T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) HASTALARINDA HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYONU SONRASI ENFLAMATUVAR VE KLİNİK YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat ALTUNOK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK

ERZURUM – 2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 06.11.2019 tarih ve 42190979-204-01.02-E. 1900318792 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Murat ALTUNOK'un "Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalarında Helicobacter Pylori Eradikasyonu Sonrası Enflamatuvar ve Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 12.11.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Fatih ALBAYRAK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Dr.Öğr.Üyesi.Muharrem BAYRAK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

"Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalarında Helicobacter Pylori Eradikasyonu Sonrası Enflamatuvar ve Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 24.10.2016 tarih 09 no'lu oturumunun 2 no'lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 02.11.2017 tarih 4 no'lu oturumunun 42 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.11.2017 tarih ve 6 no'lu oturumunun 19 no'lu kararı ile Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Murat ALTUNOK tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
TEŞEKKÜR ..... **xiv**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Tarihçe 4
2.1.3. Epidemiyoloji 5
2.1.4. Patogenez 6
2.1.5. Genetik 7
2.1.6. Klinik Özellikler 9
2.1.8. Laboratuvar ve Radyoloji 12
2.1.9. Tanı 15
2.1.10. Ayırıcı Tanı 17
2.1.11. Tedavi 17
2.1.12. Prognoz 18
2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu 19
2.2.1. Mikrobiyoloji 19
2.2.2. Epidemiyoloji 19
2.2.3. Patogenez 20
2.2.4. Tanı 21
2.2.5. Tedavi 22
2.2.6. Diğer Hastalıklar ile İlişkisi 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM **26**
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler 26

3.2. İstatistiksel Analizler 30
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 90
7. KAYNAKLAR 92
8. EKLER 102
EK-1. Tedavi Öncesi Klinik Değerlendirme Anketi 102
EK-2. Tedavi Sonrasi Klinik Değerlendirme Anketi 104

KISALTMALAR DİZİNİ

AA : A*myloid Associated*
AAA : Ailevi Akdeniz Ateşi
ANA : Anti Nükleer Antikor
AS : Ankilozan Spondilit
ASC : Apopitoz ile İlişkili Benek Benzeri Protein
BH : Behçet Hastalığı
BUN : Kan Üre Azotu
C3 : Kompleman-3
C4 : Kompleman-4
CASP1 : Kaspaz-1
CINCA : Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom
CRP : C-Reaktif Protein
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
dsDNA : Çift Sarmal DNA Antikoru
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS : Familyal Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu
FMF : Familial Mediterranean Fever
HIDS : Periyodik Ateş Sendromlu Hiperimmünoglobulinemi D
Hp : *Helicobacter Pylori*
HPAS : Herediter Periyodik Ateş Sendromları
HsCRP : High Sensitif C-Reaktif Protein
HSP : Henoch-Schönlein Purpurası
IgA : İmmünoglobulin-A
IgG : İmmünoglobulin-G
IgM : İmmünoglobulin-M
IL-1 : İnterlökin-1
IL-1ß : Interlökin-1ß
IL-6 : İnterlökin-6
IL-8 : İnterlökin-8
KDAAA : Kolşisine Dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi

MALT : *Mucosa Aassociated Lymphoid Tissue*

MEFV : Mediterranean Fever

MPV : Trombosit Ortalama Hacmi

MWS : Muckle-Wells Sendromu

NF-B : Nükleer Faktör Kabba-B

NOMID : Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık

PAF : Platelet Activating Factor

PAN : Poliarteritis Nodoza

PPI : Proton Pompa İnhibitörü

RF : Romatoid Faktör

SAA : Serum Amiloid A

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör-Alpha

TRAPS : Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İle İlişkili Periyodik Sendrom

