bu bozukluğun derecesini göstermek, uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılır.

SFT, solunum disfonksiyonu olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Solunum disfonksiyonu bulunan hastanın subjektif semptomları hastalık ciddiyeti ve progresyonu ile her zaman korelasyon göstermemekte ve objektif bir değerlendirme imkanı sağlamamaktadır. SFT, bronşial astım ve obstrüktif akciğer hastalıklarında olduğu gibi tanıya yardımcı bir değerlendirme sağlaması yanı sıra hastanın uzun süreli takibinde hastalığının durum ve progresyonu, alevlenme veya stabilite dönemlerine ait değerli bilgiler vermektedir. Çevresel irritanlara maruz kalan, radyasyon tedavisi almakta bulunan ve akciğere toksik etkili ilaç kullanımı mevcut hastaların takibinde de önemli bir yere sahiptir. Akciğer dışı hastalıklarda örneğin nöromusküler, kardiovasküler ve inflamatuvar hastalıklarda solunum fonksiyonları, hastalığın prognozu hakkında bilgi verebilmektedir (10).

Solunum fonksiyon testlerinde kullanılan cihazlara 'spirometre' adı verilir. Spirometreler inspirasyon veya ekspirasyonda oluşan akım ya da volum değişikliklerini ölçebilen cihazlardır. Sakin solunum, zorlu inspirasyon veya ekspirasyon, hızlı ve derin bir solunumun belli bir sürede yapılması sırasında volum, zaman ve akım değerlerinin ölçümünü sağlamaktadır. Solunum fonksiyon testlerinde sonuçlar ölçümün yapıldığı toplumdaki sağlıklı kişilerde cinsiyet, boy, yaş grupları oluşturularak elde edilen bazal (prediksiyon-predikt) değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir. Spirometrik ölçüm ilk kez volüm-zaman ilişkisi kullanılarak ölçülmüştür. Daha sonra akım-volüm, yüzde gaz konsantrasyonu - volüm gibi değerlerden de yararlanılmıştır (142).

Solunum fonksiyon testleri 4 ana başlık altında incelenir.

1. Ventilasyon testleri: Statik ve dinamik akciğer volümleri, direnç, kompliyans ölçümünü içerir.
2. Gaz değişimi ile ilgili testler: Kapanma volümü, nitrojen washout testinden oluşur.
3. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)
4. Solunumun kontrolü ile ilgili testler: CO₂'ye solunum yanıtı, solunum paterni analizinden oluşur.

Birçok klinikte yaygın olarak kullanılan ve en çok yararlanılan testler ventilasyon fonksiyonunu değerlendiren testlerdir.

Ventilasyon Testleri

Akciğer volümleri statik ve dinamik akciğer volümleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Statik volümlerin ölçümünde zamana bağımlılık yokken dinamik volümler zorlu solunum sırasında ölçülmektedir.

1. Statik Testler

Statik akciğer volüm ve kapasiteleri, statik kompliyans ve solunum kas gücü ölçümlerini içerir. Statik akciğer hacmi, akciğer ve göğüs duvarının esneme özelliklerini yansıtır.

2. Dinamik Testler

Dinamik akciğer volümleri hava yollarının durumunu bize yansıtır. Havayolları obstrüksiyonunun belirlenmesinde kullanılırlar, zorlu ekspirasyon ve inspirasyon sırasında değerlendirilirler. Dinamik akciğer testleri; zorlu vital kapasite ölçümü ve volüm-zaman eğrisi, akım-volüm eğrisi, maksimal istemli ventilasyon ve hava yolu direnç ölçümü olmak üzere 4 bölümde incelenir.

Zorlu vital kapasite ölçümlerinde kişinin sakin solunumu takiben ekspirasyonun sonrasında yapabileceği en hızlı ve en derin inspirasyonu yapması, bunu, rezidüel volüm seviyesine kadar sürdürdüğü hızlı ve en derin ekspirasyonla tamamlaması sağlanır. Ekspirasyon en az 6 saniye sürdürülmelidir. Böylece elde edilen eğriler yardımı ile zorlu ekspiratuar vital kapasite (FVCE), zorlu inspiratuar

vital kapasite (FVCI) ölçülür. Bu iki değerin ölçüm sonuçları sağlıklı erişkinde birbirine eşit olmalıdır. Göğüs hastalıkları hekimleri en sık karşılaştıkları hastalık grubu olan intratorasik solunum yolu hastalıklarında ekspirasyonun etkilenmesi nedeniyle değerlendirmede ekspirasyonda ölçülen FVC den yararlanırlar (142).

FVC (Zorlu Vital Kapasite): Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı bir ekspirasyonla dışarı atılan hava volumudur. VC'den farkı, manevranın çok hızlı yapılmasıdır. Normal sağlıklı kişilerde FVC, VC'ye eşittir. İleri derecede havayolu obstrüksiyonunda zorlu ekspirasyonun yarattığı bronşöler kollaps nedeniyle FVC, VC'den daha düşüktür. Amfizemde, küçük havayollarının doku desteğinin azalması, kronik bronşit, astım, bronşektazi ve kistik fibroziste de mukus tıkaçları ve bronşöler konstriksiyon buna neden olur (143). FVC, obstrüktif akciğer hastalıklarında hava tutulumu olduğunda azalır, özellikle amfizemde 2mm'den küçük hava yolu obstrüksiyonlarında azalma tipiktir. FVC manevrası sırasında terminal hava yolları erkenden kapanabilir (örneğin daha gerçek rezidüel hacme gelmeden önce), böylece hava uçlarda hapsolür ve spirometre ile ölçülemez. FVC restriktif akciğer hastalıklarında da fibrotik doku arttığı için azalmaktadır. Ayrıca akciğerlerin vasküler patolojilerinde, akciğer konjesyonlarında, pnömonilerde, pulmoner ödemde de azalma görülür. Akciğerde plevrada yer kaplayan tümörlerde, plevrada sıvı toplanmasında, nöromusküler hastalıklarda (myastenia gravis vb.), göğüs deformitelerinde, obezitede, gebelikte FVC azalır.

FEV1: Zorlu ekspirasyon manevrasının 1.saniyesinde atılan hava volumudur. Bu değer volüm olarak ifade ediliyorsa da aslında bir saniyedeki akım hızını (volüm/zaman) ifade eder yani hızı gösterir. Normalde ekspirasyonun 1.saniyesinde akciğer volumunun %75-80'nin atılmış olması gerekir. Genellikle büyük havayollarını yansıtır, FEV1'deki azalma büyük hava yolları obstrüksiyonunu düşündürür. Mukus sekresyonu, bronkospazm, inflamasyon veya elastik doku kaybı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan havayolu obstrüksiyonu FEV1'de azalmaya neden olur. Ancak erken dönemde küçük havayollarındaki obstrüksiyonu yansıtmaz. Restriktif patolojilerde ise FVC'deki azalmaya bağlı olarak azalır. FEV1, kooperasyon ve hasta eforuna bağımlı bir parametredir (143).

FEV1/FVC% (Tiffeneau indeksi): Obstrüktif ve restriktif ventilatuar bozuklukların değerlendirilmesinde önem taşır. FVC ve FEV1 düşük iken, bu oranın beklenen değere yakın veya bu değerden yüksek oluşu restriktif bir bozukluğu, beklenen değerden düşük oluşu ise obstrüktif bozukluğu gösterir.

FEF 25-75% (MMF = Maksimal Midekspiratuar Akım Hızı): Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı olarak tanımlanır. Zorlu ekspirasyonda, havanın ilk %25'i atıldıktan sonraki %50'lik volüm atılırken saptanan akım hızıdır. Zorlu vital kapasite eğrisi yardımı ile zorlu vital kapasitenin %25 ile %75 arasındaki volümün ne kadar zamanda çıkartıldığı hesaplanarak maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (FEF %25-75) hesaplanabilir. FEF %25-75, zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan segmentidir. Normalde 2-4 l/sn'dir. Hava yollarındaki obstrüksiyonu erken dönemde gösteren özellikle orta ve küçük hava yollarının obstrüksiyonunu belirleyen en önemli parametredir. Obstrüktif hastalıkların erken dönemlerinde bu parametre azalır. Bazan restriktif hastalıklarda da azalma gösterebilir (143). FEF 25-75% sonuç olarak hastanın eforuna FEV1'den daha az bağımlı olduğundan erken hava yolu obstrüksiyonunu göstermede daha duyarlı bir indikatördür.

PEF (Ekspirasyonun zirve noktasındaki akım hızı): Ekspirasyonda hava akım hızının en yüksek olduğu noktadır. Büyük hava yollarındaki (trakea, ana bronşlar gibi santral hava yolları) obstrüksiyonu gösteren parametredir. Hava yolları dışında ekspiratuar solunum kaslarının durumu hakkında bilgi verir. Normal erişkinde 8-10 l/sn'dir.

Solunum Fonksiyon Testinin Yorumlanması

Havayollarının çapı ve dolayısıyla akım, doğrudan akciğer hacimleri ile ilgili durumdadır. Forse edilmiş ekspirasyon manevrası sırasında, havayolları pozitif intratorasik basınç dolayısıyla daha da daralmıştır. Bu "hava yollarının dinamik kompresyonu" maksimum ekspirasyon akım oranlarını kısıtlar. Zıt etki inspirasyon manevrası sırasında negatif intratorasik basıncın hava yolları çaplarını devam ettirmeye yöneldiği zaman görülür. Havayollarının çapındaki bu değişiklikler solunum döngüsünün önemli bir kısmında inspiyumdaki akım oranlarının ekspirasyuma göre daha fazla olması sonucunu meydana getirir. KOAH 'da ve astımda ekspirasyon akım oranlarının uzaması bronkospazm (astım), yoğunlaşmış

sekresyonlar (bronşit) ve akciğer esnek geri çekilmesinin azalması (amfizem) nedeniyle dahada belirgin hale gelir. Üst havayollarının sabit obstrüksiyonunda akım, dinamik kompresyondan çok daralmış segmentin çapı ile sınırlandırılmıştır. Bu da inspirasyon ve ekspirasyon akımlarında eşit bir azalma sonucunu meydana getirir. Restriktif akciğer hastalıklarında doku esnekliğinin azalması büyükçe havayollarının çapını devam ettirmeye çalışacağından, kıyaslanabilir akciğer volümlerinde akım oranları sıklıkla normalden daha fazladır bununla beraber küçük havayollarının testleri anormal olabilir.

Obstrüktif Ventilatuvar Defekt:

Obstrüktif ventilatuvar defekt, maksimal hava akım hızlarının maksimal volümlere (VC) oranla orantısız bir şekilde azalmasıdır. FEV₁/FVC'nin % 70'in altında olması obstrüksiyonu gösterir. Erken dönemde spirogramın son bölümünde akım hızlarında azalma görülür, akım-volüm eğrisinde konkavlaşma gözlenir, buna karşılık büyük havayollarını yansıtan başlangıç bölümünde değişiklik olmaz. Havayolları hastalığının ilerlediği durumlarda FEV₁'de de azalma belirginleşir (143) (Tablo 5). Obstrüktif hastalıklarda RV ve TLC artar. Özellikle amfizemde RV, TLC'den daha fazla arttığından RV/TLC oranı artar. Amfizem gibi akciğer elastikiyetini azaltan durumlarda FRC artar. İnterstisyel fibrozis gibi durumlarda ise FRC azalır.

Restriktif Ventilatuvar Defekt:

Statik akciğer volümleri akciğer ekspansiyonunun kısıtlayan nöromusküler hastalıklar, göğüs duvarı ve abdomene ait hastalıklar, plevrayı tutan hastalıklar, akciğerlerde interstisyel fibrozise neden olan durumlar ve alveol ünitelerinde azalmaya neden olan akciğer rezeksiyonu, atelektazi ve skar dokusu sonucunda azalır. Restriktif ventilatuvar defekti en iyi tanımlayan özellik TLC'deki azalmadır. VC ise restriktif, obstrüktif ve mikst ventilatuvar defektlerin ayırıcı tanısında yararlı bir parametre değildir (143) (Tablo 6). Restriktif akciğer hastalıklarında RV azaldığı için akım-volüm halkası sağa doğru yer değiştirir. FVC azalmıştır. Ancak FVC azalması dikkate alındığında PEF, FEF %25, FEF %50 ve FEF %75 azalmamıştır. Normal bir akım-volüm halkasının yanlardan daralmış küçük bir kopyesidir (142).

Tablo 5. Obstrüktif hastalıklarda SFT parametreleri

HASTALIK	FEV1	FVC	FEV1/FVC	Reversibilite	Küçük havayolu testleri	Akciğer volümleri	DLCO	Akım hacim eğrisi
Kr.bronşit	↓	↓	↓	İrreversible	Anormal	↑	N	Anormal
Amfizem	↓	↓	↓	İrreversible	Anormal	↑	↓	Anormal
Astım	↓	↓	↓	↑	Anormal	↑	N	Anormal
Küçük havayolu hast.	N	N	N	İrreversible	Anormal	N	N	N
Yukarı havayolu obstr.	↓	↓	↓	İrreversible	N veya Anormal	N veya ↑	N	Anormal

Tablo 6. Restriktif hastalıklarda SFT parametreleri

HASTALIK	FEV1/FVC	REVERSİBİLİTE	AKCİĞER VOLÜMLERİ	DLCO
Parankim hast.	N veya ↑	N	↓	↓
Rezeksiyon	N	N	↓	↓
Plevra, göğüs duvarı hast.	N	N	↓	N
Solunum kas hast.	N	N	↓	N
Mikst patoloji	↓	N veya ↑	↓	↓
İzole gaz transfer azlığı	N	N	N	↓

Basit solunum fonksiyon bozuklukları sadece tek tip bir hastalığa bağlı olmayıp bazen kombine tip solunum fonksiyon bozukluğunu (örn.restriktif ve obstrüktif) gösterebilir ki bu da yorumu güçleştirir. Solunum fonksiyon testleri klinik bulgular ve röntgen bilgileri ile desteklenirse çok yardımcıdır (144).

2.11. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, sağlık durumunun ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür, sadece hastalık olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik halidir (145). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

(Health related quality of life, HRQOL) ise; esas itibariyle kişinin sağlığı tarafından belirlenen, klinik girişimlerle etkilenebilen genel yaşam kalitesinin bir bileşenidir. Kişinin, hastalığı ve uygulanan tedavilerin fonksiyonel etkilerini nasıl algıladığı ile ilişkilidir (146).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kronik hastalıkların etkilerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Yaşam kalitesi ölçümü hastalığın günlük yaşama, sağlığa ve iyilik hali üzerine olan etkilerinin formalize ve standardize edilmesini sağlar (147). Medikal ölçümler klinisyenlere önemli bilgiler vermekle birlikte hasta açısından aynı önemi taşımazlar. Bu ölçüm yöntemlerinin sonuçları, hastaların çok daha fazla değer verdiği "kendini iyi hissetme" veya "fonksiyonel kapasite" gibi konularla çoğu zaman korelasyon göstermez (12). Son yıllarda klinisyenler ve sağlık politikaları üzerinde çalışanlar sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümlerine giderek artan bir oranda önem vermektedir. Bu ölçümler, çeşitli tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde, sağlık ile ilgili kararların ve politikaların geliştirilmesinde ve hatta yasaların düzenlenmesi konularında ilk sırada değerlendirilen ölçümler olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Yaşam kalitesi ölçütleri, romatolojik hastalıklara ilişkin çalışmalarda da özellikle morbidite ve mortalitenin önceden belirlenmesinde, hastalık belirtilerinin progresyonunun izlenmesinde, kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerin değerlendirilmesi ve en uygun tedavi yönteminin seçimi gibi konularda yaygın kullanım alanı bulmaktadır (13). Romatizmal hastalıkların izlenmesi aşamasında sonuçlar başlıca 4 düzeyde değerlendirilebilir: Bunların ilk üçü olan hastalık aktivitesi, sağlık durumu veya fonksiyonel durum değerlendirilmesinde esas hedef, klinik açıdan önemli değişimleri zamanında gözlemlemektir. Değişimlerin ortaya konabilmesi için ölçüm tekniğinin hastalığın değişim gösterebilecek özelliklerine yönlendirilmiş olması gerekir. Dolayısıyla sağlıklı bir ölçüm için ölçüm tekniğinin geçerlilik ve güvenilirliğinin yanısıra değişimi ortaya koyma kapasitesi de büyük önem kazanmaktadır (148). Romatolojide hastalık aktivitesi veya sürecinin değerlendirilmesinde laboratuvar yöntemlerini de içeren bir çok ölçüm tekniği sık olarak kullanılmaktadır (148). Bunun yanısıra Amerikan Romatoloji Koleji tarafından klinik araştırmalarda kullanılması önerilen sonuç ölçütleri bulunmaktadır (149). Romatizmal hastalıkların değerlendirilmesindeki 4. düzey olan Yaşam kalitesinin belirlenmesine yönelik olarak kullanılacak yaşam kalitesi ölçütünün

seçiminde göz önünde bulundurulması gereken bazı önemli nitelikler vardır (12,13) SF-36, genel olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirlemeye yönelik ölçütlerin başlıcalarındadır (149). Sonuçta AAA'ninde arasında yer aldığı romatizmal hastalıklar esas olarak fiziksel, emosyonel ve toplumsal düzeyde fonksiyon kaybına neden olabilir. Her üç düzeydeki fonksiyonel durum, geçerli ve güvenilir anket veya ölçütlerle rahatlıkla değerlendirilebilmektedir.

2.11.1. Short Form-36 (SF-36) Yaşam Kalitesi Ölçütü

Kronik hastalıklarda, yaşam kalitesinin ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde jenerik ve hastalığa spesifik olmak üzere yaşam kalitesi ölçütleri kullanılmaktadır (150). Jenerik ölçütler içerisinde en yaygın kullanıma sahip olan SF-36 Yaşam kalitesi ölçütüdür (150,151). SF- 36 Yaşam kalitesi ölçütü; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol fonksiyon, emosyonel rol fonksiyon, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, zindelik, genel sağlık olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir. Fiziksel komponent (Physical Component Scale, PCS) ve mental komponent (Mental Component Scale, MCS) olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık alt skalalarından, mental komponent özet skalası ise; zindelik, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarından oluşur (151). SF-36'nın; son 4 haftayı değerlendiren standart versiyonunun, Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması mevcuttur (150). SF-36, klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmaya uygun, kısa ancak kapsamlı, psikometrik özellikleri açısından güçlü bir genel sağlık anketidir. Her yaşta, hastalık ve tedavi gruplarında, hastalığın etkilerini ve farklı tedavilerin yararlarını karşılaştırmada kullanılmaktadır (152). Romatizmal hastalıklarda yaşam kalitesini belirlemede kullanım alanı bulunan SF-36'nın, obstrüktif akciğer hastalıkları konusunda, astımlı ve KOAH'lı hastaların yaşam kalitesini belirlemede değerli olduğu gösterilmiştir (153).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi (S.D.Ü.) Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji ve Genel Pediatri Polikliniklerine Temmuz 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran, Tel-Hashomer tanı kriterlerine (89) göre tanı konulmuş bulunan Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları ve Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hiçbir sistemik hastalığı bulunmayan yaş ve cinsiyet uyumlu, sağlıklı bireyler üzerinde yapılmıştır. Çalışma öncesi S.D.Ü. Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri kurulundan onay alınmıştır.

Çalışmaya, olgu grubu olarak AAA tanısı ile tedavi edilmekte olan ve hastalığın atak döneminde bulunmayan 48 (26 kadın, 22 erkek) AAA hastası ve kontrol grubu içerisinde hiçbir sistemik hastalığı bulunmayan 24 (13 kadın, 11 erkek) sağlıklı birey dahil edilmiştir. Olgu ve kontrol grubu için, katılımcılardan; muayenesinde skolyoz saptananlar, kardiyotorasik cerrahi operasyon geçirmiş bulunanlar, tüberküloz geçirenler, asbest, kömür, silika gibi maddelere maruz kalma öyküsü verenler, mesleki hastalığa sebep olabilecek meslek çalışanları, primer akciğer rahatsızlığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşial astım, bronşektazi, amfizem, pulmoner fibrozis gibi) ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak hastalıkları bulunanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu bulunanlar, malignensi hastaları, son 1 yıl içinde psikotrop bir ilaç kullanımı öyküsü bulunanlar, solunum fonksiyon testine koopere olamayan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların seçiminde hiçbir sistemik hastalığının bulunmaması, sürekli ilaç kullanım hikayesine sahip bulunmaması ve halen aktif sigara içiciliğinin bulunmamasına dikkat edilmiştir. Çalışmada, olgu ve kontrol grubunu oluşturan tüm katılımcılardan, çalışmaya katılmalarından önce “Bilgilendirilmiş gönüllü olur” formunu okuması ve kendi rızası ile çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması istenilmiştir (Ek 1).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Antropometrik incelemelerden boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKI) ölçümleri değerlendirmeye alınmıştır. Olgu grubundaki AAA hastalarının antropometrik ölçüm sonuçları kaydedildikten sonra dosya kayıtlarından hastaların kan kreatinin, ürik asit ile spot idrarda kreatinin ve mikroprotein atılımı düzeyleri sonuçları incelenerek, kreatinin klerens değerleri hesaplanmıştır. Hastaların 18'inin

söz konusu tahlil sonuçları dosyalarında bulunamamıştır. Bununla birlikte olgu grubundaki hastaların MEFV geni mutasyon analizi sonuçlarına dosyalarından ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların verilerini değerlendirmede, demografik ve klinik özelliklerin sorgulandığı ve antropometrik ölçüm sonuçlarının kaydedildiği standart bir anket formu kullanılmıştır. Çalışma için hazırlanan anket formunda olgu grubunu ve kontrol grubunu oluşturan tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş, meslek, boy, vücut ağırlığı, sigara kullanma durumu, alkol kullanma durumu, spor yapma sıklığı, yaptığı spor türü, kimyasal maruziyet, allerji öyküsü, cerrahi operasyon geçirme öyküsü, fizik tedavi ve rehabilitasyon programına dahil olma öyküsü, beslenme alışkanlıkları, solunum sistemi semptomları) sorgulanmıştır. Ayrıca aynı anket formu ile olgu grubu için; AAA klinik bulgularını, ilk atak yaşını, tanı yaşını, ilk atak ve son atak şikayetlerini, son 1 yıldaki atak sıklığını, kullanılan kolşisin dozunu, atak tedavisini, AAA tanısına yönelik son 1 yıldaki kontrol sıklığını, en son muayene olduğu doktor branşını içeren klinik bilgi formu da doldurulmuştur (Ek 2).

Olgu grubunun yaşam kalitesi, SF-36 kullanılarak değerlendirilmiştir. SF-36'nın; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, mental sağlık, zindelik, ağrı ve genel sağlık parametrelerinden oluşan her alt parametresi 0-100 arası bir puan sağlamaktadır. Düşük puanlar kötü performans, yüksek puanlar ise iyi performans lehinedir (Ek 3).

Solunum fonksiyon testi, fakültemiz Tıbbi Fizyoloji A.B.D. Laboratuvarında akıma duyarlı spirometri cihazı [SİBELMED spirometer DATOSPİR mod. 120 B (2008, İspanya)] ile konusunda uzman bir tıbbi fizyolog tarafından yapılmıştır. Ölçümler; hastaların en az 15 dakika oturur durumda istirahat etmeleri ve rahat oturmaları sağlanarak alınmıştır. Yapılacak teste ait manevralar uyumu arttırmak amacıyla hastalara test öncesi anlatılmış ve gösterilmiştir. Hastanın burnu yumuşak bir mandalla kapatılarak hasta dik oturur pozisyonunda iken her bir test en az 3 kez tekrarlanıp hastanın başarabildiği en iyi ölçüm sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Yaşa, boya ve cinsiyete göre uyarlanmış normal değerler için Avrupa Solunum Birliği'nin (ERS) standart prediktif değerleri kullanılmıştır. İstirahat spirometrik parametreler olarak; zorlu vital kapasite (FVC: Forced vital capacity), birinci

saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1: Forced expiratory volume in one second), maksimum ekspiriyum ortası akım hızı (FEF25-75: Forced expiratory flow rate 25-75%), ekspirasyon tepe akımı hızı (PEF: Peak expiratory flow rate), FEV1/FVC oranları, litre olarak ölçülmüştür. Hastaların değerleri, % prediktif değerleri olarak da ayrıca kaydedilmiştir.

3.1. İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS for Windows 15.0 kullanılmıştır. Gruplara ait verilerden kategorik değişkenler ki-kare testi ile sayısal değişkenler bağımsız student-t testi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca olgu ve kontrol gruplarında yer alan sigara içmeyen bireylerde sayısal değişkenler ve spirometrik ölçüm sonuçlarına ait değişkenler (FVC , % FVC, FEV1, % FEV1, Obs % FEV1/FVC, % FEV1/FVC, FEF25-75, % FEF25-75, PEF, % PEF) tüm bireylerde bağımsız student-t testi ile her iki gruptaki erkek ve kadın bireyler arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Olgu ve kontrol grubuna ait sayısal (yaş, boy, kilo, BKİ) ve kategorik (Günlük sigara kullanım miktarı, alkol kullanım sıklığı, spor yapma sıklığı, taze meyve sebze yeme sıklığı, kızartma yemek yeme sıklığı, kola ve gazlı içecek içme sıklığı, süt içme sıklığı) sosyodemografik parametrelerin her iki grupta spirometrik ölçüm sonuçlarına ait değişkenler ile korelasyonu analiz edilmiştir. Olgu grubunda hastalığa ait sayısal değişkenler (İlk atak yaşı, tanı yaşı, ilk ataktan tanıya kadar geçen süre, ilk ataktan bu ana kadar geçen süre, tanı konulmasından bu ana kadar geçen süre) ve laboratuvar bulgularının (Kan ürik asit, kan kreatinin, spot idrarda kreatinin, spot idrarda mikroprotein, spot idrarda kreatinin/ mikroprotein) spirometrik ölçüm sonuçlarına ait değişkenlerle korelasyonu araştırılmıştır. Ayrıca olgu grubunda sayısal ve kategorik sosyodemografik değişkenler, hastalığa ait sayısal değişkenler ve laboratuvar bulguları ile hastaların değerlendirdiği SF-36'nın sekiz skalasının her biri (Fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, mental sağlık, zindelik, ağrı ve genel sağlık) arasındaki korelasyon analizleri yapılmıştır. Bu amaçla Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. r değeri; 0.5-0.74 güçlü, 0.75-1 çok güçlü ilişki olarak ve $p < 0,05$ değeri istatiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada olgu grubu 22 erkek ve 26 kadın hastadan, kontrol grubu 11 erkek ve 13 kadın bireyden oluşmaktaydı (Tablo 7). Olgu grubu hastaların yaş ortalaması 33,14 yıl (aralık 17- 52) kontrol grubunun yaş ortalaması 33,16 yıl (aralık 17- 52) olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin antropometrik ölçümlerinde olgu grubu hastaların boy ortalaması 166,79 cm (150,0- 184,0), kontrol grubu bireylerin boy ortalaması 168,2 cm (150,0- 187,0) olarak belirlenmiştir. Ağırlık ölçümlerinde ise olgu grubu hastaların ağırlık ortalamaları 70,41 kg (43,0- 105,0) kontrol grubu bireylerin ağırlık ortalaması 72,66 kg (51,0- 100,0) olarak saptanmıştır. Hastaların ölçülen antropometrik parametrelerine göre hesaplanan BKİ sonuçlarına göre olgu grubunun ortalaması 25,18 kg/m² (16,80- 32,70), kontrol grubunun ortalaması 25,80 kg/m² (19,50- 42,20) olarak saptanmıştır (Tablo 8). Olgu grubunda, sigara kullanımı bulunmayan 30 (%62,5) hasta, daha önce sigara kullanımı bulunup bırakan 7 (%14,5) hasta, sigara kullanımı bulunan 11 (%23) hasta bulunmaktaydı. Olgu grubunda sigara kullanımı bulunan hastaların tamamı erkek hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise sigara kullanımı bulunmayan 20 (%83) birey, daha önce sigara kullanıp bırakan 4 (%17) birey bulunmaktaydı (Tablo 7). Kontrol grubunda halen sigara kullanımı bulunan birey bulunmamaktaydı. Çalışmaya dahil edilen sigara kullanımı bulunmayan bireylerden olgu grunda yer alanların 21'i (%70) kadın 9'u (%30) erkek, kontrol grubunda yer alanların 13'ü (%65) kadın 7'si (%35) erkek bireyden oluşmaktaydı.

Tablo 7. Olgu ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik özellikler

		OLGU		KONTROL	
		n*	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	22	45,8	11	45,8
	Kadın	26	54,2	13	54,2
Meslek	Öğrenci	7	14,5	2	8,3
	İşçi	1	2,1	0	0
	Ev Hanımı	21	43,7	9	37,4
	Çiftçi	4	8,3	1	4,2
	Öğretmen	1	2,1	0	0
	Pazarlamacı	2	4,2	0	0
	Elektrik Teknisyeni	1	2,1	2	8,3
	Memur	6	12,5	3	12,5
	Emekli Memur	1	2,1	0	0
	Aşçı	1	2,1	0	0
	Şoför	1	2,1	0	0
	Harita Teknikeri	1	2,1	0	0
	İnşaat Ustası	1	2,1	0	0
	Hemşire	0	0	3	12,5
	Sağlık Memuru	0	0	1	4,2
	Doktor	0	0	1	4,2
	Temizlikçi	0	0	1	4,2
	Emekli İşçi	0	0	1	4,2
Sigara	Kullanan				
	Günde 1 paketten fazla içen	0	0	0	0
	Günde 11-20 tane içen	3	6,3	1	4,2
	Günde 6-10 tane içen	5	10,4	0	0
	Günde 3-5 tane içen	1	2,1	0	0
	Günde 1-2 tane içen	2	4,2	0	0
	Kullanmayan	30	62,5	19	79,1
Daha Önce Kullanıp Bırakan	7	14,5	4	16,7	
Alkol	Kullanan				
	Hergün düzenli olarak kullanan	0	0	0	0
	Haftada 1-2 kez kullanan	0	0	0	0
	Ayda 1-2 kez kullanan	0	0	2	8,3
	Yılda 1-2 kez kullanan	4	8,3	1	4,2
Hiç Alkol Kullanmayan	44	91,7	21	87,5	
Spor	Yapan				
	Hergün düzenli olarak spor yapan	9	18,8	6	25,0
	Haftada en az 3 gün düzenli spor yapan	3	6,3	1	4,2
	Haftada 1-2 saat spor yapan	3	6,3	4	16,7
	Ayda 1-2 saat spor yapan	5	10,4	2	8,3
Hiç Spor Yapmayan	28	58,2	11	45,8	
Spor Türü**	Yürüyüş	10	50,0	9	69,2
	Futbol	2	10,0	4	30,8
	Egzersiz	3	15,0	0	0
	Tekwando	1	5,0	0	0
	Bisiklete Binme	1	5,0	0	0
	Diğer	3	15,0	0	0

* n:Sayı %: yüzde

** Spor türü çalışma dahilindeki tüm spor yapan bireylerde sorgulanmış olup vaka grubunda (n:20) ve kontrol grubunda (n:13) buna göre dağılım yapılmıştır.

Olgu ve kontrol grubuna ait bireylerin spirometrik ölçüm sonuçları bağımsız student-t testi ile karşılaştırıldığında FEV1 (%) parametresinde (**p=0,015**) ve FEF25-75 (%) parametresinde (**p=0,026**) istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarına ait yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKI ve solunum fonksiyon testi parametre değerleri

	OLGU				KONTROL				p**
	AO*	SS	Min	Mak	AO	SS	Min	Mak	
Yaş	33,14	9,85	17	52	33,16	10,77	17	52	0,993
Boy (cm)	166,79	8,12	150	184	168,2	10,55	150	187	0,531
Kilo (kg)	70,41	15,05	43	105	72,66	16,04	51	100	0,560
BKI (kg/m²)	25,18	4,27	16,80	32,70	25,80	6,15	19,50	42,2	0,618
FVC (l)	3,71	1,00	1,54	7,71	4,03	1,12	2,69	6,71	0,213
FVC (%)	84,25	16,16	47	155	90,75	10,83	74	118	0,080
FEV1 (l)	2,93	0,76	1,06	5,16	3,23	0,77	2,24	4,70	0,118
FEV1 (%)	83,37	14,90	41	131	91,70	9,19	75	113	0,015
FEV1/FVC Obs (%)	79,28	8,13	61,64	98,56	81,14	8,06	56,52	95,45	0,364
FEV1/FVC (%)	99,25	9,86	79	114	102,25	9,49	71	117	0,222
PEF (l/s)	5,74	2,09	1,44	10,37	5,97	1,98	3,18	10,60	0,650
PEF (%)	70,56	18,37	24	108	74,83	20,41	39	119	0,373
FEF25-75 (l/s)	2,89	1,10	0,88	5,95	3,34	1,02	1,79	5,93	0,098
FEF25-75 (%)	77,18	23,51	34	135	89,62	18,30	56	133	0,026

* AO: Aritmetik Ortalama SS: Standart Sapma Min: Minimum Mak: Maksimum

** Bağımsız student T Testi (p<0,05)

Olgu ve kontrol grubunun yapılan spirometrik ölçüm sonuçlarının; bağımsız student-t testi ile analizi sonucunda her iki gruptaki erkek bireylerde FEV1 (**p=0,031**) ve FEF25-75 (**p=0,022**) parametrelerinde, kadın bireylerde ise %FEV1 (**p=0,018**) parametresinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 9,10)

Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarında yer alan erkek bireylere ait yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKI ve solunum fonksiyon testi parametre değerleri

	OLGU				KONTROL				p**
	AO*	SS	Min	Mak	AO	SS	Min	Mak	
Yaş	32,90	9,81	17	49	28,27	8,63	17	49	0,194
Boy (cm)	172,22	6,10	160	184	176,36	8,78	158	187	0,124
Kilo (kg)	75,59	16,00	47	105	75,45	14,61	55	94	0,981
BKI (kg/m²)	25,36	4,51	16,80	32,40	24,13	3,62	19,50	29,20	0,440
FVC (l)	4,30	1,00	2,92	7,71	4,93	1,01	3,57	6,71	0,098
FVC (%)	86,77	19,07	64	155	91,54	12,58	76	118	0,459
FEV1 (l)	3,41	0,65	2,18	5,16	3,92	0,51	2,99	4,70	0,031
FEV1 (%)	83,37	14,90	61	131	91,91	9,22	81	113	0,306
FEV1/FVC Obs (%)	80,08	8,19	66,98	98,56	81,08	10,64	56,52	95,45	0,768
FEV1/FVC (%)	100,40	9,73	80	114	101,09	12,70	71	117	0,865
PEF (l/s)	7,27	1,50	4,53	10,37	7,39	1,82	4,16	10,60	0,844
PEF (%)	77,13	15,97	47	108	74,00	20,26	39	110	0,630
FEF25-75 (l/s)	3,30	0,98	1,58	5,11	4,14	0,81	3,23	5,93	0,022
FEF25-75 (%)	80,90	21,02	39	116	93,81	21,03	66	133	0,107

* AO: Aritmetik Ortalama SS: Standart Sapma Min: Minimum Mak: Maksimum

** Bağımsız student T Testi (p<0,05)

Tablo 10. Olgu ve kontrol gruplarında yer alan kadın bireylere ait yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKI ve solunum fonksiyon testi parametre değerleri

	OLGU				KONTROL				p**
	AO*	SS	Min	Mak	AO	SS	Min	Mak	
Yaş	33,34	10,07	18	52	37,30	10,94	19	52	0,268
Boy (cm)	162,19	6,69	150	175	161,3	6,04	150	172	0,691
Kilo (kg)	66,03	12,93	43	100	70,30	17,38	51	100	0,383
BKI (kg/m²)	25,02	4,15	17,90	32,70	27,21	7,54	19,50	42,2	0,248
FVC (l)	3,21	0,69	1,54	4,55	3,27	0,46	2,69	4,58	0,751
FVC (%)	82,11	13,23	47	117	90,07	9,58	74	106	0,062
FEV1 (l)	2,53	0,61	1,06	4,05	2,65	0,38	2,24	3,63	0,494
FEV1 (%)	80,53	14,40	41	101	91,53	9,54	75	105	0,018
FEV1/FVC Obs (%)	78,61	8,19	61,64	90,79	81,19	10,64	70,00	89,86	0,313
FEV1/FVC (%)	98,26	10,05	79	113	103,23	6,01	94	113	0,111
PEF (l/s)	4,44	1,60	1,44	8,82	4,78	1,19	3,18	6,95	0,512
PEF (%)	65,00	18,71	24	99	75,53	21,33	51	119	0,122
FEF25-75 (l/s)	2,53	1,09	0,88	5,95	4,14	0,61	1,79	3,65	0,697
FEF25-75 (%)	74,03	25,40	34	135	86,08	15,61	65	109	0,127

* AO: Aritmetik Ortalama SS: Standart Sapma Min: Minimum Mak: Maksimum

** Bağımsız student T Testi (p<0,05)

Olgu ve kontrol gruplarında yer alan sigara içmeyen bireylerin spirometrik ölçüm sonuçları bağımsız student-t testi ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında % FVC ($p=0,015$) ve % FEV1 ($p=0,005$) parametrelerinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Olgu grubunda sigara içmeyen erkek ve kadın hastalar arasında Mann-Whitney U testi ile analiz sonucunda FVC ($p=0,039$) ve FEV1 ($p=0,039$) parametrelerinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Kontrol grubunda yer alan sigara içmeyen erkek ve kadın bireyler arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma sonucunda % FEV1 ($p=0,022$) ve % FEF25-75 ($p=0,035$) parametrelerinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu ve kontrol gruplarındaki sigara içmeyen bireylerin yaş, ölçülen antropometrik parametre, BKİ ve solunum fonksiyon testi parametre değerlerinin karşılaştırılması

	p*	OLGU (n:30)			KONTROL (n:20)		
		Erkek	Kadın	p**	Erkek	Kadın	p**
		AO***	AO		AO***	AO	
Yaş	0,896	30,44±11,29	33,80±9,76	0,489	25,57±6,37	37,30±10,94	0,356
Boy (cm)	0,349	173,44±5,57	160,66±5,91	0,133	177,42±6,60	161,30±6,04	0,774
Kilo (kg)	0,350	77,55±20,11	63,47±10,76	0,633	75,14±15,39	70,30±17,38	0,366
BKİ (kg/m²)	0,500	25,66±6,02	24,58±3,92	0,397	23,67±3,50	27,21±7,54	0,583
FVC (l)	0,073	3,84±0,84	3,20±0,75	0,039**	5,06±1,10	3,27±0,46	0,658
FVC (%)	0,015*	78,55±14,43	82,38±14,39	0,123	92,14±14,91	90,07±9,58	0,053
FEV1 (l)	0,063	3,15±0,74	2,51±0,65	0,039**	3,93±0,39	2,65±0,38	0,632
FEV1 (%)	0,005*	80,33±14,92	80,47±14,74	0,185	89,85±5,42	91,53±9,54	0,022**
FEV1/FVC Obs (%)	0,530	81,93±7,24	78,19±7,97	0,958	80,01±12,58	81,19±5,49	0,312
FEV1/FVC (%)	0,336	102,22±11,14	97,57±9,04	0,632	98,85±14,50	103,23±6,01	0,065
PEF (l/s)	0,447	6,79±1,32	4,32±1,61	0,958	6,72±1,46	4,78±1,19	0,304
PEF (%)	0,274	73,88±13,22	63,33±18,12	0,243	66,28±14,91	75,53±21,33	0,156
FEF25-75 (l/s)	0,189	3,38±1,19	2,48±1,11	0,153	4,12±0,60	2,66±0,60	0,339
FEF25-75 (%)	0,075	82,77±27,66	72,71±24,25	1,000	89,14±13,66	86,07±15,61	0,035**

p* Çalışma dahilindeki sigara içmeyen bireylerin yer aldıkları çalışma gruplarının karşılaştırılması

p** Olgu grubunda ve kontrol grubunda sigara kullanımı bulunmayan kadın ve erkek bireylerin karşılaştırılması

* Bağımsız student T Testi ($p<0,05$)

** Mann-Whitney U Testi ($p<0,05$)

*** Aritmetik Ortalama

Olgu ve kontrol grubunda yer alan bireylerin solunum sistemine ait sorgulanan yakınmalarının varlığı ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Olgu ve kontrol gruplarında solunum sistem yakınmaları bulunan hastalarının dağılımı

Yakınma	OLGU (n:48)		KONTROL (n:24)		p**
	n*	%	n	%	
Göğüs Ağrısı	11	22,9	4	16,7	0,538
Nefes Darlığı	13	27,1	5	20,8	0,564
Eforla Nefes Darlığı	15	31,3	7	29,2	0,856
Kuru Öksürük	14	29,2	9	37,5	0,475
Balgam Çıkarma	10	20,8	8	33,3	0,248
Alerjik Nezle	7	14,6	8	33,3	0,065
Grip Nezle Olmadan Hışırtılı Solunum	2	4,2	4	16,7	0,070
Nefes Darlığı ile Uyanma	5	10,4	4	16,7	0,450
Öksürük Atağı ile Uyanma	2	4,2	3	20,8	0,190