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ülkemizde MEFV Gen Mutasyon Dağılımı 8
Şekil 2. Sık Bilinen ve Tarafımızca Değerlendirmeye alınmış olan MEFV Gen Mutasyonlarının Gen Üzerindeki Dağılımı 8
Şekil 3. Radium marka (Alisei, İtalya) Tam Otomatik Mikroeliza Cihazı 27
Şekil 4. Finetest Marka Human ELISA Kitleri (Test Çalışıldıktan sonra) 28
Şekil 5. Radium marka (Alisei, İtalya) Tam Otomatik Mikroeliza Cihazı ile IL-6, IL-8, TNF-α ve SAA Testleri Çalışma Programlaması 28
Şekil 6. Grupların Sigara İçme Sayıları 33
Şekil 7. AAA Tanılı Hastaların Sigara İçme Sayıları 34
Şekil 8. AAA Tanılı Hastaların Kullandıkları Kolşisin Dozları 35
Şekil 9. AAA Tanılı Hastaların AAA Aile Öyküsü 36
Şekil 10. AAA Tanılı Grupta Hp Enfeksiyonu Dağılımı 46
Şekil 11. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Atak Geçirme Sıklığı Karşılaştırılması 54
Şekil 12. AAA Tanılı Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Ortalama CRP Ve HsCRP Değerleri 61
Şekil 13. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi CRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası CRP Değeri Karşılaştırılması 65
Şekil 14. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi CRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası CRP Değeri Karşılaştırılması 66
Şekil 15. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi HsCRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası HsCRP Değeri Karşılaştırılması 67
Şekil 16. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi HsCRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası HsCRP Değeri Karşılaştırılması 68
Şekil 17. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Beyaz Küre Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Beyaz Küre Sayısı Karşılaştırılması 69
Şekil 18. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Beyaz Küre Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Beyaz Küre Sayısı Değerleri Karşılaştırılması 70

Şekil 19. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Trombosit Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Trombosit Sayısı Değerleri Karşılaştırılması 71
Şekil 20. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Trombosit Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Trombosit Sayısı Değerleri Karşılaştırılması 72
Şekil 21. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi MPV Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası MPV Değeri Karşılaştırılması 73
Şekil 22. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi MPV Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası MPV Değeri Karşılaştırılması 74
Şekil 23. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi Albumin Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası Albumin Değeri Karşılaştırılması 75
Şekil 24. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi Albumin Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası Albumin Değeri Karşılaştırılması 76

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Herediter Periyodik Ateş Sendromları 5
Tablo 2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri (34) 15
Tablo 3. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Yeni Tanı Kriterleri (34) 16
Tablo 4. Hp Enfeksiyonu İçin Birinci Basamak Tedaviler (100) 23
Tablo 5. Hp Enfeksiyonu İçin Kurtarma Tedavileri (100) 24
Tablo 6. Grupların Demografik Özellikleri, AAA Hastalarının Tanı Yaşları ve Hastalık Süreleri, Hp Pozitif ve Hp Negatif AAA Hastalarının Vücut Kitle İndeksi Değerleri 32
Tablo 7. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre TNF-α Değeri Karşılaştırılması 37
Tablo 8. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre IL-6 Değeri Karşılaştırılması 38
Tablo 9. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre IL-8 Değeri Karşılaştırılması 40
Tablo 10. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre SAA Değeri Karşılaştırılması 41
Tablo 11. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre CRP Değeri Karşılaştırılması 42
Tablo 12. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre HsCRP Değeri Karşılaştırılması 43
Tablo 13. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre ESH Değeri Karşılaştırılması 44
Tablo 14. AAA Hastalarının Hp Pozitif, Hp Negatif ve Tamamında MEFV Gen Mutasyon Dağılımları 45
Tablo 15. AAA Hastalarının Klinik Semptomları, Atak Özellikleri, Aile Öyküleri ve Tedavi Özellikleri 50
Tablo 16. AAA Tanılı Hp Pozitif Hp Eradikasyonu Yapılmış 15 Hastanın Atak Geçirme Süreleri ve Klinik Takip Süreleri 51
Tablo 17. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Atak Geçiren Hastaların Özellikleri 52

Tablo 18. AAA tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Klinik Özellikler 56
Tablo 19. AAA Tanılı Hp Pozitif Grup, AAA Tanılı Hp Negatif Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Laboratuvar Değerleri 57
Tablo 20. AAA Tanılı Hp Pozitif Grup, AAA Tanılı Hp Negatif Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu Ve Sağlıklı Kontrol Grubu CRP Değeri Karşılaştırılması 58
Tablo 21. AAA Tanılı Hasta Grubunun Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu ile CRP Değeri Açısından Karşılaştırılması 59
Tablo 22. AAA Tanılı Hp Pozitif Grup, AAA Tanılı Hp Negatif Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu Ve Sağlıklı Kontrol Grubu HsCRP Değeri Karşılaştırılması 60
Tablo 23. AAA Tanılı Hasta Grubunun Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu ile HsCRP Değeri Açısından Karşılaştırılması 60
Tablo 24. AAA Tanılı Hp Pozitif Grubun Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri 62
Tablo 25. Hp Pozitif Kontrol Grubunun Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri 63

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu Sonrası Enflamatuvar ve Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında *Helicobacter Pylori (Hp)* eradikasyonu sonrası, atak dışı dönemde enflamatuvar ve klinik yanıtın değerlendirilmesi ve ataksız dönemde de devam eden enflamasyonda değişiklik olup olmadığının ve klinik cevabın değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerine 2018-2019 arasında başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden, son 2 yıl içerisinde *Hp* eradikasyonu yapılmamış, Tel-Hashomer kriterlerine göre tanısı doğrulanan ve dispeptik şikayetleri olan AAA tanısı almış atak dışı dönemde değerlendirilen 64 hasta ve bu gruba yaş ortalaması benzer, ek hastalığı ve herhangi bir enfeksiyon odağı olmayan, sadece dispepsi nedeniyle *Hp* eradikasyonu verilen 31 gönüllü *Hp* pozitif kontrol hastası ve yine hasta gruba ile benzer dağılım gösteren, ek hastalığı olmayan, sağlıklı ve araştırmayı kabul eden, *Hp* enfeksiyonu olmayan ve tarama amacıyla hastane başvurusu olan 33 sağlıklı gönüllü olarak toplam 2 ayrı grupta 64 kişi kontrol grubu çalışmaya alındı. *Hp* pozitif saptanan hastalara *Hp* eradikasyon tedavisi verildi. Eradikasyon öncesi gruplar arası ve eradikayon sonrası öncesi değerleri ile klinik (aile hikayesi, atak geçirme sıklığı ve şiddeti, ataklar esnasında ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, karın ağrısı, ciltte döküntü varlığı, beden kitle indeksi, tanı yaşı, ek hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar, diyalize girip girmediği, giriyor ise süresi, sigara kulanım öyküsü, kolşisin tedavisinin düzenli kullanıp kullanılmadığı ve dozu) ve laboratuvar (beyaz küre, trombosit sayısı, ortalama trombosit volümü, albumin, fibrinojen, ferritin, transferin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), high sensitif C-reaktif protein (HsCRP), haptoglobulin, kreatinin, kan üre azotu (BUN), proteinüri tespiti için spot olarak alınmış olan idrar örneğinde total protein/kreatinin, İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör-alpha (TNF-α) ve serum amiloid A (SAA)) değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: M694V homozigot gen mutasyonu olanlarda ortalama HsCRP değeri, M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik, M680I heterozigot, M694V heterozigot ve E148Q heterozigot mutasyonları olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,050). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçiren hasta sayısı % 60 azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,037). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (p=0,028). AAA tanılı grupta CRP değeri, her iki kontrol grubundan da istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0,013). AAA tanılı grupta HsCRP değeri, her iki kontrol grubundan da istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0,028). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası, eradikasyon öncesine göre CRP (p=0,013) değerinde, HsCRP (p=0,027) değerinde, trombosit sayısında (p=0,022) ve albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,030).

Sonuç: AAA hastalarında *Hp* eradikasyonu ile klinik olarak atak geçiren hasta sayısı ile atak geçirme sıklığında ve laboratuvar olarak trombosit sayısı, HsCRP ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Enflamasyonun atak dışı dönemde de devam ettiği kanıtlanmış olan AAA hastalarında, kronik enflamasyonun neden olduğu sekonder komplikasyonların gelişmesinin azaltılabilmesi için, bu enflamasyona katkıda bulunabileceği düşünülen *Hp* infeksiyonu varlığının araştırılması ve pozitif tespit edilen hastalara *Hp* eradikasyon tedavisi verilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu, High Sensitif C Reaktif Protein, C Reaktif Protein, Mediterranean Fever Gen Mutasyonu, Interlökin-6, Interlökin -8, Tümör Nekrozis Faktör Alpha, Serum Amiloid A

ABSTRACT

Evaluation of Inflammatory and Clinical Response in Familial Mediterranean Fever Patients after Helicobacter Pylori Eradication

Aim: To evaluate the inflammatory and clinical response after Helicobacter Pylori eradication in Familial Mediterranean Fever (FMF) patients, and to evaluate whether there is a change in the ongoing inflammation and clinical response in the non-attack period.