* n:Sayı %: yüzde

** ki-kare testi (p<0,05)

Olgu ve kontrol grubuna ait bireylerin beslenme alışkanlıklarına ait özellikleri sorgulandığında her gün düzenli meyve sebze tüketimi bulunan, kızartma yeme sıklığı haftada 1-2 kez olan bireyler her iki grupta da en yüksek dağılım yüzdesine sahipken, yemeklerde kullanılan yağ türünde sadece ve diğer yağlarla birlikte ayçiçeği yağı kullanımı bulunduğunu belirten bireyler olgu grubunda (%75,0) ve kontrol grubunda (%75,0) en yüksek dağılım yüzdesini oluşturmaktaydı. Taze meyve sebzeyi hiç yemediğini belirten, yemeklerde sadece tereyağı kullanımı bulunan, her gün kızartma yemekleri yediğini ifade eden bireylere her iki grupta da rastlanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Olgu ve kontrol gruplarının sorgulanan beslenme alışkanlıklarına ait özelliklerin dağılımı

		OLGU		KONTROL	
		n*	%	n	%
Taze Meyve Sebze Yeme Sıklığı	Hiç meyve sebze yemem	0	0	0	0
	Ayda 1-2 kez yerim	1	2,1	0	0
	Haftada 1-2 kez yerim	11	22,9	4	16,7
	Hergün düzenli olarak meyve ve sebze yerim	36	75,0	20	83,3
Kaldığımız Yerde Yemeklerde Kullanılan Yağ Türü	Sadece tereyağı	0	0	0	0
	Sadece ayçiçeği yağı	16	33,3	7	29,2
	Sadece zeytinyağı	3	6,3	3	12,5
	Tereyağı ve ayçiçeği yağı	3	6,3	2	8,3
	Tereyağı ve zeytinyağı	1	2,1	0	0
	Ayçiçeği yağı ve zeytinyağı	11	22,9	8	33,3
	Hepsini kullanırım	6	12,5	1	4,2
	Diğer yağlardan kullanıyorum	8	16,6	3	12,5
	Yemeklerde hiç yağ kullanmam	0	0	0	0
	Kızartma Yemekleri Yeme Sıklığı	Hiç kızartma yemem	5	10,4	1
Ayda 1-2 kez yerim		15	31,3	7	29,2
Haftada 1-2 kez yerim		28	58,3	16	66,6
Hergün kızartma yemeklerden yerim		0	0	0	0
Kolalı ve Gazlı İçecek İçme Sıklığı	Hiç içmem	10	20,8	9	37,5
	Ayda 1-2 bardak içerim	17	35,4	8	33,3
	Haftada 1-2 bardak içerim	11	22,9	6	25,0
	Hergün 1 bardak içerim	6	12,5	1	4,2
	Gün içerisinde 1 bardaktan fazla içerim	4	8,3	0	0
Süt İçme Sıklığı	Hiç içmem	13	27,0	5	20,9
	Ayda 1 kez içerim	12	25,0	9	37,5
	Haftada 1 kez içerim	5	10,4	8	33,3
	Günde en az 1 defa içerim	8	16,6	2	8,3
Toplam		48	100,0	24	100,0

* n: Sayı %: yüzde

Olgu grubundaki AAA hastalarından MEFV mutasyon analizi sonuçlarına ulaşılan 17 erkek 16 kadın hastanın mutasyon analizi sonuçlarında 19'unda M694V Heterozigot mutasyonu, 9'unda M694V Homozigot mutasyonu, 7'sinde M680I Heterozigot mutasyonu, 3'ünde E148Q Heterozigot mutasyonu, 2'sinde V726A Heterozigot mutasyonu, 2'sinde R761H Heterozigot mutasyonu, 1'inde M680I Homozigot mutasyonu, 1'inde R202Q Homozigot mutasyonu, 1'inde M694I Homozigot mutasyonu taşıdıkları tespit edilmiştir. Erkek hastaların 8'inde M694V Heterozigot mutasyonu, 6'sında M694V Homozigot mutasyonu, 4'ünde M680I Heterozigot mutasyonu, 2'sinde E148Q Heterozigot mutasyonu, 2'sinde V726A

Heterozigot mutasyonu, 1'inde R761H Heterozigot mutasyonu, 1'inde R202Q Homozigot mutasyonu, 1'inde M694I Homozigot mutasyonu saptanmıştır. Kadın hastaların 11'inde M694V Heterozigot mutasyonu, 3'ünde M694V Homozigot mutasyonu, 3'ünde M680I Heterozigot mutasyonu, 1'inde E148Q Heterozigot mutasyonu, 1'inde R761H Heterozigot mutasyonu, 1'inde M680I Homozigot mutasyonu saptanmıştır. Buna göre hastaların tamamında ve her iki cinsiyette de en sık görülen mutasyon M694V Heterozigot mutasyonuydu (Tablo 14).

Tablo 14. Olgu grubunda MEFV Mutasyonlarının dağılımı**

	n*	%
M694V Homozigot	7	21,21
M694V Homozigot + R202Q Homozigot	1	3,04
M694V Homozigot + M694I Homozigot	1	3,04
M694V Heterozigot	11	27,27
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	12,12
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	1	3,04
M694V Heterozigot + E148Q Heterozigot	2	6,06
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	2	6,06
M680I Homozigot	1	3,04
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	1	3,04
M680I Heterozigot + R761H Heterozigot	1	3,04
E148Q Heterozigot	1	3,04
Toplam	33	100,0

* n: Sayı %: yüzde

** Dosyalarından mutasyon analizi sonuçlarına ulaşılan (n:33) hastalara ait veriler

Olgu grubu AAA hastalarında hastalık şikayetlerinin başlama yaşı ortalaması erkek hastalarda 19,04 yıl (4- 38), kadın hastalarda 18,57 yıl (4- 34), tanı yaşı ortalaması erkek hastalarda 26,45 yıl (9- 42), kadın hastalarda 26,65 yıl (8- 44), hastalık şikayetlerinin başlamasından tanıya kadar geçen süre erkek hastalarda 8,11 yıl (0- 24), kadın hastalarda 7,40 yıl (0- 22) olarak bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Olgu grubunda, AAA şikayetlerinin başlama ve tanı konulma zamanlarına ait veriler ve laboratuvar bulgularına ait değerler

	AO*	SS	Min	Mak
AAA Şikayetlerinin Başlama Yaşı	18,79	9,06	4	38
AAA Tanı Yaşı	26,56	9,57	8	44
AAA Şikayetlerinin Başlamasından Tanıya Kadar Geçen Süre	7,79	7,04	0	24
AAA Şikayetlerinin Başlamasından Bu Yana Geçen Süre	14,37	9,96	1	42
AAA Tanısı Konulmasından Bu Yana Geçen Süre	6,37	6,05	1	28
Kan Kreatinin **	0,88	0,13	0,68	1,16
Kan Ürik Asit **	4,84	1,56	1,74	7,67
Spot İdrarda Kreatinin**	151,50	78,12	22,90	366,90
Spot İdrarda Mikroprotein**	12,71	12,19	3,30	70,20
Spot idrarda Mikroprotein/Kreatinin**	0,10	0,17	0,04	1,00

* AO: Aritmetik Ortalama SS: Standart Sapma Min: Minimum Mak: Maksimum

** Dosyalarından laboratuvar bulgularına ulaşılan (n:30) hastalara ait veriler

Olgu grubu AAA hastalarından dosyalarından kan ve spot idrara ait laboratuvar parametrelerine ulaşılan 13 erkek, 17 kadın toplam 30 hastanın sonuçlarında kan kreatinin yüksekliği hiçbir hastada saptanmazken kan ürik asit yüksekliği 1 kadın ve 3 erkek hastada, düşüklüğü 1 kadın ve 1 erkek hastada gözlenmiştir. Spot idrarda mikroprotein/kreatinin oranları incelendiğinde 3 kadın ve 2 erkek toplam 5 hastada subnefrotik düzeyde değerler saptanmış olup diğer hastalarda ise değerler normal sınırlardadır. Bu hastalardan 2'sinde şikayetlerin başlaması ile tanının konulması aynı yıl içerisinde olup diğerlerinde şikayetlerin başlamasından tanıya kadar geçen süre 2,19 ve 27 yıl şeklindedir.

AAA hastalarında hastalığın ilk atakta ortaya çıkış şekli sorgulandığında en sık karın ağrısı ve ateş yakınmalarının birlikte görülmesiyle daha sonra sıklık sırasıyla sadece karın ağrısı yakınması ve karın ağrısı, ateş ve eklem ağrısı yakınmalarının birlikte görülmesi ile geliştiğini ifade etmişlerdir (Tablo 16).

Tablo 16. Olgu grubunda AAA'nın ilk atağında ortaya çıkan yakınmalar

	n*	%
Karın ağrısı	7	14,6
Karın ağrısı+ateş	10	20,8
Karın ağrısı+ateş+eklem ağrısı	6	12,5
Karın ağrısı+eklem ağrısı	2	4,1
Karın ağrısı+göğüs ağrısı	1	2,1
Karın ağrısı+bulantı	1	2,1
Karın ağrısı+kusma	1	2,1
Karın ağrısı+ateş+kusma	2	4,1
Karın ağrısı+ateş+ishal	1	2,1
Karın ağrısı+ateş+bulantı	1	2,1
Karın ağrısı+ateş+bulantı+ishal	1	2,1
Karın ağrısı+ateş+sırt ağrısı+eklem bulguları	1	2,1
Karın ağrısı+ateş+ sağ diz kapağında şişlik	1	2,1
Karında şişkinlik+ateş	2	4,1
Karında şişkinlik+ateş+eklem bulguları	1	2,1
Karında şişkinlik+eklem bulguları	1	2,1
Eklem ağrısı+ateş+bulantı+ishal	1	2,1
Eklem ağrısı+cilt bulguları	2	4,1
Eklem ağrısı+ göğüs ağrısı	1	2,1
Göğüs ağrısı+ sırt ağrısı	2	4,1
Göğüs ağrısı+ateş	1	2,1
Ayıklarda kas gerilmesi	1	2,1
Ayıklarda şişlik	1	2,1
Toplam	48	100

* n: Sayı %: yüzde

Olgu grubu AAA hastalarında, ilk AAA atağında en sık görülen yakınmalar sırasıyla Karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı şikayetleri iken hastalara geçirdikleri en son AAA atağındaki yakınmaları sorulduğunda yine en sık karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı şikayetlerinin görüldüğünü ifade etmişlerdir. Bu şikayetlerden karın ağrısı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı şikayetlerinin son atakta ilk atağa göre daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir (Tablo 17)

Tablo 17. Olgu grubunda AAA'nın başladığı ilk atakta ve en son atağında yakınmaların görülme sıklıkları

	İlk Atak		Son Atak	
	n*	%	n*	%
Karın Ağrısı	32	66,6	40	83,3
Ateş	28	58,3	27	56,3
Eklem Ağrısı	12	25,0	20	41,6
Göğüs Ağrısı	5	10,4	11	22,9
Cilt Bulguları	2	4,1	2	4,1
İshal	3	6,3	1	2,1
Kabızlık	-	0	1	2,1
Bulantı	4	8,3	6	12,5
Kusma	3	6,3	1	2,1
Karında Şişkinlik	4	8,3	4	8,3
İştahsızlık	-	0	1	2,1
Sırt Ağrısı	3	6,3	4	8,3
Eklem bulguları	3	6,3	-	0
Ayaklarda Şişlik	1	2,1	-	0
Ayaklarda Kas Gerilmesi	1	2,1	1	2,1
Kasılma	-	0	1	2,1
Baş Ağrısı	-	0	1	2,1
Baş Dönmesi	-	0	1	2,1
Halsizlik	-	0	2	4,1
Yorgunluk	-	0	1	2,1

* n: Sayı %: yüzde

AAA hastalarına, atakların başlamasında rol oynayan etken varlığı sorulduğunda hastaların büyük kısmı atakları başlatan sebep tanımlamazken diğerleri atak gelişimini en sık üşütmeden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Hastalar AAA ataklarının en sık hafif karın ağrısı şeklinde bir ön belirti vererek geliştiğini söylerken yine hastaların önemli bir kısmı atak gelişiminde ön belirti tanımlamamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Olgu grubunda AAA ataklarına ve tedaviye ait sorgulanan özelliklerin dağılımı

		n*	%
AAA Ataklarını Başlatan Sebep Varlığı	Üşütme	13	27,1
	Gribal Enfeksiyon	1	2,1
	Üzüntü	2	4,2
	Stres	11	22,9
	Sinirlilik	2	4,2
	Yorgunluk	2	4,2
	Başlatan Sebep Tanımlamıyor	17	35,3
AAA Ataklarının Ön Belirti Verme Durumu	Hafif Karın Ağrısı	13	27,1
	Mide Üzerinde Ağrı Hissi	3	6,3
	Karında Sertlik ve Gerilme Hissi	2	4,2
	Karında Şişkinlik Hissi	1	2,1
	Ateşlenme	1	2,1
	Üşüme	2	4,2
	Yorgunluk Hissi	5	10,4
	Halsizlik	2	4,2
	Eklem Ağrısı	3	6,3
	Ayakta Ağırlık Hissi	1	2,1
	Kasık Ağrısı	3	6,3
	Ön Belirti Tanımlamıyor	12	25,0
Son 1 Yılda Geçirilen AAA Atağı Sayısı	0	12	25,0
	1	5	10,4
	2	11	22,9
	3	4	8,3
	4	3	6,3
	5	3	6,3
	6	5	10,4
	7	1	2,1
	8	2	4,2
	10	2	4,2
AAA Tedavisinde Kullanılan Kolşisin Dozu	2	22	45,8
	3	21	43,7
	4	5	10,4
AAA Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	NSAID	17	35,3
	Kolşisinin Dozunu Arttırıyor	12	25,0
	Kolşisin ve NSAID	2	4,2
	Kas Gevşetici	1	2,1
	Kortikosteroid	4	8,3
	Hyosin- N-butyl bromide + Parasetamol	1	2,1
	Salazopryin	1	2,1
	Ek İlaç Kullanmıyor	10	20,8
Toplam		48	100,0

* n: Sayı %: yüzde

Olgu grubunda kolşisin tedavisi kullanmayan hastaya rastlanmamıştır ve hastaların büyük kısmı son bir senede hiç atak geçirmediğini ifade etmişlerdir. Hastalara atak gelişmesi halinde uyguladıkları tedavi seçenekleri sorulduğunda en sık NSAID kullanımını tercih ettiklerini söylemişlerdir. Hastaların atakta en sık uyguladıkları diğer tedavi seçeneği kullanılan kolşisinde doz artışına gidilmesi şeklinde ifade edilmiştir. Olgu grubundaki hastaların önemli bir kısmı atak tedavisinde kolşisin tedavisinde doz artışı dahil tedavide herhangi bir ek ilaç kullanımının bulunmadığını belirtmiştir (Tablo 18).

AAA hastalarının çoğunluğu tanı ve tedavi aşamasında hastaneye yatışı yapılmadığını ifade etmişlerdir. Ancak hastaların çoğunluğunun özgeçmişinde cerrahi operasyon geçirme durumu bulunmaktaydı. Geçirilen cerrahi operasyonlar arasında sıklık sırasıyla en sık apendektomi (%29,2) sonrasında ise inguinal herni operasyonları (%12,6) bulunmaktaydı (Tablo 19).

Tablo 19. Olgu grubunda AAA tanı, tedavi ve takibine ait sorgulanan özelliklerin dağılımı

		n*	%
AAA Tanı veya Tedavisi Aşamasında Hastaneye Yatışı Yapılma Durumu	Yatış Yapılmış	10	20,8
	Yatış Yapılmamış	38	79,2
Cerrahi Operasyon Geçirme Durumu	Apendektomi	11	22,9
	Kolesistektomi	2	4,2
	Herni Operasyonu	4	8,3
	Sezaryen	3	6,3
	Over Kisti Operasyonu	1	2,1
	Nazal Cerrahi Operasyon	2	4,2
	Tonsillektomi	2	4,2
	Servikal Herni Operasyonu	1	2,1
	Lumbal Disk Hernisi Operasyonu	1	2,1
	Meme Kisti Operasyonu	1	2,1
	Herni Operasyonu ve Varikosel operasyonu	1	2,1
	Apendektomi ve Kolesistektomi	1	2,1
	Apendektomi ve Herni Operasyonu	1	2,1
	Apendektomi ve Sezaryen	1	2,1
	Cerrahi Geçirmemiş	16	33,3
Fizik Tedavi Alma Durumu	Almış	5	10,4
	Almamış	43	89,6
AAA Tedavi Kontrollerini Yaptırma Sıklığı	2 Ayda 1 Defa	5	10,4
	3 Ayda 1 Defa	9	18,8
	4 Ayda 1 Defa	1	2,1
	6 Ayda 1 Defa	20	41,5
	Senede 1 Defa	9	18,8
	Atak Olduğunda	1	2,1
	Kontrol Olmuyor	3	6,3
En Son Muayene Olduğu Doktor Branşı	Romatoloji	14	29,2
	Dahiliye	10	20,8
	Aile Hekimliği	4	8,3
	Acil Servis	4	8,3
	Gastroenteroloji	2	4,2
	Endokrinoloji	1	2,1
	Hematoloji	1	2,1
	Üroloji	1	2,1
	Ortopedi	2	4,2
	Kulak-Burun-Boğaz	3	6,3
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	1	2,1
	Göz Hastalıkları	1	2,1
	Genel Cerrahi	1	2,1
	Enfeksiyon Hastalıkları	1	2,1
	Dermatoloji	1	2,1
Diş Hekimi	1	2,1	
Toplam		48	100,0

* n: Sayı %: yüzde

Hastaların çoğunluğu 6 ayda 1 şeklinde olmak üzere tedavi, takip ve kontrollerini yaptırdığını ifade etti sadece 3 hasta (%6,3) tedavi kontrollerini yaptırmadığını belirtmiş, bir hasta (% 2,1) ise atak olduğu dönemlerde tedavisinin düzenlendiğini söylemiştir. Hastalara en son muayene oldukları doktor branşı sorulduğunda en sık romatoloji (% 29,2) ve dahiliye (% 20,8) dallarını belirtmişlerdir (Tablo 19). Hastaların tanı ve takip yöntemlerinden hangilerini yaptırdıkları sorulduğunda soruyu yanıtladılan hastalar çoğunlukla EKG kontrollerinin ve PA AC grafi çekimlerinin yapıldığını ifade etmişlerdir (Tablo 20).

Tablo 20. Olgu grubundaki hastaların tanı ve takip yöntemlerini yaptırma sıklıkları

				Toplam
		n*	%	n
EKG Kontrolü	Yapılmış	30	78,9	38
	Yapılmamış	8	21,1	
PA AC	Yapılmış	26	70,3	37
	Yapılmamış	11	29,7	
GİS'e Yönelik Grafi	Yapılmış	19	57,6	33
	Yapılmamış	14	42,4	
Gaitada Gizli Kan Tahlili	Yapılmış	15	45,4	33
	Yapılmamış	18	54,6	
Sigmoidoskopi	Yapılmış	4	25,0	16
	Yapılmamış	12	75,0	
Mamografi	Yapılmış	7	53,8	13
	Yapılmamış	6	46,2	
Pap Smear Testi	Yapılmış	10	55,6	18
	Yapılmamış	8	44,4	
Kolesterol Ölçümü	Yapılmış	25	67,6	37
	Yapılmamış	12	32,4	

* n: Sayı %: yüzde

Olgu grubundaki AAA hastalarının 39'u (%81,3) evli, 9'u (% 18,7) bekarı. Evli AAA hastaların evlilik süresi ortalaması 14,69 yıl (aralık 1-41) olarak saptanmıştır. Evli AAA hastalarının eşiyile arasında akraba evliliği olup olmadığı sorgulandığında 7'si (%18) eşiyile akraba evliliği yaptığını, 32'si (%82) eşiyile arasında akraba evliliği olmadığını söylemiştir. Olgu grubundaki tüm AAA hastalarının üst kuşakları arasında akraba evliliği olup olmadığı sorgulandığında 6'sı (%12,5) kuzen (yeğen) evliliği yaptığını, 6'sı (%12,5) daha üst kuşaklarda akraba evliliği yaptığını söylemiştir. Üç üst kuşakta akraba evliliği varlığı sorgulanan

hastalardan sadece 1'i, her iki üst kuşakta akraba evliliğinin bulunduğunu belirtmiştir.