Material and Method: Which was admitted to the polyclinics of the Internal Medicine Department of Atatürk University Medicine Faculty between the year of 2018-2019 and accepted to participate in the study, no Hp eradication was performed in the last 2 years, the diagnosis was confirmed according to Tel-Hashomer criteria and diagnosed as FMF of 64 patients with dyspeptic complaints in the off-attack period and 31 volunteer Hp positive control patients who were given Hp eradication only because of dyspepsia, The 33 healthy volunteers control group who were hospitalized for examining consisted and had no additional disease and no focus of infection. The Hp eradication therapy was given to patients who were found positive for Hp. Pre-eradication groups compared between themselves and post-eradication group compared with Pre-eradication groups with clinical values (family history, frequency and severity of attacks, fever during attacks, joint pain, chest pain, abdominal pain, skin rash presence, body mass index, age of diagnosis, history of additional disease, used drugs, whether it entered into dialysis or not, , duration, smoking history, the usage of colchicine treatment regularly used and dose) and laboratory (white cell, platelet count, mean platelet volume, albumin, fibrinogen, ferritin, transferrin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), high-sensitive C-reactive protein (HsCRP), haptoglobulin, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), total protein / creatinine in the urine sample for spot detection of proteinuria, Interleukin-6 (IL-6)), Interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and serum amyloid A (SAA) and values were compared.

Results: Mean HsCRP value was significantly higher in patients with M694V homozygous gene mutation than M694V heterozygote + M680I heterozygous conjugate, M680I heterozygote, M694V heterozygote and E148Q heterozygote mutations (p = 0.050). In the Hp positive group diagnosed with AAA, the number of patients who had attack after Hp eradication decreased by 60% and this decrease was statistically meaninful (p = 0.037). The frequency of attack after Hp eradication was significantly lower in the Hp positive group diagnosed with AAA (p = 0.028). CRP value was higher in the AAA group than the control group (p = 0.013). In the AAA group the HsCRP value was statistically higher than both control groups (p = 0.028). There was a statistically significant decrease in CRP (p = 0.013), HsCRP (p = 0.027), platelet count (p = 0.022) and albumin(p = 0.030), the Hp positive group was diagnosed with AAA the value of pre-eradication was decreased than the post-eradication.

Conclusion: We found a statistically significant decrease who clinically had number of attacks and frequency of attacks and laboratory platelet count, HsCRP and CRP values in the patients with AAA Hp eradication. The patients which inflammation persists in non-attack period who were diagnosed with AAA, which is thought to contribute and In order to reduce the development of secondary complications caused by chronic inflammation, it is thought to be suggested to investigate the presence of Hp infection to this inflammation and give eradication therapy to the positive patients.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Helicobacter Pylori Eradication, High Sensitive C Reactive Protein, C Reactive Protein, Interleukin-6, Interleukin -8, Tumor Necrosis Factor Alpha, Serum Amyloid A, Mediterranean Fever Gene Mutation

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik adına daima yol gösterici olan değerli tez hocam Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında kıymetli fikirleri ile çalışmama yön veren, bilgisi ve deneyimiyle desteğini esirgemeyen, her zaman yol gösteren Prof. Dr. Mehmet TOPAL ve Dr. Öğr. Üyesi Mutlu YAĞANOĞLU'na yakın ilgileri ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık döneminin yükünü birlikte sırtladığımız, iyi ve zor günlerde güzel dostluklar paylaştığımız, yardım ve yakınlıklarını benden esirgemeyen çok değerli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olduklarını bildiğim beni yetiştirip bu günlere getiren aileme ve hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini, yardımını ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen, tıp fakültesine başladığımız ilk günden itibaren sevgisini ve güvenini bana her daim hissettiren eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Murat ALTUNOK

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi tipik olarak 12-72 saat aralıklarla ataklar halinde olan ateş ve lokalize serozal, sinovial veya cilt inflamasyonları görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1). En yaygın olarak görüldüğü soy grubu Türk, Yahudi, Ermeni ve İtalyan bireyleridir.

Klinik olarak yüksek ateş ataklarına seröz serozal, sinovial veya derideki inflamasyon eşlik etmesinin yanı sıra bazı hastalarda sonuçta amiloidoz gelişebilmektedir (2).

AAA'ya MEFV (Mediterranean Fever) genindeki mutasyonların neden olduğu belirtilmektedir. MEFV geni granülositlerde bulunan pirin proteinini kodlayan gendir. Pirin proteininin AAA ataklarında inflamasyon yerinde nötrofillerin aktivitesi ve inflamasyonun inhibe edilmesinde rolü olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda M694V mutasyonu ve bazı diğer mutasyonlar ile amiloidoz arasındaki ilişkiden söz edilmektedir (3).

Amiloidoz, bir akut faz reaktanı olan SAA fragmanlarının böbrek, adrenal bezler, barsak, dalak, akciğer ve testislerde birikimiyle ortaya çıkar (2). Kolşisinin Ailevi Akdeniz Ateşi profilaksinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından önce sistemik amiloidoz sık görülen bir komplikasyondu (1).

Sistemik amiloidozun Dünya'da en yaygın görülen şeklinin enfeksiyöz-non enfeksiyöz inflamasyona ikincil oluşan amiloid A olduğu gösterilmiştir. Bazı enflamatuvar hastalıklara ikincil serum amiloid A oluştuğu için tedavide esas amaç enflamasyonun baskılanmasıdır. Ailesel Akdeniz Ateşinde enflamatuvar atakları baskılamak amacıyla kolşisin kullanılmaktadır (4).

Helicobacter pylori (*Hp*) bütün dünyada yaygın olarak görülen, mide epitel hücresi ile girdiği etkileşim sonucu inflamatuvar mediatörler salgılanmasına neden olan gram negatif bir bakteridir (5). *Hp* enfeksiyonu tanısı koymada invaziv girişim gerektiren; hızlı üreaz testi, histolojik incelemeler, kültür çalışmaları ve Polymerase

Chain Reaction (PCR) yöntemleri ve invaziv olmayan; serolojik çalışmalar, ^{13}C ve ^{14}C üre nefes testleri ve dışkıda antijen aranması gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılabilir (6).

Hp enfeksiyonunun birçok hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *Hp'*nin peptik ülserin etyolojisinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir. *Hp* enfeksiyon yüksek oranda görüldüğü bölgelerde mide kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu belirlenmiştir. Mide kanserinin öncü lezyonu olarak değerlendirilen kronik atrofik gastritin nedeni olarak da *Hp* sorumlu tutulmaktadır (6). *Hp* enfeksiyonunun mide kanseri riskini 6 kat artırtığı EUROGAST çalışma grubunca gösterilmiştir (7). Henoch-Schönlein Purpurası ve Behçet Hastalığı gibi bazı hastalıklarda daha çok görüldüğü ve tedavi sonrası klinik düzelme olduğu ifade edilmiştir (8).

AAA tanısını destekleyen bulgulardan biri de akut inflamatuvar olaylarda artan akut faz reaktanlarındaki yükseliştir. AAA atakları sırasında C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, fibrinojen ve beyaz küre sayısı yükselir. Ayrıca SAA, seruloplazmin, haptoglobulin ve bazı sitokinlerin de atak sırasında yükseldikleri bilinmektedir (9).