Olgu grubundaki kadın AAA hastalarından 23'ü (%88,5) evli, 3'ü (%11,5) bekarı. Kadın AAA hastalarından 4'ü (%15,4) ise menapoz döneminde bulunmaktaydı (Tablo 21).

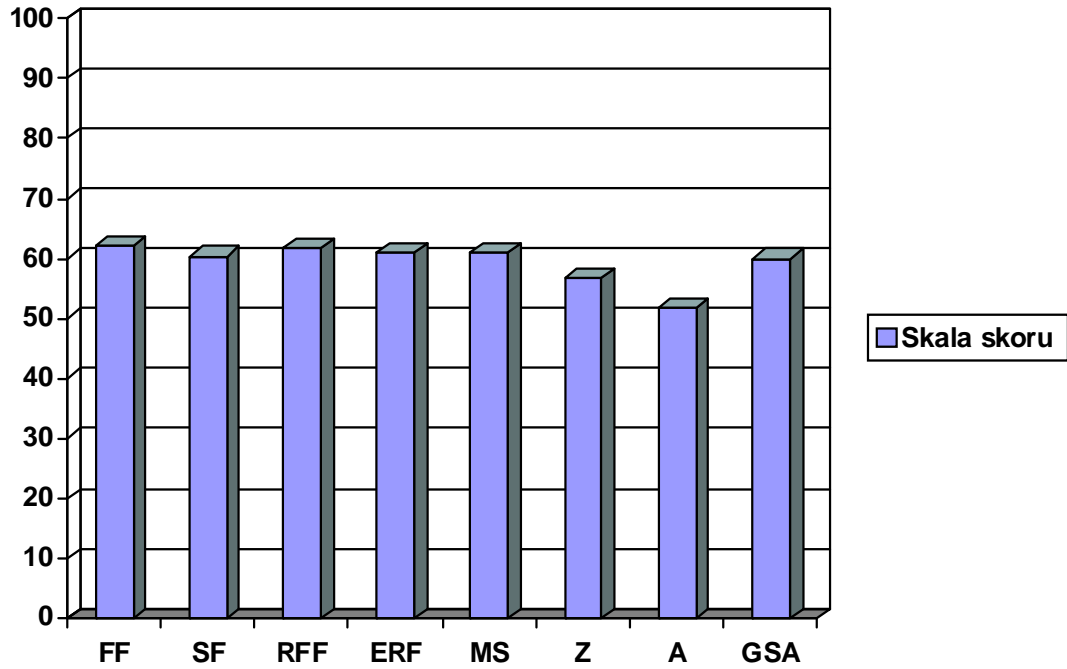
Tablo 21. Olgu grubundaki kadın hastaların sorgulanan jinekolojik ve obstetrik durumlarına ait verilerin dağılımı

				Toplam
		n	%	n
Meme Kontrollerinde Değişim Saptama	Evet	1	3,8	26
	Hayır	25	96,2	
Akıntı Şiddeti	Şiddetli	3	13,6	22
	Orta	14	63,7	
	Hafif	5	22,7	
Adette Ağrı veya Kramp Gelişimi	Evet	8	36,3	22
	Hayır	14	63,7	
Adet Düzensizliği	Düzenli	11	50,0	22
	Düzensiz	11	50,0	
Vajinal Enfeksiyon Geçirme Sıklığı	Hiç	16	61,5	26
	Senede 1 Defa	6	23,1	
	Senede 3-6 Defa	0	0	
	Ayda 1	4	15,4	
Doğum Kontrol Hapı Kullanımı	Evet	1	3,8	26
	Hayır	25	96,2	
Rahim İçi Araç Kullanımı	Evet	2	7,7	26
	Hayır	24	92,3	
Gebelik Sayısı	0	2	8,7	23
	1	2	8,7	
	2	10	43,5	
	3	6	26,1	
	4	2	8,7	
	5	1	4,3	
Canlı Doğum Sayısı	0	2	8,7	23
	1	5	21,7	
	2	12	52,2	
	3	4	17,4	
Ölü Doğum Sayısı	0	23	100,0	23
Prematür Doğum Sayısı	0	17	73,9	23
	1	6	26,1	
Sezaryen Doğum Sayısı	0	13	56,5	23
	1	4	17,4	
	2	4	17,4	
	3	2	8,7	
Düşük Sayısı	0	18	78,3	23
	1	3	13,0	
	2	2	8,7	
Kürtaj Sayısı	0	19	82,6	23
	1	4	17,4	

* n: Sayı %: yüzde

Erkek AAA hastalarının genital bölgelerinde ülser gelişim varlığı sorgulandığında 2 hasta (%9,1) genital bölgesinde zaman zaman ülser gelişimi olduğunu ifade etmiş diğerlerinde ise böyle bir bilgi alınmamıştır. Hastaların testislerinde şişme ve kızarıklık gelişimi varlığı sorgulandığında ise 3 hasta (% 13,6) bu durumun gözlemlendiğini belirtmiş diğerleri ise bu bulguya rastlanmadığını ifade etmiştir.

Olgu grubundaki hastaların değerlendirdikleri SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalaları içerisinde puan ortalaması olarak en kötü değerler ağrı, daha sonra zindelik alt skalasında saptanırken diğer alt skalarda birbirine yakın puanlama sonuçlarına ulaşılmıştır (Grafik 1).



Grafik 1. Olgu grubundaki hastalara ait SF-36 ölçütü alt skala skorlarının ortalama değerleri

FF: Fiziksel Fonksiyon SF: Sosyal Fonksiyon RFF: Rol Fiziksel Fonksiyon
ERF:Emosyonel Rol Fonksiyon MS: Mental Sağlık Z: Zindelik A: Ağrı
GSA: Genel Sağlık Anlayışı

Olgu ve kontrol grubunda yer alan bireylere ait sayısal ve kategorik değişkenlerle spirometrik ölçüm sonuçlarının korelasyon testi ile karşılaştırılmasından elde edilen r değerleri Tablo 22-25 üzerinde gösterilmiştir. Olgu grubundaki hastaların sayısal ve kategorik demografik özellikleri ile hastalığa ait özelliklerinin, değerlendirilen laboratuvar parametreleri ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalaları ile korelasyon analizlerinden elde edilen r değerleri Tablo 26-34

üzerinde gösterilmiştir. Olgu grubundaki AAA hastalarının solunum fonksiyon testi sonuçlarının SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalaları ile korelasyon analizlerine ait r değerleri Tablo 35’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olgu grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Yaş	Boy	Kilo	BKI	FVC	FVC (%)	FEV1	FEV1 (%)	FEV1/FVC	FEV1/FVC (%)	PEF	PEF (%)	FEF25-75	FEF25-75 (%)
Yaş	1													
Boy	-0,171	1												
Kilo	0,106	0,601	1											
BKI	0,207	0,176	0,889	1										
FVC	-0,070	0,551	0,258	0,014	1									
FVC (%)	0,068	0,140	0,006	-0,057	0,797	1								
FEV1	-0,203	0,558	0,249	-0,004	0,916	0,632	1							
FEV1 (%)	0,015	0,145	0,047	-0,019	0,734	0,848	0,779	1						
FEV1/FVC	-0,358	0,012	-0,008	-0,022	-0,125	-0,286	0,271	0,225	1					
FEV1/FVC (%)	-0,085	0,000	0,157	0,182	-0,131	-0,271	0,242	0,258	0,942	1				
PEF	0,016	0,553	0,371	0,145	0,727	0,421	0,840	0,617	0,330	0,381	1			
PEF (%)	0,055	0,316	0,296	0,191	0,539	0,525	0,647	0,740	0,358	0,438	0,847	1		
FEF25-75	-0,309	0,368	0,160	-0,015	0,444	0,135	0,754	0,542	0,761	0,717	0,674	0,536	1	
FEF25-75 (%)	-0,051	0,128	0,146	0,096	0,269	0,175	0,575	0,639	0,776	0,827	0,536	0,588	0,884	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 2. Kontrol grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Yaş	Boy	Kilo	BKI	FVC	FVC (%)	FEV1	FEV1 (%)	FEV1/FVC	FEV1/FVC (%)	PEF	PEF (%)	FEF25-75	FEF25-75 (%)
Yaş	1													
Boy	-0,480	1												
Kilo	0,308	0,285	1											
BKI	0,571	-0,305	0,822	1										
FVC	-0,463	0,796	0,274	-0,204	1									
FVC (%)	0,074	-0,008	0,121	0,107	0,522	1								
FEV1	-0,637	0,762	0,052	-0,397	0,884	0,280	1							
FEV1 (%)	0,094	-0,334	-0,305	-0,118	0,075	0,561	0,243	1						
FEV1/FVC	-0,274	-0,273	-0,569	-0,391	-0,446	-0,578	0,007	0,285	1					
FEV1/FVC (%)	0,096	-0,430	-0,316	-0,047	-0,604	-0,601	-0,201	0,285	0,908	1				
PEF	-0,211	0,402	-0,152	-0,398	0,453	0,075	0,631	0,351	0,200	0,101	1			
PEF (%)	0,278	-0,336	-0,465	-0,283	-0,229	0,088	-0,078	0,554	0,315	0,321	0,646	1		
FEF25-75	-0,649	0,427	-0,280	-0,519	0,528	0,024	0,806	0,350	0,465	0,251	0,524	0,011	1	
FEF25-75 (%)	0,059	-0,320	-0,410	-0,222	-0,100	0,067	0,177	0,719	0,618	0,640	0,319	0,435	0,605	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 3. Olgu grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Sigara	Alkol	Spor	Taze meyve sebze yeme sıklığı	Kızartma yeme sıklığı	Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	Süt içme sıklığı	FVC	FVC (%)	FEV1	FEV1 (%)	FEV1/FVC	FEV1/FVC (%)	PEF	PEF (%)	FEF25-75	FEF25-75 (%)
Sigara	1																
Alkol	-0,0238	1															
Spor	-0,454	-0,018	1														
Taze meyve sebze yeme sıklığı	0,387	-0,166	-0,061	1													
Kızartma yeme sıklığı	0,248	0,053	-0,257	-0,081	1												
Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	-0,138	0,363**	0,194	-0,274	0,306**	1											
Süt içme sıklığı	-0,414	0,245	0,082	-0,081	-0,244	0,073	1										
FVC	0,174	-0,011	0,138	-0,237	0,148	0,358**	-0,074	1									
FVC (%)	0,253	-0,079	0,167	-0,151	-0,186	0,077	0,060	0,797*	1								
FEV1	0,082	0,155	0,148	-0,217	0,175	0,441**	-0,040	0,916*	0,632*	1							
FEV1 (%)	-0,073	0,060	0,327**	-0,150	-0,205	0,193	0,086	0,734*	0,848*	0,779*	1						
FEV1/FVC	-0,367	0,343**	0,176	-0,103	0,129	0,353**	0,109	-0,125	-0,286*	0,271	0,225	1					
FEV1/FVC (%)	-0,484	0,289**	0,209	-0,044	-0,020	0,252	0,158	-0,131	-0,271	0,242	0,258	0,942*	1				
PEF	-0,159	0,163	0,210	-0,200	0,067	0,385**	0,039	0,727*	0,421*	0,840*	0,617*	0,330*	0,381*	1			
PEF (%)	-0,263	0,291**	0,242	-0,129	-0,186	0,279	0,214	0,539*	0,525*	0,647*	0,740*	0,358*	0,438*	0,847*	1		
FEF25-75	-0,352	0,332**	0,199	-0,190	0,137	0,513**	0,040	0,444*	0,135	0,754*	0,542*	0,761*	0,717*	0,674*	0,536*	1	
FEF25-75 (%)	-0,082	0,253	0,278	-0,076	-0,128	0,345**	0,078	0,269	0,175	0,575*	0,639*	0,776*	0,827*	0,536*	0,588*	0,884*	1

* pearson korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

** spearman korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 4. Kontrol grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Alkol	Spor	Taze meyve sebze yeme sıklığı	Kızartma yeme sıklığı	Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	Süt içme sıklığı	FVC	FVC (%)	FEV1	FEV1 (%)	FEV1/FVC	FEV1/FVC (%)	PEF	PEF (%)	FEF25-75	FEF25-75 (%)
Alkol	1															
Spor	-0,053	1														
Taze meyve sebze yeme sıklığı	0,255	0,100	1													
Kızartma yeme sıklığı	-0,231	-0,154	0,215	1												
Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	0,234	-0,130	0,222	0,386	1											
Süt içme sıklığı	0,039	0,109	0,145	-0,378	-0,539**	1										
FVC	0,299	0,003	0,267	0,510**	0,327	-0,233	1									
FVC (%)	0,034	-0,199	0,024	0,065	-0,117	-0,039	0,522*	1								
FEV1	0,238	0,070	0,267	0,542**	0,342	-0,266	0,884*	0,280	1							
FEV1 (%)	0,052	0,060	-0,057	-0,126	-0,034	-0,159	0,075	0,561*	0,243	1						
FEV1/FVC	-0,026	0,219	0,113	-0,241	0,112	0,014	-0,446*	-0,578*	0,007	0,285	1					
FEV1/FVC (%)	0,062	0,197	-0,073	-0,399	-0,004	-0,058	-0,604*	-0,601*	-0,201	0,285	0,908*	1				
PEF	0,494**	0,299	0,186	0,170	0,413**	-0,336	0,453*	0,075	0,631*	0,351	0,200	0,101	1			
PEF (%)	0,316	0,185	0,032	-0,162	0,150	-0,179	-0,229	0,088	-0,078	0,554*	0,315	0,321	0,646*	1		
FEF25-75	0,173	0,192	0,218	0,286	0,368	-0,273	0,528*	0,024	0,806*	0,350	0,465*	0,251	0,524*	0,011	1	
FEF25-75 (%)	0,076	0,133	-0,049	-0,326	-0,003	-0,096	-0,100	0,067	0,177	0,719*	0,618*	0,640*	0,319	0,435*	0,605*	1

* pearson korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

** spearman korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 5. Olgu grubunda AAA hastalık özelliklerine ait sayısal değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	AAA Şikayetlerinin Başlama Yaşı	AAA Tanı Yaşı	AAA Şikayetlerinin Başlamasından Tanıya Kadar Geçen Süre	AAA Şikayetlerinin Başlamasından BuYana Geçen Süre	AAA Tanısı Konulmasından Bu Yana Geçen Süre	Atak Sayısı	Kolşisin Dozu	FVC	FVC (%)	FEV1	FEV1 (%)	FEV1/FVC	FEV1/FVC (%)	PEF	PEF (%)	FEF25-75	FEF25-75 (%)
AAA Şikayetlerinin Başlama Yaşı	1																
AAA Tanı Yaşı	0,714	1															
AAA Şikayetlerinin Başlamasından Tanıya Kadar Geçen Süre	-0,340	0,402	1														
AAA Şikayetlerinin Başlamasından BuYana Geçen Süre	-0,470	0,116	0,796	1													
AAA Tanısı Konulmasından Bu Yana Geçen Süre	-0,354	-0,306	0,077	0,665	1												
Atak Sayısı	-0,357	-0,369	-0,060	-0,030	0,024	1											
Kolşisin Dozu	-0,181	-0,214	-0,038	0,139	0,276	0,060	1										
FVC	0,116	0,027	-0,114	-0,174	-0,147	0,108	0,097	1									
FVC (%)	0,130	0,062	-0,063	-0,051	-0,006	0,022	0,099	0,797	1								
FEV1	-0,008	-0,112	-0,138	-0,192	-0,146	0,188	0,063	0,916	0,632	1							
FEV1 (%)	0,020	-0,028	-0,030	-0,002	0,033	0,105	0,050	0,734	0,848	0,779	1						
FEV1/FVC	-0,304	-0,359	-0,082	-0,076	-0,024	0,226	-0,065	-0,125	-0,286	0,271	0,225	1					
FEV1/FVC (%)	-0,166	-0,155	0,033	0,068	0,072	0,149	-0,090	-0,131	-0,271	0,242	0,258	0,942	1				
PEF	0,089	0,030	-0,077	-0,064	-0,010	0,072	-0,003	0,727	0,421	0,840	0,617	0,330	0,381	1			
PEF (%)	0,050	-0,002	-0,047	0,011	0,075	0,046	-0,042	0,539	0,525	0,647	0,740	0,358	0,438	0,847	1		
FEF25-75	-0,132	-0,227	-0,124	-0,184	-0,150	0,204	-0,068	0,444	0,135	0,754	0,542	0,761	0,717	0,674	0,536	1	
FEF25-75 (%)	-0,077	-0,083	0,030	0,020	-0,004	0,132	-0,088	0,269	0,175	0,575	0,639	0,776	0,827	0,536	0,588	0,884	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 6. Olgu grubunda değerlendirilen laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenler ve solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Kan Ürik Asit	Kan Kreatinin	Spot İdrarda Kreatinin	Spot İdrarda Mikroprotein	Spot İdrarda Mikroprotein/ Keatinin	FVC	FVC (%)	FEV1	FEV1 (%)	FEV1/FVC	FEV1/FVC (%)	PEF	PEF (%)	FEF25-75	FEF25-75 (%)
Kan Ürik Asit	1														
Kan Kreatinin	0,680	1													
Spot İdrarda Kreatinin	0,383	0,179	1												
Spot İdrarda Mikroprotein	0,503	0,362	0,152	1											
Spot İdrarda Mikroprotein/ Keatinin	0,326	0,325	-0,265	0,886	1										
FVC	0,388	0,614	0,012	0,122	0,113	1									
FVC (%)	-0,033	0,248	-0,212	-0,050	0,012	0,797	1								
FEV1	0,484	0,616	0,169	0,252	0,173	0,916	0,632	1							
FEV1 (%)	0,056	0,276	-0,025	0,092	0,072	0,734	0,848	0,779	1						
FEV1/FVC	0,123	-0,114	0,333	0,217	0,084	-0,125	-0,286	0,271	0,225	1					
FEV1/FVC (%)	0,176	0,012	0,356	0,220	0,084	-0,131	-0,271	0,242	0,258	0,942	1				
PEF	0,494	0,613	0,349	0,212	0,085	0,727	0,421	0,840	0,617	0,330	0,381	1			
PEF (%)	0,174	0,317	0,290	0,074	-0,023	0,539	0,525	0,647	0,740	0,358	0,438	0,847	1		
FEF25-75	0,470	0,351	0,400	0,355	0,178	0,444	0,135	0,754	0,542	0,761	0,717	0,674	0,536	1	
FEF25-75 (%)	0,224	0,174	0,305	0,230	0,087	0,269	0,175	0,575	0,639	0,776	0,827	0,536	0,588	0,884	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 7. Olgu grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Yaş	Boy	Kilo	BKI	Kan Ürik Asit	Kan Kreatinin	Spot İdrarda Kreatinin	Spot İdrarda Mikroprotein	Spot İdrarda Mikroprotein/ Keatinin
Yaş	1								
Boy	-0,171	1							
Kilo	0,106	0,601	1						
BKI	0,207	0,176	0,889	1					
Kan Ürik Asit	-0,090	0,609	0,642	0,430	1				
Kan Kreatinin	0,214	0,647	0,573	0,315	0,680	1			
Spot İdrarda Kreatinin	-0,049	0,352	0,428	0,298	0,383	0,179	1		
Spot İdrarda Mikroprotein	-0,175	0,107	0,131	0,100	0,503	0,362	0,152	1	
Spot İdrarda Mikroprotein/ Keatinin	-0,147	0,022	0,031	0,036	0,326	0,325	-0,265	0,886	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 8. Olgu grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Sigara	Alkol	Spor	Taze meyve sebze yeme sıklığı	Kızartma yeme sıklığı	Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	Süt içme sıklığı	Kan Ürik Asit	Kan Kreatinin	Spot İdrarda Kreatinin	Spot İdrarda Mikroprotein	Spot İdrarda Mikroprotein/ Keatinin
Sigara	1											
Alkol	-0,238	1										
Spor	-0,454	-0,018	1									
Taze meyve sebze yeme sıklığı	0,387	-0,166	-0,061	1								
Kızartma yeme sıklığı	0,248	0,053	-0,257	-0,081	1							
Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	-0,138	0,363**	0,194	-0,274	0,306**	1						
Süt içme sıklığı	-0,414	0,245	0,082	-0,081	-0,244	0,073	1					
Kan Ürik Asit	0,082	0,117	-0,083	-0,129	0,058	0,209	0,076	1				
Kan Kreatinin	-0,027	-0,015	-0,034	-0,219	-0,047	0,023	0,041	0,680*	1			
Spot İdrarda Kreatinin	0,000	0,176	-0,024	-0,335	0,171	0,276	-0,177	0,383*	0,179	1		
Spot İdrarda Mikroprotein	-0,546	0,103	0,266	-0,214	0,053	0,175	0,017	0,503*	0,362*	0,152	1	
Spot İdrarda Mikroprotein/ Keatinin	-0,391	-0,133	0,451**	0,244	-0,061	0,091	0,284	0,326	0,325	-0,265	0,886*	1

* pearson korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

** spearman korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 9. Olgu grubunda AAA hastalık özelliklerine ait sayısal değişkenler ve laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	AAA Şikayetlerinin Başlama Yaşı	AAA Tanı Yaşı	AAA Şikayetlerinin Başlamasından Tanıya Kadar Geçen Süre	AAA Şikayetlerinin Başlamasından BuYana Geçen Süre	AAA Tanısı Konulmasından Bu Yana Geçen Süre	Atak Sayısı	Kolşisin Dozu	Kan Ürik Asit	Kan Kreatinin	Spot İdrarda Kreatinin	Spot İdrarda Mikroprotein	Spot İdrarda Mikroprotein/Keatinin
AAA Şikayetlerinin Başlama Yaşı	1											
AAA Tanı Yaşı	0,714	1										
AAA Şikayetlerinin Başlamasından Tanıya Kadar Geçen Süre	-0,340	0,402	1									
AAA Şikayetlerinin Başlamasından Bu Yana Geçen Süre	-0,470	0,116	0,796	1								
AAA Tanısı Konulmasından Bu Yana Geçen Süre	-0,354	-0,306	0,077	0,665	1							
Atak Sayısı	-0,357	-0,369	-0,060	-0,030	0,024	1						
Kolşisin Dozu	-0,181	-0,214	-0,038	0,139	0,276	0,060	1					
Kan Ürik Asit	-0,274	-0,114	0,228	0,185	-0,008	0,074	0,202	1				
Kan Kreatinin	-0,040	0,213	0,356	0,275	-0,035	-0,090	0,250	0,680	1			
Spot İdrarda Kreatinin	-0,004	-0,014	-0,059	-0,050	-0,001	0,082	0,122	0,383	0,179	1		
Spot İdrarda Mikroprotein	-0,357	-0,209	0,144	0,178	0,094	0,422	0,123	0,503	0,362	0,152	1	
Spot İdrarda Mikroprotein/Keatinin	-0,324	-0,150	0,201	0,174	0,010	0,326	0,048	0,326	0,325	-0,265	0,886	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 10. Olgu grubunda sayısal sosyodemografik değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Yaş	Boy	Kilo	BKI	Fiziksel Fonksiyon	Sosyal Fonksiyon	Rol Fiziksel Fonksiyon	Emosyonel Rol Fonksiyon	Mental Sağlık	Zindelik	Ağrı	Genel Sağlık
Yaş	1											
Boy	-0,171	1										
Kilo	0,106	0,601	1									
BKI	0,207	0,176	0,889	1								
Fiziksel Fonksiyon	0,042	0,064	0,011	-0,004	1							
Sosyal Fonksiyon	0,159	0,087	0,173	0,174	0,261	1						
Rol Fiziksel Fonksiyon	-0,070	0,043	-0,002	-0,012	0,168	0,554	1					
Emosyonel Rol Fonksiyon	0,106	-0,099	-0,197	-0,201	0,399	0,059	-0,085	1				
Mental Sağlık	-0,159	0,167	0,020	-0,063	0,356	0,111	-0,023	0,395	1			
Zindelik	-0,188	0,015	-0,303	-0,362	0,369	0,291	0,243	0,285	0,041	1		
Ağrı	0,134	-0,011	0,100	0,147	0,084	-0,026	-0,231	0,362	0,283	-0,258	1	
Genel Sağlık	-0,103	-0,015	-0,162	-0,195	0,160	-0,187	-0,221	0,109	0,206	0,200	-0,081	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 11. Olgu grubunda sıralı sosyodemografik değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Sigara	Alkol	Spor	Taze meyve sebze yeme sıklığı	Kızartma yeme sıklığı	Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	Süt içme sıklığı	Fiziksel Fonksiyon	Sosyal Fonksiyon	Rol Fiziksel Fonksiyon	Emosyonel Rol Fonksiyon	Mental Sağlık	Zindelik	Ağrı	Genel Sağlık
Sigara	1														
Alkol	-0,238	1													
Spor	-0,454	-0,018	1												
Taze meyve sebze yeme sıklığı	0,387	-0,166	-0,061	1											
Kızartma yeme sıklığı	0,248	0,053	-0,257	-0,081	1										
Kola ve gazlı içecek içme sıklığı	-0,138	0,363**	0,194	-0,274	0,306**	1									
Süt içme sıklığı	-0,414	0,245	0,082	-0,081	-0,244	0,073	1								
Fiziksel Fonksiyon	0,000	-0,089	-0,101	-0,221	0,140	0,041	-0,058	1							
Sosyal Fonksiyon	0,354	-0,131	-0,069	0,188	0,054	0,045	0,058	0,261	1						
Rol Fiziksel Fonksiyon	-0,034	0,239	0,135	0,087	0,061	0,213	0,045	0,168	0,554*	1					
Emosyonel Rol Fonksiyon	-0,274	-0,020	-0,085	-0,046	0,302**	-0,095	0,039	0,399*	0,059	-0,085	1				
Mental Sağlık		0,221	-0,168	-0,246	0,124	0,313**	0,151	0,356*	0,111	-0,023	0,395*	1			
Zindelik	-0,274	0,102	0,054	-0,077	0,100	0,121	-0,076	0,369*	0,291*	0,243	0,285	0,041	1		
Ağrı	0,000	-0,131	-0,076	0,060	0,164	0,014	0,110	0,084	-0,026	-0,231	0,362*	0,283	-0,258	1	
Genel Sağlık	0,478	0,000	-0,141	-0,133	0,000	0,000	0,004	0,160	-0,187	-0,221	0,109	0,206	0,200	-0,081	1

* pearson korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

** spearman korelasyon testi ile p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 12. Olgu grubunda AAA hastalık özelliklerine ait sayısal değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	AAA Şikayetlerinin Başlama Yaşı	AAA Tanı Yaşı	AAA Şikayetlerinin Başlamasından Tanıya Kadar Geçen Süre	AAA Şikayetlerinin Başlamasından Bu Yana Geçen Süre	AAA Tanısı Konulmasından Bu Yana Geçen Süre	Atak Sayısı	Kolşisin Dozu	Fiziksel Fonksiyon	Sosyal Fonksiyon	Rol Fiziksel Fonksiyon	Emosyonel Rol Fonksiyon	Mental Sağlık	Zindelik	Ağrı	Genel Sağlık
AAA Şikayetlerinin Başlama Yaşı	1														
AAA Tanı Yaşı	0,714	1													
AAA Şikayetlerinin Başlamasından Tanıya Kadar Geçen Süre	-0,340	0,402	1												
AAA Şikayetlerinin Başlamasından Bu Yana Geçen Süre	-0,470	0,116	0,796	1											
AAA Tanısı Konulmasından Bu Yana Geçen Süre	-0,354	-0,306	0,077	0,665	1										
Atak Sayısı	-0,357	-0,369	-0,060	-0,030	0,024	1									
Kolşisin Dozu	-0,181	-0,214	-0,038	0,139	0,276	0,060	1								
Fiziksel Fonksiyon	-0,139	-0,095	0,038	0,168	0,228	0,011	0,152	1							
Sosyal Fonksiyon	0,156	0,274	0,162	0,016	-0,174	-0,047	-0,233	0,261	1						
Rol Fiziksel Fonksiyon	0,117	-0,038	-0,196	-0,176	-0,049	0,077	0,025	0,168	0,554	1					
Emosyonel Rol Fonksiyon	-0,054	0,102	0,199	0,158	0,015	-0,307	0,217	0,399	0,059	-0,085	1				
Mental Sağlık	-0,094	-0,140	-0,059	-0,065	-0,033	0,032	0,188	0,356	0,111	-0,023	0,395	1			
Zindelik	-0,188	-0,215	-0,086	-0,014	0,083	0,092	0,062	0,369	0,291	0,243	0,285	0,041	1		
Ağrı	0,193	0,172	0,042	-0,042	-0,121	-0,333	0,126	0,084	-0,026	-0,231	0,362	0,283	-0,258	1	
Genel Sağlık	-0,381	-0,162	0,256	0,245	0,089	0,021	0,089	0,160	-0,187	-0,221	0,109	0,206	0,200	-0,081	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 13. Olgu grubunda laboratuvar bulgularına ait sayısal değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	Kan Ürik Asit	Kan Kreatinin	Spot İdrarda Kreatinin	Spot İdrarda Mikroprotein	Spot İdrarda Mikroprotein/Keatinin	Fiziksel Fonksiyon	Sosyal Fonksiyon	Rol Fiziksel Fonksiyon	Emosyonel Rol Fonksiyon	Mental Sağlık	Zindelik	Ağrı	Genel Sağlık
Kan Ürik Asit	1												
Kan Kreatinin	0,680	1											
Spot İdrarda Kreatinin	0,383	0,179	1										
Spot İdrarda Mikroprotein	0,503	0,362	0,152	1									
Spot İdrarda Mikroprotein/Keatinin	0,326	0,325	-0,265	0,886	1								
Fiziksel Fonksiyon	0,050	0,192	0,135	-0,052	-0,100	1							
Sosyal Fonksiyon	-0,082	0,083	-0,333	-0,180	-0,022	0,261	1						
Rol Fiziksel Fonksiyon	-0,160	0,035	-0,340	-0,106	0,006	0,168	0,554	1					
Emosyonel Rol Fonksiyon	-0,001	0,263	-0,156	-0,146	-0,057	0,399	0,059	-0,085	1				
Mental Sağlık	0,173	0,123	0,096	-0,031	-0,049	0,356	0,111	-0,023	0,395	1			
Zindelik	-0,409	-0,108	-0,558	-0,127	0,065	0,369	0,291	0,243	0,285	0,041	1		
Ağrı	-0,002	0,071	0,091	-0,149	-0,181	0,084	-0,026	-0,231	0,362	0,283	-0,258	1	
Genel Sağlık	0,137	0,131	-0,028	0,451	0,475	0,160	-0,187	-0,221	0,109	0,206	0,200	-0,081	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

Tablo 14. Olgu grubunda solunum fonksiyon testi parametrelerine ait sayısal değişkenler ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalalarına ait sayısal değişkenlerin pearson korelasyon testi ile karşılaştırılması

	FVC	FVC (%)	FEV1	FEV1 (%)	FEV1/FVC	FEV1/FVC (%)	PEF	PEF (%)	FEF25-75	FEF25-75 (%)	Fiziksel Fonksiyon	Sosyal Fonksiyon	Rol Fiziksel Fonksiyon	Emosyonel Rol Fonksiyon	Mental Sağlık	Zindelik	Ağrı	Genel Sağlık
FVC	1																	
FVC (%)	0,797	1																
FEV1	0,916	0,632	1															
FEV1 (%)	0,734	0,848	0,779	1														
FEV1/FVC	- 0,125	-0,286	0,271	0,225	1													
FEV1/FVC (%)	-0,131	-0,271	0,242	0,258	0,942	1												
PEF	0,727	0,421	0,840	0,617	0,330	0,381	1											
PEF (%)	0,539	0,525	0,647	0,740	0,358	0,438	0,847	1										
FEF25-75	0,444	0,135	0,754	0,542	0,761	0,717	0,674	0,536	1									
FEF25-75 (%)	0,269	0,175	0,575	0,639	0,776	0,827	0,536	0,588	0,884	1								
Fiziksel Fonksiyon	0,078	-0,004	0,059	-0,069	-0,083	-0,060	0,211	0,119	-0,032	-0,124	1							
Sosyal Fonksiyon	0,003	-0,096	-0,064	-0,183	-0,187	-0,157	0,064	-0,063	-0,179	-0,212	0,261	1						
Rol Fiziksel Fonksiyon	0,024	-0,029	0,049	-0,004	0,068	0,056	0,067	0,006	0,041	0,012	0,168	0,554	1					
Emosyonel Rol Fonksiyon	0,014	-0,057	-0,020	-0,123	-0,135	-0,129	0,028	-0,081	-0,091	-0,189	0,399	0,059	-0,085	1				
Mental Sağlık	0,080	-0,002	0,098	-0,009	0,035	-0,011	0,174	0,156	0,060	-0,029	0,356	0,111	-0,023	0,395	1			
Zindelik	0,015	0,022	-0,084	-0,158	-0,245	-0,322	-0,132	-0,184	-0,241	-0,361	0,369	0,291	0,243	0,285	0,041	1		
Ağrı	-0,086	-0,077	-0,069	0,053	0,018	0,064	0,014	0,024	0,001	0,052	0,084	-0,026	-0,231	0,362	0,283	-0,258	1	
Genel Sağlık	-0,159	-0,199	-0,057	-0,076	0,179	0,139	-0,134	-0,149	0,140	0,144	0,160	-0,187	-0,221	0,109	0,206	0,200	-0,081	1

* Tabloda verilen r değerlerinden kalın karakterlerle yazılanlar p değeri istatistiksel olarak anlamlı olanları göstermektedir (p<0,05).

5. TARTIŞMA

AAA, etkilerini birçok farklı doku, organ ve sistem üzerinde değişik semptomlara yol açarak gösterebilmektedir. Bu çalışmada, AAA'nın solunum sistemi üzerine etkileri spirometrik ölçümler yapılarak araştırılmıştır. Hastaların SFT değerleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılarak AAA'daki SFT değişiklikleri ortaya konuldu. SFT değişiklikleri ile; ilk atak yaşının, ilk ataktan tanı anına kadar geçen tedavisiz kalınan hastalık süresinin, tedavi altında geçirilen hastalık süresinin ve ilk ataktan bu ana kadar geçen toplam hastalık süresinin ilişkisi araştırıldı. Hastalarda herhangi bir solunum sistemi hastalığı semptomu olmadan SFT anormallikleri olduğu gösterildi. Bu sonuç AAA'da, henüz klinik belirti vermeden solunum sistemi hastalıklarının saptanmasında spirometrik ölçümlerin önemini ortaya koymaktadır.

AAA hastalarında atak döneminde alınacak spirometrik ölçüm sonuçlarının, hastalığın solunum sisteminde ortaya çıkardığı etkiye bağlı bir sonuç mu yoksa hastaların genel durumlarının bozuk olması ve atak semptomlarına bağlı yanıtıcı bir sonuç mu olduğu sorusu akla gelebilir. AAA hastalarında solunum sisteminin uzun vadeli sekelleri tanımlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda atak döneminde bulunmayan ve SFT'ye uyum sağlayabilen hastaların spirometrik ölçüm sonuçları alınarak bu sorun giderilmeye çalışılmıştır.

Olgu ve kontrol grubu bireyler cinsiyet uyumlu olarak seçilmiştir (Tablo 7). Yaş, boy, kilo ve BKİ'ne göre olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 8-11). Her iki grup, sorgulanan demografik özelliklerinden spirometrik ölçüm sonuçlarında değişikliğe yol açabileceği bildirilen sigara kullanım durumu (154) açısından karşılaştırıldığında, hiç sigara kullanımı bulunmayan hasta sayısının olgu ve kontrol grubunda çoğunluğu oluşturduğu görülmüştür. Sigara kullanmayan hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında, her iki grup cinsiyet uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmada kontrol grubuna aktif sigara kullanımı bulunan bireyler dahil edilmemiştir, daha önce sigara kullanımı bulunup bırakan birey sayısı ise olgu (%14,5) ve kontrol (%17) gruplarında benzer oranlardadır (Tablo 10). Her iki grubun spirometrik ölçüm

sonuçlarının sigara kullanımı bulunmayanlarda ve tüm katılımcılarda, cinsiyet durumuna göre karşılaştırılmasında bu durum dikkate değerdir (Tablo 8-11).

Olgu grubu AAA hastalarında, hastalık şikayetlerinin başlama yaşı ortalaması erkek hastalarda 19,04 yıl (4- 38), kadın hastalarda 18,57 yıl (4- 34), tanı yaşı ortalaması erkek hastalarda 26,45 yıl (9- 42), kadın hastalarda 26,65 yıl (8- 44), hastalık şikayetlerinin başlamasından tanıya kadar geçen süre erkek hastalarda 8,11 yıl (0- 24), kadın hastalarda 7,40 yıl (0- 22) olarak bulunmuştur. Bu durum çalışmada elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından göz önünde bulundurulabilir.

Olgu grubumuzda ilk atak yaşı $18,79 \pm 9,06$ (ortalama±standart sapma) yıl olarak saptanırken, tanı yaşı $26,56 \pm 9,57$ (ortalama±standart sapma) yıl olarak bulundu (Tablo 15). Saptanan bu değerler Türk AAA çalışma grubunun 2005’de yayınlanan çalışmasındaki değerlerin üzerindedir ancak ilk ataktan tanıya kadar geçen süre aynı çalışmanın sonuçları ile benzer özellik göstermektedir. Söz konusu çalışmada hastalık başlangıç yaşı ortalama 9,6 yıl, tanı yaşı ise ortalama 16,4 yıl olarak bulunmuştur (155). Bu durum Isparta ili ve çevresinde yaşayan AAA hastalarında hastalığın daha geç yaşlarda başlangıç şikayetleri ile ortaya çıktığı şeklinde yorumlanabilir ve netice olarakta büyük kısmını M694V heterozigot hastaların oluşturduğu olgu grubunun (Tablo 14) genetik özelliklerine bağlanabileceği gibi çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durulabilir (Tablo 13,18) Monozigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans, başlangıç yaşının çevresel değil, genetik faktörler tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (45). Nitekim AAA’da genetik özelliklerin hastalık şikayetlerinin başlangıç yaşı üzerinde etkili olduğu ve M694V homozigot mutasyonun erken başlangıç yaşı, plörezi sıklığı, artrit sıklığı, artmış amiloidoz sıklığı ve hastalığın daha ciddi formu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Ayrıca son dönemlerde, Touitou ve arkadaşları, AAA ile ilişkili major histocompatibility complex class 1 chain-related gene A (MICA)’yı tanımlamış olup, M694V homozigot olan hastalarda, MICA-A9 taşıyanlarda hastalığın daha erken yaşta başladığını, MICA-A4 taşıyanlarda atak sıklığının daha az olduğunu göstermişlerdir (39).

Kolşisinin günlük oral kullanımı, AAA ataklarının şiddet ve sıklığını belirgin olarak azaltmakta ve amiloidoz gelişimini büyük oranda önlemektedir (99). Çalışmamızda yer alan AAA hastalarının tamamı kolşisini düzenli ve reçete edildiği şekilde kullandığını belirtti. Düzenli kolşisin kullanan hastaların 12'si (%25,0) AAA ataklarının tamamen kesildiğini, 16'sı (%33,3) ise atak sıklığının ve süresinin azalmış olduğunu belirttiler (Tablo 18). Çalışmada bulduğumuz kolşisin kullanım oranı ve cevap yüzdesi Türk AAA çalışma grubunun verileri ile karşılaştırıldığında; söz konusu çalışmada saptanan %80 düzeyindeki düzenli kolşisin kullanma oranına göre kolşisin kullanımına uyumun daha yüksek oranda olduğu, kolşisine tam cevap oranının ise %51,2 olarak saptanan bu çalışmaya yakın şekilde %55,8 olarak gözlendiği ifade edilebilir (155). Kronik hastalıklarda tedaviye uyum, hastanın hastalığını kabul etmesinin ve bu duruma adaptasyonunun bir göstergesi olduğundan yaşam kalitesi çalışmaları için değerlidir (29).

Olgu grubu AAA hastalarının ilk ataktaki yakınmaları ile son ataktaki yakınmaları karşılaştırıldığında (Tablo 16,17) karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı yakınmalarının ilk atağa göre son atakta, hastaların çoğunda daha fazla görüldüğü ve diğer yakınmalarda da hastalarda ilk atak ve son atak arasında görülme sıklığında farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Burada dikkati çeken bir diğer durum hastalarda ateşin görülme sıklığının son atakta ilk AAA atağına göre daha az sıklıkta olmasıdır. Bu durum hastalık özelliği ve tedavi süreci bakımından beklenen bir durumdur zira AAA hastası kişide, ortaya çıkan ateşin yüksekliği ya da tutulan inflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilmektedir (5) ve AAA'da kolşisin kullanan hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilmektedir (4,5,48).