Bir akut faz proteini, enflamatuvar bozukluklar sırasında plazma konsantrasyonu artan (pozitif akut faz proteinleri) veya en az % 25 azalan (negatif akut faz proteinleri) protein olarak tanımlanmıştır. Artışların büyüklüğü, yüzde 50 artıştan CRP ve amiloid A'nın plazma öncülü olan SAA 'da görüldüğü gibi 1000 kata kadar değişmektedir. Pozitif akut faz proteinleri içirisinde fibrinojen, ferritin, CRP, haptoglobulin bulunmaktadır. High Sensitif C-Reaktif Protein (HsCRP), CRP'nin daha hassas yöntemlerle, daha minimal değerlerin ölçüldüğü laboratuvar parametresidir. Negatif akut faz proteinleri içerisinde albumin ve transferrin bulunmaktadır. Pratikte Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) CRP ile birlikte akut faz yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Trombosit sayısı enflamatuvar olaylarda yükselir (10).

Sitokinler aktive edilmiş hücreler tarafından üretilen hücreler arası sinyalleme polipeptididir. Çoğu sitokinin birden fazla kaynağı, birden fazla hedefi ve birden fazla fonksiyonu vardır. Enflamatuvar süreçlerde üretilen ve bunlara katılan sitokinler, akut

fazlı proteinlerin üretiminin baş uyarıcılarıdır. Bu enflamasyon ilişkili sitokinler, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü ve muhtemelen interlökin-8 (IL-8) 'i içerir (10).

Amiloidozun renal komplikasyonları, proteinüri ile seyreden ve böbrek yetmezliğine kadar giden kronik hastalık grubu arasında yer almaktadır. AAA hastalarında böbrek tutulumu sıklıkla asemptomatik proteinüri veya klinik aşikar nefrotik sendrom şeklindedir (11).

Yapılan bazı çalışmalar AAA hastalarında akut faz belirteçlerinin hem atakta hem de atak dışında anlamlı olarak değiştiğini göstermiştir (12). Bu durum klinik bulguların olmadığı dönemde de devam eden bir enflamasyonun varlığını işaret etmektedir (13). Çalışmamızda AAA hastalarında *Hp* eradikasyonu sonrası enflamatuvar göstergeleri ölçerek enflamatuvar ve klinik yanıtı değerlendirmeyi, enflamasyonun ve klinik bulguların *Hp* enfeksiyonu ile ilişkisini ve *Hp* enfeksiyonu varlığının amiloidoz gelişimi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tipik olarak 12-72 saatlik ateş epizotları ve lokalize serozal, sinovyal ve kutanöz enflamasyonlarla seyreden, otozomal resesif seyirli, ataklar arasında hastaların genellikle kendilerini iyi hissettikleri, ancak atak dışı dönemde de enflamatuvar sürecinin işlediği, Herediter Periyodik Ateş Sendromları (HPAS) olarak adlandırılmış olan bir grup kalıtsal hastalığın en çok bilinen üyesidir (14, 15). HPAS yüksek titre otoantikorları veya antijen spesifik T-hücrelerinin bulunmaması nedeniyle otoimmün hastalıklardan ayrılırlar. Sistemik otoenflamatuvar hastalıkları grubunda bulunan HPAS aşağıda sıralanmıştır (Tablo 1) (15).

2.1.2. Tarihçe

AAA geniş bir çoğrafi bölgede görülüyor olmasına rağmen 1908 yılına kadar bildirilmemiştir. İlk olarak 1908 yılında H.O. Mosenthal ve T. C. Janeway Yahudi bir genç kızda tekrarlayan benzer ataklar ile kendini gösteren bir hastalık olarak "An unusual paroxsymal peritonitis" adı ile tanımlamışlardır (16). Bin dokuz yüz kırk beş yılında Siegel kendisinde fark ettiği şikayetlerin 10 Aşkenazi Yahudisi'nde de benzer şekilde olması üzerine, bu olguları "Benign Paroksismal Peritonit" adı ile tanımlamıştır (17). Hastalığın ailevi olduğu ilk kez 1951 yılında Catton ve Mamou tarafından bildirilmiş ve Heller ve Sohar 1958 yılında "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını ilk defa kullanmışlardır (13). Ülkemizde ise ilk hasta 1956 yılında "Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile Abrevaya Marmaralı tarafından bildiriliştir (18).