AAA'nın solunum sistemi üzerine etkilerinin spirometrik ölçümler ile araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. İsrail'de yapılan, 6-18 yaş grubundaki 48 hastanın atak dışı dönemlerinde solunum fonksiyon testi sonuçlarının değerlendirildiği ve genetik tanısı konan AAA hastalarında klinik pulmoner belirtilerin karşılaştırılarak hastalığın farklı genotipleri ile fenotipik ekspresyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, tamamı homozigot M694V mutasyonu taşıyan üç hastada (%6) hafif restriktif akciğer hastalığı bulunmuştur. Restriktif akciğer hastalığı, hastaların küçük bir kısmında ağır bir şekilde seyretmiştir. Başka üç hastada ise obstrüktif akciğer hastalığı belirlenmiştir. Obstrüktif bozukluk tespit

edilen (FEV1<%75) üç hastanın 2'si Yahudi ve homozigot V726A mutasyonu taşıyan 1'i Arap'tır. Bu hastalardan birinde salbutamol inhalasyonunun ardından FEV1 değerinde %12 iyileşme gözlemlenmiştir. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan Yahudi AAA hastalarında plörezi nöbetleri, öksürük, hızlı ve yüzeysel soluma belirtileri; homozigot V726A mutasyonu ya da diğer mutasyonların her hangi bir kombinasyonunu taşıyan Arap hastalara kıyasla anlamlı ölçüde şiddetli bulunmuştur (p<0,05) (11). Çalışmanın sonuçlarına göre; AAA hastalarında restriktif tip solunum bozukluğunun varlığı ilk kez ortaya konulmuştur (9). Her ne kadar çalışmada incelenen hasta sayısı doğrudan bir sonuca varabilmek için yetersiz olsa da, restriktif tip bozukluğun sadece hastalık ağırlık skorlaması en kötü hastalarda belirlendiğinin ve bozukluğun frekansının sağlıklı pediatrik popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunun altını çizmek gereklidir. Bu fenomenin olası açıklamalarından birisi, AAA atakları sırasında gerçekleşen ve göğüs röntgenleri ile belirlenemeyen okült parankimal bir hasar olabilir. Çalışmada yine, hastalardan sadece 3'ünde obstrüktif tip solunum bozukluğu tespit edilmiştir.

Astım ve AAA ile ilişkili olan yayınlanmış veriler dikkat çekicidir. Üç farklı grup AAA hastaları arasında astım frekansını değerlendirmiştir (6–8). Danon ve çalışma grubu 1990 yılında, İsrail Ordusu veri tabanını kullanarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada 869 AAA hastasında astım prevalansının (%0,92), genel yetişkin popülasyondaki prevalansına (%2,96) göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu belirlemiştir. Brenner-Ulman ve çalışma grubu da AAA taşıyıcılarında astım prevalansının düşük olduğunu göstermiş ve AAA geninin astıma karşı seçici bir avantaj sağlamasının olası olduğunu iddia etmiştir (8). Üçüncü çalışmada da Kuzey Afrika Yahudilerinde AAA geninin taşıyıcısı olan, 74 AAA hastası ve hastaların aileleri ile AAA olmayan kontroller karşılaştırılarak, potansiyel ölümcül hastalıklar açısından olası prevalans avantajları incelenmiştir (7). Bu çalışmada, ne ebeveynler ve çocukları arasındaki ne de hastalar ve kontroller arasındaki astım prevalansında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her ne kadar AAA hastalığının astımdan koruyucu özelliği tam olarak belirlenememiş olsa da her iki hastalık arasındaki negatif ilişki ilgi çekicidir. Bunu açıklayabilecek bir sebep olarak astım ile ilişkili genlerin 16p13.3 kromozomunda MEFV genine yakın bir mesafede yer alması olasıdır. Bu tip aday genler arasında, 16p13.3 kromozomunda yer alan ve triplazları

kodlayan tripaz genleri ile astıma neden olan bronş enflamasyonunda ve kasılmasında görev alan serin proteazlar yer almaktadır (128,156). İkinci olası sebep olarak, astım ve AAA'in eozinofiller aracılığıyla ilişkili olması söylenebilir. AAA geni tarafından kodlanan pyrin proteini, olgun nötrofillerde ve eozinofillerde eksprese edilmektedir. Bu durum proteinin hücrelerdeki endojen enflamasyonun regülasyonunda görev aldığını işaret etmektedir (25,157). Pýrinin eozinofil fonksiyonu için elzem olması ve mutant proteinin eozinofil-aracılı bronş enflamasyonunu ve kasılmasını hafifletmesi muhtemeldir. Bu durumun sonucunda da astım frekansında bir azalma gözlemlenecektir.

Çalışmamızda, ileri yaşta kardiyovasküler ve pulmoner sisteme ait diğer problemlerin daha sık geliştiği göz önüne alınarak, AAA'ya bağlı olası herhangi bir solunum disfonksiyonunun bu yaş grubundaki hastalarda daha çok önem kazandığı düşüncesiyle 17-52 yaş hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Spirometre ölçümlerinde normal, hafif-orta-ciddi obstrüktif ve/veya restriktif solunum anormallikleri Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine göre değerlendirildi (158). Obstrüktif anormallik; FEV1/FVC değerinin normalin altında olması ve FEV1 predikte değeri ile (<%100 - >%70 olması hafif, <%70->%50 olması orta, <%50 olması ciddi obstrüksiyon) ölçüldü. Restriktif anormallik FVC değerlerine göre ölçüldü (<%100 - >%70 olması hafif, <%70- >%50 olması orta, <%50 olması ciddi retriksiyon). Buna göre olgu grubunda obstrüktif anormallik saptanan hasta bulunmamakla beraber, 4 erkek ve 2 kadın toplam 6 hastada orta düzeyde ve amiloidozu bulunmakta olup diyaliz tedavisi alan 1 kadın hastada ciddi düzeyde restriktif anormallik saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 1 hastada hafif obstrüktif tip solunum anormalliği saptanmıştır. Restriktif tip orta düzeyde solunum bozukluğu saptanan 1 erkek hastada aynı zamanda tanı konulmuş ek hastalık olarak ankilozan spondilit (AS) bulunmaktaydı.

AAA'nin, seronegatif spondilartropati (SSA) ile arasında gözlenen ilişki; hastalardan olgu sunumları şeklinde bildirilen spondilartropatiler (SpA) dışında, ilk olarak Langevitz ve arkadaşları tarafından 3000 yahudi AAA hastasında araştırılmış, %0,4 oranında SpA bulunmuştur (159). Langevitz ve arkadaşları 3000 AAA hastasının arasında sadece kronik artriti olan 160 hasta bulmuşlar, bunların da 11'inde SpA saptamışlardır. HLA B27 negatif olan, SpA kriterleri karşılayan 11

hasta, AAA'nın kas iskelet tutulumu olarak değerlendirilmiştir. Bu gruba girmeyen, SpA'li diğer 7 hastanın 3'ünde saptanan AS'nın AAA ile koinsidental olarak birlikte bulunduğu kabul edilmiştir (160). Ülkemizde AAA hastalarında SpA sıklığını inceleyen bir çalışmada AAA hastalarının % 6,7'sinde eşlik eden AS olduğu gösterilmiştir (159). Bu oran daha önce Türkiye'de genel popülasyonda bildirilen AS sıklığının (%0,49) çok üzerindedir (90). Birçok yayında bildirilen AAA ile AS arasındaki ilişkinin patogenezi henüz net olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar tarafından AAA, AS gelişimi için predispozan bir faktör olarak kabul edilirken, bir kısım yazar tarafından AAA ve SSA birlikteliği ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir. Bu birliktelik daha çok erkek hastalarda görülürken, literatürde genellikle HLA B27 negatif özellikte olduğu bildirilmiştir (57,161,162,163). Radyolojik olarak, kalça ve sakroiliak eklemlerde inflamatuvar değişikliklere rastlandığı ve vertebral tutulumun minimal olduğu bildirilmiştir (163). Ankilozan spondilit hastalarında göğüs kafesinin mobilitesinin azalması nedeniyle total akciğer volümleri ve vital kapasite azalmaktadır. Eulry ve arkadaşları 49 AS'li ve 30 sağlıklı kişide göğüs ekspansiyonu ve SFT'lerini incelemişlerdir. AS'li hastaların göğüs ekspansiyonunda anlamlı derecede azalma ve bu hastaların SFT'de de klinik ile uyumlu olabilecek şekilde, total akciğer kapasitesinde ve vital kapasitelerinde düşüklük bulmuşlardır (164). Ciddi simetrik deformite ve göğüs kafesi mobilitesi azalmasına rağmen AS'li hastalarda önemli pulmoner yetersizlik gözlenmediği ifade edilmektedir (165).

Bu durumlar göz önünde bulundurulursa; olgu grubumuzdaki AAA hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla görülen ve olgu grubu içinde de en sık gözlenen solunum bozukluğu tipi olan restriktif bozukluğun ve bununla birlikte çalışmamızda (Tablo 8-11) ve daha önceki çalışmalarda bildirilen AAA hastalarında gözlenen astıma karşı seçici avantajın, AAA ile AS birlikteliğinin bir sonucu olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda tüm katılımcıların ve sigara kullanımı bulunmayan bireylerin solunum fonksiyon testi parametreleri her iki grup arasında karşılaştırıldığında olgu grubundaki bireylerde tüm parametrelerde görülen genel düşüklük (Tablo 8-11) ile olgu ve kontrol grubundaki sigara kullanımı bulunmayan bireyler arasında erkek cinsiyette görülen FVC değerindeki anlamlı düşüş bu durumu izah edebilir (Tablo 11). Çalışmamızda olgu grubu AAA hastalarında ilk atak yaşı,

ilk ataktan tanı anına kadar tedavisiz geçirilen hastalık süresi, tedavi altındaki hastalık süresi, toplam hastalık süresi ile hastaların spirometrik ölçüm sonuçları arasında güçlü düzeyde korelasyon saptanmamıştır (Tablo 26). Bu da hastaların solunum fonksiyonlarına yönelik sonuçların AAA'nin doğrudan kendi hastalık özelliğinden çok bu hastalığa eşlik eden herhangi bir patolojiden kaynaklanmış olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışma dahilinde her iki grupta solunum sistemi hastalığı ile ilgili yakınmalar sorgulandığında olgu grubunda en sık eforla nefes darlığı, kontrol grubunda en sık kuru öksürük yakınmalarının bulunduğu görülmüştür (Tablo 12). Olgu ve kontrol grubunda yer alan bireylerin solunum sistemine ait sorgulanan yakınmalarının varlığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:>0,05$). Bu durum, çalışmada incelenen hasta sayısı değerlendirmede bir sonuca varabilmek için yetersiz olsa da, genel olarak AAA'nin solunum fonksiyonları ile ilgili anlamlılık gösteren bir yakınma ortaya çıkarmadığı şeklinde yorumlanabilir.

AAA'da kolşisinin kullanıma girmesi ile birlikte beklenen yaşam süresinin uzaması tüm diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AAA'da da yaşam kalitesi kavramını önemli hale getirmiştir (166). Ne var ki AAA hastalarının yaşam kalitesini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. AAA hastalarının yaşam kalitesi ilk kez Buskila ve ark. (71) tarafından 1997'de değerlendirilmiştir, Buskila ve arkadaşları İsrail'de 102 AAA hastasının yaşam kalitesini QOL (quality of life) skalası ile irdelemişler ve sonuçları 124 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta AAA hastalarının QOL skorları kontrollere oranla daha kötü olarak bulunmuştur. Buna göre yıllık atak sayısı arttıkça QOL skoru kötüleşmektedir. Yaşam kalitesini etkileyen faktörler arasında yaş, hastalık süresi, son bir yıldaki atak sayısı ve hospitalizasyon sayısı gösterilmiştir. Düzenli kolşisin kullanımı ile yaşam kalitesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte kolşisine cevabı iyi olan hastaların yaşam kalitelerinin daha iyi olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışmaya alınan AAA hastalarının %10'unda nefropati, %6'sında amiloidoz saptandığı ve bu nedenle hastaların bir kısmının diyaliz tedavisi almakta olduğu ve bir kısmına da renal transplantasyon uygulanmış olduğu belirtilmiştir.

Makay ve ark. (155) AAA tanısı olan çocuklarda pediatrik yaşam kalitesi skalasını (PedsQL Inventory) kullanarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini incelemişler ve hem 8-12 hem de 13-18 yaş gruplarında sağlıklı kontrollere oranla daha düşük skorlar elde etmişlerdir. Pediatrik AAA hastalarının yaşam kalitelerinin hastalık şiddeti ve atak sayısı ile negatif korelasyon gösterirken, hastalık süresi ile korele olmadığını göstermişlerdir. Kolşisin cevabı iyi olanlarda yaşam kalitesi skoru daha yüksekken düzenli kolşisin kullanmayanlarda, miyaljisi ve artraljisi olanlarda daha düşük skorlar elde etmişlerdir. M694V homozigot genotipe sahip hastalar ile diğer genotiplere sahip hastalar karşılaştırıldığında fiziksel ve psikososyal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Press ve ark. (167) ise AAA hastalığı tanısı almış bir çocuğa sahip ebeveynler ile sağlıklı çocukları olan ebeveynlerin yaşam kalitelerini karşılaştırmış ve AAA hastalığına sahip bir çocuğu olan ebeveynlerin yaşam kalitelerinin sağlıklı çocukları olanlarından daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Anksiyete ve depresyonun da daha fazla olduğunu saptamışlardır. Yapılan bu çalışmalarda seçilen hasta popülasyonlarının ve kullanılan yaşam kalitesi ölçeklerinin farklı olması sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Ülkemizde SF-36 ölçeği ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) kullanılarak yapılan ve amiloidoz tanısı almış olan hastaların çalışma dışı bırakıldığı erişkin yaş grubu hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirdiği SF-36 parametreleri ile hastalık şiddeti, hastalık süresi, yorgunluk ve depresyon arasındaki korelasyonun incelenmesi sonucunda, yaşam kalitesinin hastalık şiddeti ve süresinden çok hastalığa eşlik eden depresyon ve yorgunluktan etkilendiği saptanmıştır (168). Yine ülkemizde gerçekleştirilen, çalışma grubunu AAA tanısı almış olan 90 hasta ile hiçbir kronik hastalığı olmayan 67 sağlıklı bireyin oluşturduğu AAA'nin bireylerin yaşam kalitesi üzerine etkisi ve duygu durum değerlendirmelerinin incelendiği bir çalışmada, kişilere BDE, HAD ölçeği ve SF-36 ölçeklerini uygulanmıştır. Toplam hasta grubu ve sağlıklı kontroller incelendiğinde BDE skorları, HAD skorları ve SF-36 ölçeğinin alt skalala skorları değerlendirildiğinde, hastaların depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklara daha meyilli olduklarını belirlenmiş, SF-36 değerlendirme ölçütünde ise alt skala değerlendirmelerinde, fizyolojik fonksiyon, fiziksel güç, genel sağlık ve zindelik

skorları, sağlıklı kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmış (sırası ile; $p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,046$) ve buna göre, hayat kalitesinin AAA hastalarında daha kötü olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın bir sonraki aşamasında da, AAA hastaları tedaviye olan cevapları ve tanı sürelerine göre farklı gruplara ayrılmış ve aynı testler tekrarlanmıştır. Sonuçta tedaviye dirençli olan hastalardaki BDE ($p=0,002$), HAD ölçeği anksiyete ($p=0,002$) ve depresyon alt skorları ($p=0,002$) ve SF-36 skalası altdeğerlendirme ölçeklerinden fizyolojik fonksiyon, fiziksel güç, genel sağlık skorları sonuçları (sırası ile; $p=0,004$, $p=0,005$, $p=0,001$) hem tedaviye cevap veren hastalara, hem de sağlıklı kontrollere göre daha kötü olarak bulunmuştur. Tedaviye iyi cevap veren hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Bu çalışmada hasta ve kontrol grupları, yaş ve cinsiyet dağılımı, medeni durum, eğitim düzeyi, mesleki durum, aylık gelir düzeyi, sigara kullanım oranı gibi hayat kalitesi ile ilişkili parametreler açısından birbirlerine benzer olarak seçilmiştir ancak tedaviye dirençli hasta sayısının az olması çalışmanın en büyük eksiklerinden birisidir (169).

Farklı toplulukların ağrıyı ve hastalığı algılamaları, kültürel farklılıklardan dolayı değişkenlik gösterebilmektedir. Çevresel faktörlerin ve gelişmişlik düzeyinin de AAA'nin klinik bulguları üzerine etkisi olabileceği bilinmektedir. Nitekim, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Ermenistan'da yaşayan AAA hastası Ermeniler'in prognozları belirgin olarak farklılık göstermiştir (170). Bu nedenle, AAA gibi kronik bir hastalığın yaşam kalitesine ve toplum sağlığına olan etkisi farklı topluluklarda ayrı ayrı incelenmelidir. Bu amaçla çalışmamızda etnik, kültürel ve çevresel özelliğe sahip belli bir popülasyon olmak üzere Isparta ili ve çevresindeki AAA hastalarının yaşam kalitesi sonuçları değerlendirilmiştir. Olgu grubundaki hastaların değerlendirdikleri SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skalaları içerisinde skor ortalaması olarak en kötü değerler ağrı skalasında $51,66 \pm 14,77$ (ortalama±standart sapma) puan, daha sonra zindelik alt skalasında $56,66 \pm 11,90$ (ortalama±standart sapma) saptanırken diğer alt skalalarda ortalama 60,0 puanın üzerinde birbirine yakın skorlama sonuçlarına ulaşılmıştır (Grafik 1). Hastalara uygulanan SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skala skorlarının hastaların sayısal ve kategorik sosyodemografik değişkenleri ile korelasyon analizinde güçlü anlamda korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 31,32) Hastalarda, AAA'ya ilişkin hastalık özelliklerinden ilk atak yaşı, tanı

yaşı, ilk ataktan tanı anına kadar tedavisiz geçirilen hastalık süresi, tedavi altındaki hastalık süresi ve toplam hastalık süresi değişkenlerinin SF-36 ölçütü alt skala skorları ile korelasyonu araştırıldığında güçlü anlamda korelasyon saptanmamıştır (Tablo 33). Bu durum; çoğunluğunu M694V hetrozigot hastaların oluşturduğu (Tablo 14) olgu grubumuzda, genetik özelliklerden kaynaklanmak üzere hastalığın yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir düşüş yaşanmayacak biçimde daha hafif seyrettiği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmada olgu grubu hastaların spirometrik ölçüm parametrelerinin SF-36 ölçütü alt skala skorları ile korelasyon analizinde güçlü anlamda korelasyon saptanmamıştır (Tablo 35). Buna göre çalışmamızda olgu grubumuzu oluşturan AAA hastalarında solunum fonksiyon parametrelerinde değişiklikler görülmekle beraber bu durum, hastalarda solunum fonksiyonları ile ilgili anlamlılık gösteren bir yakınma ortaya çıkarmadığı gibi yaşam kalitesi üzerinde de belirgin bir değişikliğe yol açmamaktadır. AAA hastalığının teşhis ve tedavi giderlerinin ülke ekonomilerine getirdiği yüklerin yoğun olarak tartışıldığı günümüzde, çalışmamızda görüldüğü üzere herhangi bir semptom ve yaşam kalitesi değişikliğine yol açmadan gelişen, AAA hastalarında henüz yeterince vurgulanmamış solunum problemlerinin değerlendirilebilmesi ve respiratuar hastalık tablosu oluşmadan gerekli önlemlerin alınabilmesi için basit, uygulaması kolay ve maliyeti düşük olan spirometrik ölçümlerin mevcut AAA takip yöntemlerine dahil edilmesinin uygun olduğu düşünülebilir (Tablo 19,20). Böylelikle solunum fonksiyonu hakkında detaylı bilgi edinilerek, probleme yönelik spesifik pulmoner rehabilitasyon programları oluşturma olasılığı artar. Bu hastalara uygulanacak kondüsyon arttırıcı ve ventilatuar egzersiz programlarıyla mevcut respiratuar disfonksiyon azaltılabilir, ventilatuar kas gücü ve pulmoner kapasite artırılarak egzersiz toleransı sağlanabilir.

Sonuç olarak tüm bu veriler AAA hastalarında ortaya çıkabilecek respiratuar disfonksiyonu tespit edebilmek ve/veya önlemek; için AAA tanısı almış hastaların rutin takiplerinde spirometrik testlerin dahil edilmesini ve AAA hastalarında solunum sistemini irdeleyecek daha ileri çalışmalar yapılması zorunluluğunu ortaya çıkarmaktadır.

SONUÇ

1. Olgu grubumuzda ilk atak yaşı $18,79 \pm 9,06$ (ortalama±standart sapma) yıl olarak saptanırken, tanı yaşı $26,56 \pm 9,57$ (ortalama±standart sapma) yıl olarak bulundu.

2. Olgu grubu AAA hastalarında, hastalık şikayetlerinin başlama yaşı ortalaması erkek hastalarda 19,04 yıl (4- 38), kadın hastalarda 18,57 yıl (4- 34), tanı yaşı ortalaması erkek hastalarda 26,45 yıl (9- 42), kadın hastalarda 26,65 yıl (8- 44), hastalık şikayetlerinin başlamasından tanıya kadar geçen süre erkek hastalarda 8,11 yıl (0- 24), kadın hastalarda 7,40 yıl (0- 22) olarak bulunmuştur.

3. Olgu grubumuzdaki hastaların tamamında ve her iki cinsiyette de en sık görülen mutasyon M694V Heterozigot mutasyonuydu.

4. Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılarda ve sigara kullanımı bulunmayan bireyler arasında olgu grubu AAA hastalarının spirometrik ölçüm parametrelerinde kontrol grubuna göre genel bir düşüklük saptanmıştır (Tablo 8-11).

5. Çalışma dahilinde her iki grup arasında sigara kullanımı bulunmayan bireylerin spirometrik ölçüm parametreleri karşılaştırıldığında AAA hastası bireylerde % FVC ve % FEV1 değerlerinde anlamlı düşüklük görülmüştür (Tablo 11).

6. Olgu ve kontrol grubundaki bireylerin spirometrik ölçüm sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde olgu grubunda restriktif tip solunum bozukluğunun daha fazla olduğu izlenmiştir.

7. Olgu ve kontrol grubunda yer alan bireylerin solunum sistemine ait sorgulanan yakınmalarının varlığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:>0,05$).

8. Hastalara uygulanan SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skala skorlarının hastaların sayısal ve kategorik sosyodemografik değişkenleri ile korelasyon analizinde güçlü anlamda korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 31,32).

9. Hastalarda, AAA'ya ilişkin hastalık özelliklerinden ilk atak yaşı, tanı yaşı, ilk ataktan tanı anına kadar tedavisiz geçirilen hastalık süresi, tedavi altındaki

hastalık süresi ve toplam hastalık süresi değişkenlerinin SF-36 ölçütü alt skala skorları ile korelasyonu araştırıldığında güçlü anlamda korelasyon saptanmamıştır (Tablo 33).

10. Çalışmada olgu grubu hastaların spirometrik ölçüm parametrelerinin SF-36 ölçütü alt skala skorları ile korelasyon analizinde güçlü anlamda korelasyon saptanmamıştır (Tablo 35).

ÖZET

Isparta ve Çevresinde Yaşayan Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Pulmoner Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesi

Amaç: AAA; kalıtsal özellik gösteren, ülkemizde yüksek prevalans ve taşıyıcılık oranına sahip bir hastalıktır. AAA, etkilerini birçok farklı doku, organ ve sistem üzerinde değişik semptomlara yol açarak gösterebilmektedir. AAA hastalarında solunum sisteminin uzun vadeli sekelleri tanımlanmamıştır. Bu çalışmada AAA tanısı almış hastalarda solunum fonksiyon testi ölçüm sonuçları ile respiratuar disfonksiyonun varlığının araştırması ve bunun hastaların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada olgu grubu olarak Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı konulan ve mutasyon analizi sonuçlarına ulaşılan 17-52 yaş aralığındaki 48 AAA hastası ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 24 sağlıklı bireyin spirometrik ölçüm sonuçları karşılaştırılmıştır. Ayrıca, bu sonuçların her iki grupta sorgulanan demografik özellikler ile korelasyonu araştırılmıştır. Olgu grubundaki AAA hastalarında demografik özellikleri ve hastalığa ait özellikleri ile değerlendirilen laboratuvar bulgularının, spirometrik ölçüm sonuçlarının ve SF-36 yaşam kalitesi ölçütü alt skala skorlarının korelasyon analizleri yapılmıştır. İstatiksel çalışmalar SPSS 15.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Olgu ve kontrol grubundaki sigara içmeyen bireylerin solunum fonksiyon testi parametreleri karşılaştırıldığında FVC (p:0,015) ve FEV1 (p:0,005) değerlerinde istatistiksel anlamlılık tespit edildi. Olgu grubunda sigara kullanımı bulunmayan hastaların cinsiyet özelliklerine göre spirometrik ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında FVC (p:0,039) ve FEV1 (p:0,039) değerlerinde istatistiksel anlamlılık saptandı. Olgu grubundaki AAA hastalarının spirometrik ölçüm sonuçları ile SF-36 ölçütü alt skala skorları arasında güçlü anlamda korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: AAA hastaları, günlük yaşamları içinde respiratuar disfonksiyon semptomları tanımlamazlar. Bu durum genellikle yaşam tarzlarının mevcut hastalık özelliklerini maskeleyen kaynaklarıdır. Çalışmada olgu grubundaki AAA hastalarının solunum fonksiyon testi parametrelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Bu nedenle AAA takibinde spirometrik ölçümler ile pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesinin önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Pulmoner fonksiyon, Solunum fonksiyon testi, Yaşam kalitesi

SUMMARY

Pulmonary Functions and Quality of Life in Familial Mediterranean Fever Patients Residing in Isparta or in the Vicinity of Isparta

Aim: FMF is a hereditary disease having a high prevalence and high carrier rate in our country. Manifestations of FMF are presented as inductions of different symptoms in a variety of tissues, organs and system. Long-term sequelae of the respiratory system have not been described in FMF patients. In this study it is aimed to investigate the possible presence of a respiratory dysfunction in FMF patients and to evaluate effects of respiratory dysfunction on quality of life of FMF patients.

Materials and Methods: 48 FMF patients, diagnosed according to the Tel-Hashomer criteria and ageing between 17 and 52, were included to the study as case group and their mutation analysis results were obtained. 24 healthy individuals, matched to the case group regarding to the age and sex, were included to the study as control group. Spirometric measurement results of both groups were compared. Additionally, correlation of these measurements with demographic characteristics of both groups was investigated. Correlation analysis of laboratory findings, evaluated according to the demographic characteristics and disease-related characteristics of FMF patients of the case group, of spirometric measurement results, and of SF-36 quality of life criteria lower scale scores were carried out. All statistical analysis were carried out with SPSS 15.0 software.

Results: Comparison of respiratory function test parameters of non-smoking individuals of control and case group revealed that FVC (p:0.015) and FEV1 (p:0.005) values showed statistical significance. Comparison of non-smoking individuals' spirometric measurement results of case group according to their sex revealed that FVC (p:0.039) and FEV1 (p:0.039) values showed statistical significance. Comparison of spirometric measurement results of FMF patients of the case group and SF-36 criteria lower scale scores did not show a strong correlation.

Conclusion: FMF patients do not show respiratory dysfunction symptoms in their daily life. This is due to the masking of disease characteristics by life-style of the patients. This study revealed that respiratory function test parameters were significantly different between the case group and the control group. Our results suggest that evaluation of spirometric measurements and pulmonary function results is very important for FMF patient follow-up.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Pulmonary Function, Respiratory Function Test, Quality of Life

KAYNAKLAR

1. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9:473-83
2. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:3-7
3. Ozen S, Karaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloğlu A, Koroğlu E ve ark. Prevalance of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* Dec.1998; 25(12):2445-2449
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arth Rheum.*1996; 26:612-27
5. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H: Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43:227–253
6. Danon YL, Laor A, Shleisinger M, Zemer D. Decreased incidence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci.* 1990;26:459–480
7. Ozyilkan E, Simsek H, Telatar H. Absence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1994;30:237– 238
8. Brenner-Ulman A, Melzer-Ofir H, Daniels M, Shohat M. Possible protection against asthma in heterozygotes for familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1994;53:172–175
9. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Current Opinion in Pulmonary Medicine Issue.* September 1999;5(5):326-331
10. Aslan AT. Solunum fonksiyon testleri amaç ve araçlar. 3. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi. *Çocuklarda Solunum Fonksiyon Testleri Kurs Kitabı.* 2005; 10-13
11. Brik R, Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Barak L, Bentur L. Pulmonary manifestations and function tests in children genetically diagnosed with FMF. *Pediatric Pulmonology.* 2003; 35:452–455
12. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related Quality of Life. *Annals Int Med.* 1993; 118(8): 622-29
13. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D: Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ.*1992; 305:1074-77
14. Janssens JP. When and how to assess quality of life in choronic lung disease. *Swiss Med Wkly.* 2001;131:623-9
15. Lightfoot RW. Interminant and Periodic Arthritic Syndroms. Mc Carty DJ, Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions*, vol 2. Philadelphia: Lea & Fabiger. 1993:1121-1137

16. Kastner D. Familial Mediterranean Fever at the Millenium. *Reviews in Molecular Medicine*, Vol.77,No.4,1
17. Paut IK, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*. 2000; 39:1274-1279
18. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Genotype-phenotype corelation in Jevish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet*.1998; 6:95-7
19. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patient suffering from amiloidosis of Familial Medterranean Fever. *Amyloid*. 1999; 6:1-6
20. Marmaralı A: Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cemiy Mec*. 1946; 12:436-443
21. Tunca M. Ailevi Akdeniz atesinin tarihcesi Dünyada ve Türkiyede ailevi Akdeniz atesi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006; 2(8):4-8
22. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan B, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986; 314:1001-1005
23. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Eng J Med*. 1992; 326:1509-1513
24. The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Am J Hum Genet*. 1996; 59:603-12
25. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797-807
26. Kastner DL, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes: Arhritis and Allied Conitions, Kopman WJ, Moreland LW: *A Textbook of Rheumatology içinde*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005;1411-61
27. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial mediterranean fever at the milenium, Clinical spectrum, ancient mutations and survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:268-297
28. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H: Increased frequency of familial Maditerranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2004; 22(4 Suppl 34):31-33
29. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)*.2005; 84(1):1-11
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet*.1998; 351: 659-64

31. Rogers, DB, Shohat M., Petersen GM, Bickal J, Schwabe AD, Rotter JI. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet.* 1989; 34:168-172
32. Goldfinger S.E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med.* 1972;287:1302
33. Orbach H, Ben-Chetrit E: Familial Mediterranean fever a review and update. *Minerva Med.* 2001; 92:421-30
34. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al: Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis *Eur J Hum Genet.* 1999; 7:287-292
35. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3679-89
36. Kastner DL: Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hosp Prac (Minneap)* Apr151998;33(4):131-146
37. Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the postgenomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4:45-52
38. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med.* 2004; 200(5):551-8
39. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, et al: The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(1):163-169
40. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 1136-1143
41. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish Population. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 949-962
42. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet.* 2001; 102:272-276
43. Akarsu N, Saatçi U, Ozen S, Bakkaloglu A, Beşbaş N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J. Med. Genet.* 1997; 34 :7573-578

44. Tamir N, Langevitz P. ve ark. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet.* 1999; 87(1):30-5
45. Armenian HK. Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. *Trop Geogr Med.* 1982; Jun;34(2):183-187
46. Aviva Mimouni, Nurit Magal, Nava stoffman et al. Familial Mediterranean: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics.* 2000; 105(5):1-7
47. Kasapcopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi i.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 55. Ocak 2007;43-54
48. Livneh A, Langevitz P: Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere' s Clin Rheumatol.* 2000; 14(3):477-498
49. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006; 26:489-96
50. Ismachovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sonar E. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Sterility and Fertility.* 1973; 24:844-7
51. Arısoy N, Kasapcopur O, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean Fever in Turkish children. In: First international conference on Familial Mediterranean Fever proceedings bok, London and Tel Aviv: Freund. 1997:168-72
52. Kasapcopur O, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hipokrat.* 1997; 65:25-9
53. Gedaqkia A, Adar A, Gerodisher R. Familial Mediterranean Fever in children. *J Rheum.* 1992;19:1-9
54. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Nephrol.* 2003; 18:853-59
55. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Sham N Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil.* 1977; 16:102-6
56. Salai M, Zemer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, et al. Chronic massive knee effusion in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997; 27:169-72
57. Langewitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997; 27:67-72
58. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12:67
59. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999; 65:88-97

60. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet.* 2004; 5(4):1-6
61. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Tel Aviv: pericarditis as a rare manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). In: Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., editors. *Familial Mediterranean fever.* Tel Aviv, Israel: Freund Publishing House. 1997;129– 31
62. Zemer D, Cabili S, Revach M, Shahin N. Constrictive pericarditis in familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* Jan. 1977; 13(1):55-58
63. Dabestani A, Noble LM, Child JS, et al. Pericardial disease in familial Mediterranean fever. An echocardiographic study. *Chest* 1982; 81:592
64. Duzova A, Ozen S. Ailevi Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2(8): 12-20
65. Majeed HA, Rawashdeh M, El Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos, Shahin M. Familial Mediterranean fever in children: the expanded profile. *Q J Med.* 1999; 92:309-18
66. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(5 Pt 1):791 –5
67. Eldad Ben-Chetrit, Micha Levy. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998; 351:659-64
68. Alp H, Tan H, Orbak Z, ve ark. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Sendrom.* 1998; 10(9):64-69
69. Majeed HA, Al-Koudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 30:138-43
70. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1994; 21:1708-9
71. Buskila D, Zacks N, Neuman L, et al. Quality of life of patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15: 355-60
72. Adam Mor, M.D., Rivka Gal, M.D., And Avi Livneh, M.D. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(12):2594-2604.
73. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever.
74. Savi M, Asinari G, Gaudio V, et al. Unusual immunologic findings in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1978; 138:644-645
75. Sachs D, Langevitz P, Morag B, et al. Polyarteritis nodosa in familial Mediterranean fever. *Br J Rheumatol.* 1987; 26(2):139– 41
76. Ozdogan H, Arisoy N. ve ark. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1997; 24(2):323-7

77. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001; 345:1748-1757
78. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1284-1291
79. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int.* 1992; 41:414-19
80. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int.* 2001; 16(1-2):72- 4
81. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg.* 1994; 81: 894-96
82. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eloakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94: 1186-91
83. Mijatovic V, Hompes PGA, Wouters GAJ. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. 2002. Online.
84. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations of familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol.* 1993; 9: 301-02
85. Pras M, Langevitz P, Livneh A, Zemer D. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. In: Ansel B, Bacon PA, Lie JT, Yazıcı H, eds. *The vasculitides, science and practice.* London, Chapman and Hall Medical. 1996;412-6
86. Balcı B, Tınaztepe K, Yılmaz E, et al. MEFV gene mutations in Familial Mediterranean Fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:1921-23
87. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Establishment of a new set of criteria for the classification of familial Mediterranean fever (FMF). In: Sohar E, Gami J, Pras M, eds. *Proceedings of the 1st International Conference on FMF (Jerusalem, 1997).* Tel Aviv: Freund. 1997:203-208
88. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat VI. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet.* 1995; 55 :311-314
89. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology, 2nd ed, London: Mosby.* 2000; 5:23.1-4
90. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* Oct 1997; 40(10):1879-85
91. Konstantopoulos K, Michael S, Kanta A, Pecheux C, Grateau J, Helioti H, et al. Renal amyloidosis as a first manifestation of familial Mediterranean fever. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29(2):129-130

92. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in Familial Mediterranean Fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2004 Jan 15
93. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M, Calguneri M, Haznedaroğlu I, Celik I, et al: Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* Nov-Dec 1998; 16(6):721-724
94. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Ped Hematol Oncol*. 2005; 22:657-665
95. Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin 2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55:852- 855
96. Gillmore JD, Lovat LB, Presey MR, et al. Amyloid load and outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001; 358:24–9
97. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*. 2004; 43: 410-415
98. Kershenovich D, Varga F, Garcia Tao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl. J Med*. 1988; 318:1709-13
99. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology (American Society of Hematology, Education Program Book)*. 2005; 1:74-81
100. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006; 73: 672-8
Colchicine Update: 2008
101. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, ve ark. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001; 98: 851-859
102. Ben-Chetrit E, Bergman S ve Sood R. Mechanism of the antiinflammatory effect of colchicine in rheumatic disease: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology*. 2006; 45:274-282
103. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:1804–1811
104. 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. *N Engl J Med*. 1974; 291:932-934
105. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol*. 2003; 30:2620–2623
106. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, ve ark. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119: 474-483

107. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol.* 1997; 36:1005-1008
108. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan ZI, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficiency of continuous interferon-alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2004; 22(4 suppl 34): 41-44
109. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20:43-44
110. Onat AM, Öztürk MA, Özçakar L, Üreten K, Kaymak SU, Kiraz S, ve ark. Selective Serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial Mediterranean fever. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2007; 211: 9-14
111. Ozcakar L, Onat AM, Kaymak SU, Ureten K, Akinci A. Selective serotonin reuptake inhibitors in familial Mediterranean fever: are we treating depression or inflammation. *Rheumatol Int.* 2005; 25:319-320
112. Onat AM, Ozcakar L, Ozturk MA, Ucar G, Ureten K, Dağlı N, ve ark. Plasma and platelet serotonin levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2007; 25(4 Suppl 45):16-20
113. Friman C, Pettersson T. Amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8:62-71
114. Ben-Chetrit E. FMF and renal AA amyloidosis. Phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol.* 2003; 16:431-434
115. Benson MB, Cohen AS. Serum Amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum.* 1979; 22:36-42
116. Bakkaloğlu A, Duzova A, Balci B, Besbas N, Topaloğlu R, Ozen S. The effect of polymorphisms on renal amyloidosis and A-SAA levels in patients with FMF. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20 (Suppl 26):80
117. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med.* 1961; 107:539-55
118. Yalçınkaya F, Akar N, Mısırlıoğlu M. Familial Mediterranean fever-amyloidosis and the Val726 Ala mutation. *N Engl J Med.* 1998; 338: 993-94
119. Ludomirsky A, Passwell J, Boichis H. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child.* 1981; 56:464-67
120. 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 familial Mediterranean fever. *Kidney Int.* 1993; 44:834-36
121. Akar E, Yalçınkaya F, Akar N: Is the A138G alteration of MEFV gene important for amyloidosis. *Hum Mutat.* 2001; 17:71

122. Pryor DS, Colebatch HJH. Familial Mediterranean fever with involvement of the lungs. *Aust NZJ Med.* 1971; 3:255–261
123. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. *Q J Med.* 1997; 90:643–7
124. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (Familial Mediterranean fever). *Am J Med Sci.* 1981; 281:15– 8
125. Gentiloni N, Febraro S, Barone C, Lemmo G, Neri G, Zannoni G, et al. Peritoneal mesothelioma in recurrent familial peritonitis. *J Clin Gastroenterol.* 1997; 24:276–9
126. Riddell RH, Goodman MJ, Moossa AR. Peritoneal malignant mesothelioma in a patient with recurrent peritonitis. *Cancer.* 1981; 48:134–9. M. Lidar et al / *Clin Chest Med* 23 (2002) 505–511 509
127. Johnson PRA, Ammit AJ, Carlin SM, Armour CL, Caughey GH, Black JL. Mast cell tryptase potentiates histamine-induced contraction in human sensitized bronchus. *Eur Respir J.* 1997; 10:38– 43
128. Ober C, Leavitt SA, Tsalenko A, Howard TD, Hoki DM, Daniel R, et al. Variation in the interleukin 4-receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:517– 26
129. Konca K, Erken E, Ydrysoğlu S. Increased serum eosinophil cationic protein levels in Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1998; 25:1865–7
130. Ackerman SJ, Loegering DA, Venge P, Olsson I, Harley JB, Fauci AS. Distinctive cationic proteins of the human eosinophil granule: major basic protein, eosinophil cationic protein, and eosinophil derived neurotoxin. *J Immunol.* 1983;131:2977 –82
131. Kelly SJ, Uri AJ, Freeland HS, Woods EJ, Schulman ES, Peters SP, et al. Effects of colchicines on IgE mediated early and late airway reactions. *Chest.* 1995; 107:985–91
132. Fish JE, Peters SP, Chambers CV, McGeady SJ, Epstein KR, Boushey HA, et al. An evaluation of colchicines as an alternative to inhaled corticosteroids in moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 176– 8
133. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med.* 1996; 124:407– 13
134. Johnson WJ, Lie JT. Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66:919–925
135. Manzi S, Wasko MCM. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:321–5
136. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2001; 3:9–12
137. Matsumoto T, Homma S, Okada M, Kuwabara N, Kira S, Hoshi T, et al. The lung in polyarteritis nodosa. A pathologic study of 10 cases. *Hum Pathol.* 1993; 24:717– 24