Tablo 1. Herediter Periyodik Ateş Sendromları

1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)
2. Periyodik Ateş Sendromlu Hiperimmünoglobulinemi D (HIDS)
3. Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İle İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
4. Familyal Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS)
5. Muckle-Wells Sendromu (MWS)
6. Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık / Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Ve Artiküler Sendrom (NOMID/CINCA)

2.1.3. Epidemiyoloji

En yaygın olarak görüldüğü soy grubu Türk, Yahudi, Ermeni, Arap ve İtalyan bireyleridir (14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, sağlıklı kişilerde taranan 5 mutasyonun (M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q) taşıyıcılık sıklığının % 20 olduğu bildirilmiştir (19). AAA ilk atağını çocukluk, bazen bebeklik döneminde gösterir. Yüzde 10 kadar hastada yetişkin dönemde ilk atak görülür. Kırk yaşından sonra ilk atak görülmesi oldukça nadirdir (14).

AAA prevalansı Türk, Yahudi, Ermeni ve Arap popülasyonlarında 1:200 ile 1:1000 arasında değişmektedir (20). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında bölgeler arası farklılıklar mevcuttur. Onen ve ark. Tarafından Sivas bölgesinde FMF prevalansı % 0.25 olarak bildirilmiştir. Denizli bölgesinde Cobankara ve arkadaşları tarafından daha düşük (% 0.027) olarak bildirilmiştir. Kisacik ve ark, 18 yaşından büyüklerin Tokat ve çevresinde görülme sıklığını % 0,82 olarak bildirmişlerdir. Sivas ilinin Zara ilçesinde yapılan bir ankette, FMF prevalansı % 0,88 ile en yüksek bulunmuştur (3, 20). Türk Ailevi Akdeniz Ateşi grubunun yaptığı çalışmanın sonuçları, hastalığın görülme sıklığının her iki cinsiyette de neredeyse eşit olduğunu göstermiştir. (Erkek / Kadın: 1.2 / 1) (21).

2.1.4. Patogenez

AAA ataklarında enflamasyon bölgelerinde pürülan nötrofil bakımından zengin aseptik eksüda vardır (22). 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) MEFV geni bulunur. Bu gen 781 amino asitli pirin adı verilen bir proteini kodlamaktadır (3). Bu protein en fazla nötrofillerden olmak üzere; eozinofiller, monositler, dendritik hücreler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilir (23). Pirin proteini enflamasyon durumunda nötrofil aktivitesi ve enflamasyonun inhibe edilmesini sağlayarak enflamatuvar cevabın baskılanmasını ve kontrolünü sağlar. AAA'lı hastalarda pirin proteini genetik mutasyona uğradığı için enflamatuvar cevabın kontrol edilemediği düşünülmektedir (22). Bu durum MEFV geninde hastalığı neden olan alellerin granülosit aracılı enflamasyonun kontrolünde kusurlara yol açtığını gösterir (22).

Pirin, pirin bölgesi içeren proteinler ile ilişkiye girerek apopitoz düzenlenmesinde görev alır. Pirin apopitoz ile ilişkili benek benzeri protein (ASC) olarak apopitoz ve nükleer faktör kabba-b (NF-B) aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (23). Pirin proteini, ASC'nin pirin bölgesine bağlanarak, ASC'nin interlökin-1ß (IL-1ß) sitokininin proteolitik aktivasyonundan ve apopitoz yolunun uyarılmasından sorumlu kaspaz olan kaspaz-1 (CASP1) enziminin etkileşimini engeller. Pirin fonksiyonunun bozulması sonucu hem IL-1ß tarafından düzenlenen enflamasyon basamağında, hem de CASP1 tarafından düzenlenen apopitoz yolunda oluşan bozulmanın AAA patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (24).

AAA tanılı, MEFV gen mutasyonu bulunan kişilerde stres, enfeksiyon ve benzeri bir tetikleyicinin etkisiyle, mutasyona uğramış pirin proteini çok daha az fosforile olur. Fosforile edilmemiş pirinin etkisi sonucu pirin enflamasyonu oluşur. Bu durum genetik faktörler ile birlikte çevresel faktörlerin AAA patogenezinde etkili olabileceğini göstermektedir. Çevresel faktörlerin etkisi göz önüne alındığında enflamasyonun ataklar halinde oluşması açıklanabilir. Bu sürecin sonucunda, IL-1, IL-18 ve diğer AAA atağını indükleyen kemotaksiyi ve nötrofiliyi artıran inflamasyon mediatörleri salgılanır (25, 26).