138. Paller AS, Kelly K, Sethi R. Pulmonary hemorrhage: an often fatal complication of Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatr Dermatol.* 1997; 4:299– 302
139. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Pras M, Livneh A. Increased prevalence of Behcet's disease (BD) in familial Mediterranean fever. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, editors. *Familial Mediterranean fever.* London: Freund Publishing House Ltd.; 1997:148–50
140. Bernot A, da Silva C, Petit J-L, Cruaud C, Caloustian C, Castet V, et al. Non founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of Familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet.* 1998; 7:1317–25
141. Chopp GL. *Clinics in Chest Medicine; Pulmonary function testing* WB Saunders Company Philadelphia, 2001
142. Hughes JMB, Pride NB. *Lung Function Tests. Physiological Principles and Clinical Applications.* London: WB Saunders;1999
143. Robert Berkow MD; *The Merck Manual of Diagnoses and Therapy: Sixteenth edition:* Merck Resarch lab. 607-616
144. Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology.* Toronto: Mosby, 2003:517-530
145. Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; Suppl 15:17-21
146. Mahler DA. How should health related quality of life be assessed in patients with COPD. *Chest* 2000; 117:54-7
147. Bellamy N: Principles of Outcome Assesment. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology.* Mosby, London 2nd ed. 1998; 3.14.1-10
148. Hochberg Mc et al: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(5):498-568
149. Quality Of Life Instruments Database. Erişim: <http://www.qolid.org>.
150. van Riel PLCM, van Gestel AM, Welsing PMJ. Evaluation and outcome of the patient with established rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology.* Toronto: Mosby, 2003:893-905
151. Boueri FMV, Bucher-Bartelson BL, Glenn KA, Make BJ. Quality of life measured with a generic instrument (Short Form-36) improves following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2001; 119:77-84
152. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-Item questionnaire to measure health-related quality of life patients with COPD. *Chest* 1995; 107:1585-9

153. Kurugül HI. Genç erişkin yaş grubunda sigara içenler ile içmeyenler arasında akciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi 1989
154. Makay B, Unsal E, Arslan N, Varni JW. Health related quality of life of schooled children with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(Suppl.53):96-101
155. Palloro M, Fejzo MS, Shayesteh L, Blount JL, Caughey GH. Characterization of genes encoding known and novel human mast cell tryptases on chromosome 16p13.3. *J Biol Chem.* 1999; 274:3355–3362
156. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997; 17:25–31
157. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V (edit). Series “ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing” Number 5 in this Series 2005; 26: 948-968
158. Akçam NY, Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Spondilartropati Taraması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2008
159. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine.* 2002 Dec; 69(6):560-5
160. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine.* 2002 Dec;69(6):560-5
161. Keleş I, Aydın G, Tosun A, Inal E, Keleş H, Orkun S. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis.a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2006 Jul;26(9):846-51.
162. Incel NA, Saraçoğlu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthritis of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2003 Jan; 23(1):41-3
163. Eulry F, Marotel C, Lechevalier, et al. Respiratory involvement in ankylosing spondylarthritis: Relations to alpha-1-antitrypsin phenotypes and tobacco consumption. *Rev Rheum Et Fr.* 1994; 61:405-14
164. Şendur F, Karadağ F, Çildağ O, Başar A, Yıldırım T. Ankilozan Spondilitli olgularda akciğer tutulumunun akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile araştırılması. *Toraks Dergisi.* 2001; 2 (1):50-52
165. Ozdogan H. Ailevi Akdeniz atesi tedavisi ve prognozu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2(8):51-53
166. Press J, Neumann L, Abu-Shakra M, Bolotin A, Buskila D. Living with a child with familial Mediterranean fever: does it affect the quality of life of parents? *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:103-106
167. Cengiz AK. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında Fibromyalji Sendromu varlığı, yaşam kalitesi, yorgunluk ve etkileyen faktörler. Uzmanlık Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2009

168. Değer SM. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının depresif duygudurumlarının ve hayat kalitelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi 2008
169. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnou M, Halpern GJ, Rotter JL, Fischel-Ghodsian N, Donan YL, Shohat M: Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. Pediatrics May:105(5):E70, 2000

EKLER

Ek-1

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

1) Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a) **Araştırmanın Adı:** Isparta ve Çevresinde Yaşayan Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalarında Pulmoner Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesi

b) **Araştırmanın İçeriği:** Bu araştırma; Vaka grubu olarak Süleyman Demirel Üniversitesi (S.D.Ü.) Araştırma ve Uygulama Hastanesi otomasyon sistemine kayıtlı AAA tanısı almış hastalar ve Romatoloji polikliniğinde yeni tanı konulan AAA hastaları ile kontrol grubu olarak S.D.Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile hekimliği polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllülerin spirometrik ölçümleri alınarak yapılacaktır. Her iki grubun sosyodemografik özelliklerini belirlemeye yönelik anket formunu doldurmaları istenecek, ayrıca vaka grubu hastaların SF-36 yaşam kalitesi sorgulama formunu doldurmaları sağlanacaktır.

c) **Araştırmanın Amacı:** Bu proje ile; her iki gruba uygulanacak anketler neticesinde ortaya çıkan anket verileri ve her iki grubun spirometrik ölçümlerinden elde edilen solunum fonksiyon parametrelerine ait veriler istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirilerek, AAA tanısı almış hastalarda solunum fonksiyonlarının ve yaşam kalitesinin irdelenmesi planlandı.

d) **Araştırmanın Niteliği:** Tez çalışması

e) **Araştırmanın Öngörülen Süresi:** 12 hafta

f) **Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:** 80 kişi

g) **Araştırmada İzlenecek İşlemler:** Araştırmanın vaka grubuna, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi otomasyon sistemine kayıtlı AAA tanısı almış hastalar ile Romatoloji polikliniğinde yeni AAA tanısı konulan hastalardan aydınlatılmış onam formunu imzalayanlar seçilecektir. Kontrol grubuna ise aydınlatılmış onam formunu imzalayan sağlıklı kişilerden spirometrik ölçümleri alınanlar dahil edilecektir. Vaka grubundaki kişilere daha sonra sosyodemografik özelliklerini, AAA'da gözlenebilecek semptomların dağılımını ve risk faktörlerini araştırmak için anket ve SF-36 yaşam kalitesi sorgulama formu uygulanacaktır. Kontrol grubuna sosyodemografik özelliklerini belirlemek için anket formu uygulanacaktır. Daha sonra katılımcıların Fizyoloji laboratuvarında spirometrik ölçümleri alınacaktır. AAA hastalarının dosyalarında kayıtlı bulunan serum biyokimya ve idrar tahlil sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı çıkan anket verileri değerlendirilecek, kontrol grubu ile karşılaştırılan veriler neticesinde Isparta ve çevresinde yaşayan AAA hastalarında solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesi belirlenmeye çalışılacaktır.

2. Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana belirtilen aşağıdaki riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Dolduracağım anketin herhangi bir risk ve rahatsızlık oluşturacağı düşünülmemektedir.

3. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:

Araştırma sonucunda; Isparta ve çevresinde yaşayan AAA hastalarından solunum fonksiyonları açısından risk taşıyan kişilerin, saptanmasına çalışılarak erken tanı ve tedaviye gidilmesi sağlanacaktır. Böylelikle; bu kişilerde tedaviye zamanında başlanması neticesinde ileride gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesi mümkün olabilecektir.

4. Araştırmaya Seçenek Olan Girişimler ya da Tedaviler Konusunda Bilgilendirilme:

Araştırmada hastalara (araştırma dahilinde) herhangi bir tıbbi tedavi uygulanmayacak ve herhangi bir ilaç verilmeyecektir

5. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Prof.Dr.Sıtkı ÖZTAŞ..... Telefon: 02462119240

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7) Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8) Gizlilik:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gerektiğinde, gönüllülere ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, ülkemizdeki ve verilere gereksinimi olan öteki ülkelerdeki ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

9) Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Hekimin Adı- Soyadı: Dr. Ahmet Çağrı BOCUTOĞLU

Tarih:

İmzası:

Ek-2

S.D.Ü. TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
“Isparta ve Çevresinde Yaşayan Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Pulmoner
Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesi”
ANKET FORMU

Medikal geçmişiniz hakkında elde edilen bilgiler gizli veriler bölümümüzde saklanacaktır. Görevliler istediği zamandan hariç olmak üzere bilgiler hiçbir şekilde hiçbir kimseye verilmeyecektir.

Ad Soyad:

Tel:

Cinsiyet: Erkek Kadın **Doğum yeri ve tarihi:**

Medeni hali: Bekar Boşanmış (Tarih:.....) Dul (Tarih:.....)

Eşinden ayrı yaşıyor

Evli (Kaçınıcı evlilik:..... Son evlilik tarihi:

Eşinizle akrabalık durumunuz: Evet (.....) Hayır

Diğer kuşaklarda akrabalık:

.....

Evde kimlerle yaşıyorsunuz:

.....

Meslek:

Önceki tüm çalıştığı işler:

.....

KİŞİSEL GEÇMİŞ:

Aşağıdaki hastalıklardan herhangi birine uğradıysanız işaretleyiniz:

Kızamık: Kabakulak: Suçiçeği:

Boğmaca: Kızıl: Difteri:

Kilo: Şu anki: kg

1 yıl önceki:kg

İstenen:kg

Boy: cm

Sigara kullanımı:

Sigara içiyor musunuz? İçiyorsanız ne sıklıkla içiyorsunuz?

a.Hiç sigara içmem b.Daha önce içtim ve bıraktım

c.Günde 1-2 tane içerim d.Günde 3-5 tane içerim

e.Günde 5-10 tane içerim f.Günde 10-20 tane içerim

g.Günde 1 paketten fazla sigara içerim

Sigaraya içiyorsanız ilk sigara içmeye ne zaman başladınız?

a. 13 yaş altı b. 13-19 yaş arası

c. 19-25 yaş arası d. 25 yaş üzeri

Sigarayı bırakma yaşı:.....

Sigara kullanma süresi:

Tütün/Ot Kullanımı: Hayır:

Evet: Burna çekmek:

Tütün çiğnemek:

- Alkollü içecekler:**
- a.Hiç alkol kullanmam
 - b.Yılda 1-2 kez alkol içerim
 - c.Ayda 1-2 kez alkol içerim
 - d.Haftada 1-2 kez alkol içerim
 - e.Her gün düzenli olarak alkol içerim

Alkolizm için hiç tedavi gördünüz mü? Evet (.....) Hayır

Keyif verici ilaç kullanımı: Hayır:

Evet: Esrar: Kokain: Eroin:

Diğerleri:.....

İlaç bağımlılığı için hiç tedavi gördünüz mü? Evet (.....) Hayır

Alışkanlıklar:.....

Herhangi bir özel diyet

türü:.....

Düzenli olarak spor yapıyor musunuz?

- a.Hiç spor yapmam
- b.Ayda 1-2 saat spor yaparım
- c.Haftada 1-2 saat spor yaparım
- d.Haftada en az 3 gün düzenli spor yaparım
- e.Her gün düzenli olarak spor yaparım

Yaptığınız spor türü:

Sağlık kontrolleriniz:

EKG(veya koşu bandı):

Kolesterol:

Gaita testi(Gizli Kan):

Sigmoidoskopi:

Mammogram:

Pap smear:

Diğerleri:

En son tarih:.....

Eğer x-ışını aldıysanız:

Göğüs:

Mide(Üst GIS):

Kolon (Baryumlu lavman):

Diğerleri:.....

En son tarih:.....

Sadece erkekler:

Genital bölgenizde hiç ülser gelişimi oluyor mu? Evet Hayır

Testislerinizde hiç şişme veya kızarıklık oldu mu? Evet Hayır

Sadece kadınlar:

Meme kontrolleriniz sırasında saptadığınız değişimler var mı? Evet Hayır

Menstrual geçmişi:

Başlama yaşı:

En son periyod tarihi:

Siklus (başlangıçtan başlangıca):gün

Akıntının olağan süresi:gün

Akıntı: Ağır Orta Hafif

Ağrı veya kramp: Evet Hayır

Düzensiz periyod:

Vajinal enfeksiyon: Hiç Senede 3-6 Ayda 1
 Doğum kontrol hapları kullanımı: ? Evet (.....) Hayır
 Rahim içi araç: ? Evet (.....) Hayır
 Anormal PAP :.....
 En son PAP tarihi:.....

Hamilelik: Toplam sayı:.....
 Kaç canlı doğum yaptınız:
 Kaç ölü doğum yaptınız:
 Kaç prematüre doğum yaptınız:
 Kaç kere sezeryan oldunuz
 Kaç düşük yaptınız:.....
 Kaç kere kürtaj yaptırdınız:.... ..

Bilinen immünizasyon listesi:

.....
Maruz kalınanlar: Maruz kalınan yok:
 Kurşun: Asbest: Gürültü:
 Kimyasallar(Adı):
 Diğerleri(Adı):.....

Maruz kaldığınız allerji: Herhangi bir etkene karşı allerji yok:
 Penisilin: Sulfanomid: Aspirin:
 Kodein: Morfin:
 Herhangi bir ilaç(Adı):
 Böcek sokması veya sokmaları(Adı):
 Herhangi bir yiyecek(Adı):.....

AAA tanı tarihi	
İlk AAA atağında görülen semptomlar	
AAA atağını başlattığı düşünülen durumlar	
AAA atak başlangıcı öncesi görülebilen semptomlar	
AAA ataklarında görülen semptomlar	
Geçirilen AAA atak sayısı (Yılda)	
AAA atak tedavisi	
AAA için kullanılan tedaviler	
AAA tedavisinde kontrol amaçlı muayene sayısı (Yılda)	
Sıkça görülen hastalık şikayetleri	

Mevcut hastalıkları		
Mevcut hastalıklara yönelik şu anda alınan medikal tedaviler		
En son doktor muayenesi	Tarihi	
	Doktor Branşı	
Hastaneye Yatırılma	Tarih	
	Sebep	
Alınan medikal dışı tıbbi tedavi		

Aşağıdaki diyet öğelerinden sık yediklerinizi belirtiniz.

- Meyveler; Kiraz, Çilek vs. (Adı:)
- Sebzeler; Bezelye, Ispanak vs. (Adı:)
- Çerezler; Ceviz, Fındık vs. (Adı:)
- Beyaz ekmek /krakerler (tamamı buğday olmayan)
- Hububat ürünleri; Kepekli ekmek, Tüm buğday ekmeği, Çavdar ekmeği, Yulaf vs. (Adı:)
- Pirinç
- Baklagiller; Mercimek, Fasulye vs.(Adı:.....)
- Tüm peynir çeşitleri
- Kırmızı et
- Beyaz et (Adı:)
- Sakatatlar ;Karaciğer, Böbrek, İşkembe vs.(Adı:.....)
- Balık ve deniz ürünleri (Adı:.....)
- Mayalı yiyecekler
- Mantar

Taze meyve ve sebze ne sıklıkla yiyorsunuz?

- a.Hiç meyve ve sebze yemem b.Ayda 1-2 kez yerim
c.Haftada 1-2 kez yerim d.Her gün düzenli olarak meyve ve sebze yerim

Kaldığınız yerdeki yemeklerde ne tür yağ kullanılıyor?

- a.Sadece tereyağı
b.Sadece ayçiçeği yağı
c.Sadece zeytinyağı
d.Tereyağı + Ayçiçek yağı
e.Tereyağı + Zeytinyağı
f.Ayçiçek yağı + Zeytinyağı
g.Hepsini kullanırım
h.Diğer:(Belirtiniz:.....)
1.Yemeklerde hiç yağ kullanmam

Kızartmaları ne sıklıkla yiyorsunuz?

- a.Hiç kızartma yemem b.Ayda 1–2 kez yerim
c.Haftada 1–2 kez yerim d.Her gün kızartma yerim

Kolalı ve gazlı içecekler içiyor musunuz?

- a.Hiç içmem b.Ayda 1–2 bardak içerim
c.Haftada 1–2 bardak içerim d.Her gün 1 bardak içerim
e.Gün içerisinde 1 bardaktan fazla kolalı ve gazlı içecekler içerim

Süt içer misiniz?

- a.Hiç içmem b.Ayda 1 kez c.Haftada 1 kez d.Günde en az 1 defa içerim

Sıkça görülen hastalık şikayetleri:**Solunum sistemine ait en sık görülen şikayet:**

- a. Nefes darlığı b.Eforla nefes darlığı c.Alerjik nezle
d.Grip nezle olmadan hışıltılı solunum e.Kuru öksürük f.Balgam çıkarma
g.Nefes darlığı ile uyanma h. Öksürük atağı ile uyanma

Solunum sistemine ait görülen diğer şikayetleri

(Belirtiniz:.....)

Ek-3

SF-36 YAŞAM KALİTESİ FORMU

Adı-Soyadı:

Tarih:

Aşağıdaki sorular sağlığını, kendinizi nasıl hissettiğiniz ve günlük işlerinizi nasıl yaptığınızla ilgili görüşleriniz için hazırlanmıştır. Herhangi bir soru hakkında endişeniz varsa, en doğru cevabı vermeye çalışın ve açıklayınız.

Lütfen birini işaretleyiniz!

Sağlığını tanımlama ve değerlendirilmesi:

1. Genel olarak sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

- b. Mükemmel
- c. Çok iyi
- d. İyi
- e. Fena değil
- f. Kötü

2 Geçen seneye karşılaştırıldığında şimdi sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

- a. Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
- b. Bir yıl öncesine göre daha iyi
- c. Hemen hemen aynı
- d. Bir yıl öncesine göre daha kötü
- e. Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir.

Şu sıralarda sağlığını sizi u faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren faaliyetler örneğin ağır eşyalar kaldırma, futbol gibi sporlara uğraşma	(1)	(2)	(3)
b. Orta zorlukta faaliyetler, örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak	(1)	(2)	(3)
c. Çarşı, pazar torbalarını taşımak	(1)	(2)	(3)
d. Birkaç kat merdiven çıkma	(1)	(2)	(3)
e. Bir kat merdiven çıkmak	(1)	(2)	(3)

f. Eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak	(1)	(2)	(3)
g. Bir kilometreden fazla yürümek	(1)	(2)	(3)
h. Birkaç yüz metre yürümek	(1)	(2)	(3)
ı. Yüz metre yürümek	(1)	(2)	(3)
j. Yıkanmak yada giyinmek	(1)	(2)	(3)

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınız nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

Evet Hayır

- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| a. İş yada iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak? | (1) | (2) |
| b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek? (bitmeyen proje, temizlenmeyen ev...) | (1) | (2) |
| c. Yapabildiğiniz iş türünde yada diğer faaliyetlerinizde kısıtlanmak? | (1) | (2) |
| d. İşiniz yada diğer uğraşları yapmakta zorlanmak | (1) | (2) |

5. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemleriniz nedeniyle (üzüntülü ya da kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

Evet Hayır

- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| a. İş yada iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak? | (1) | (2) |
| b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek? (bitmeyen proje, temizlenmeyen ev...) | (1) | (2) |
| c. İş yada diğer uğraşları her zamanki gibi dikkatlice yapamamak? | (1) | (2) |

6. Son bir ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız veya duygusal problemleriniz, aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla ya da diğer gruplarla olan normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne kadar engel oldu?

Birini işaretleyin:

- a. Hiç
- b. Biraz
- c. Orta derecede
- d. Epeyce
- e. Çok fazla

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde ne kadar bedensel ağrınız oldu?

Birini işaretleyin:

- a. Hiç
- b. Çok hafif
- c. Hafif
- d. Aşırı derecede
- e. Çok aşırı derecede

8. Son bir ay (4 hafta), ağrı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

Birini işaretleyin:

- a. Hiç olmadı
- b. Biraz
- c. Orta derece
- d. Epeyce
- e. Çok fazla

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğimiz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarı-

	Her zaman	Çoğu zaman	Epeyce	Arada sırada	Çok ender	Hiçbir zaman
a. Kendinizi hayat dolu hissettiniz?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
b. Çok sınırlı bir kişi oldunuz?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
c. Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü hissettiniz?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
d. Sakin ve huzurlu hissettiniz?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
e. Çok enerjiniz oldu?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
f. Mutsuz ve kederli oldunuz?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
g. Yıpranmış, tükenmiş hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
h. Kendinizi bitkin hissettiniz?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
i. Yorgun hissettiniz?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

10. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde, bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal problemlerinizi sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

Birini işaretleyin:

- a. Her zaman
- b. Çoğu zaman
- c. Bazen
- d. Çok ender
- e. Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki sorulardan size en uygun olan doğru veya yanlışı seçiniz.

	Kesin doğru	Kısmen doğru	Emin değil	Kısmen yanlış	Kesin yanlış
a. Diğer insanlardan kolay hastalanıyorum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
b. Bildiğim diğer insanlar kadar sağlıklıyım	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
c. Sağlığımın kötüye gideceğini bekliyorum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
d. Sağlığım mükemmel	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)