AAA'nin otoimmün mekanizmalar ile ilişkisi araştırılmıştır. FMF hastalarında nadiren Anti nükleer antikor (ANA), Romatoid Faktör (RF), Çift Sarmal DNA Antikoru (dsDNA) gibi otoantikorlar pozitif olarak saptanabilir. Bu durum primer bir otoimmün mekanizmadan çok, inflamasyon temelinde ortaya çıkan nonspesifik bulgulardan oluşmaktadır. Fakat antijen spesifik T-hücrelerinin bulunmaması, otoantikor pozitifliğinin olmaması ve tedavide denenen steroidlerin cevapsız kalması otoimmün patogenez fikrininden uzaklaştırmıştır (15, 27).

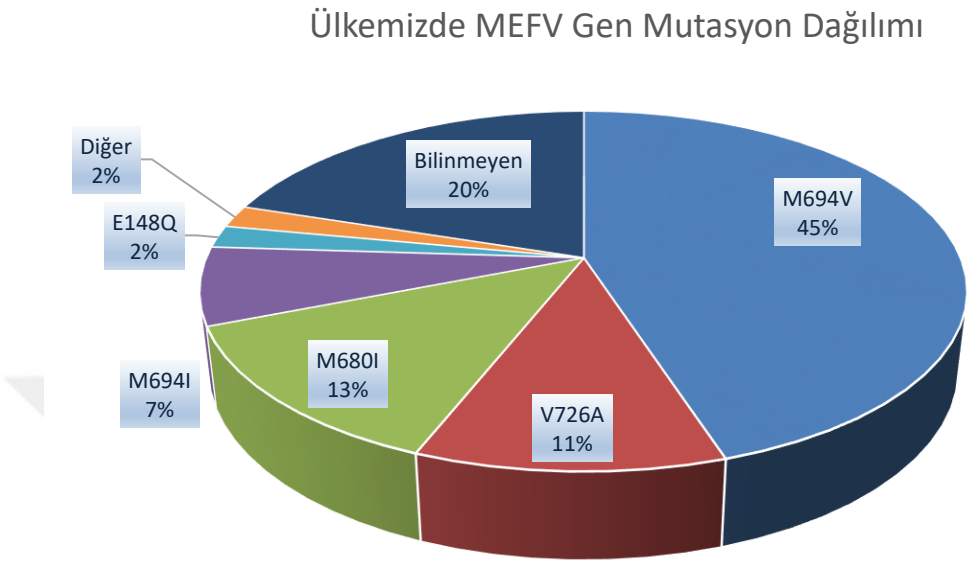
AAA patogenezi genetik tabana dayandırılarak açıklanmaya çalışılmıştır. Fakat hastalığın klinik olarak epizodik karakteri, sinovyal ve serozal enflamasyon yapma eğilimi tam olarak açıklanamamaktadır (25).

2.1.5. Genetik

AAA, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan MEFV genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif kalıtımlı bir hastalıktır (3). Günümüze dek MEFV geninde 365 mutasyon ve polimorfizm saptanmıştır. Bu veriler güncel olarak internet kaynaklarından elde edilebilir (28). AAA'nın en sık görüldüğü etnik gruplarda (Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplar) 10 ekson bölgesinden oluşan MEFV geninin en sık görülen mutasyonları M694V, V726A, M680I, M694I ekson 10'da ve E148Q ekson 2'de bulunmaktadır (29) (Şekil 1). M694V mutasyonu % 20 ile % 65 arasında değişen oranlarda AAA hastalarında pozitifliği saptanarak en fazla görülen mutasyon olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, AAA için tanı kriterlerini karşılayan kişilerin yaklaşık yüzde 10 ile 20'sinde MEFV gen mutasyonu tespit edilmemiştir (30, 31). DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) dizi analizi yapılacak olursa bu kişilerin büyük bir kısmında farklı MEFV gen mutasyonları tespit edilebilir.

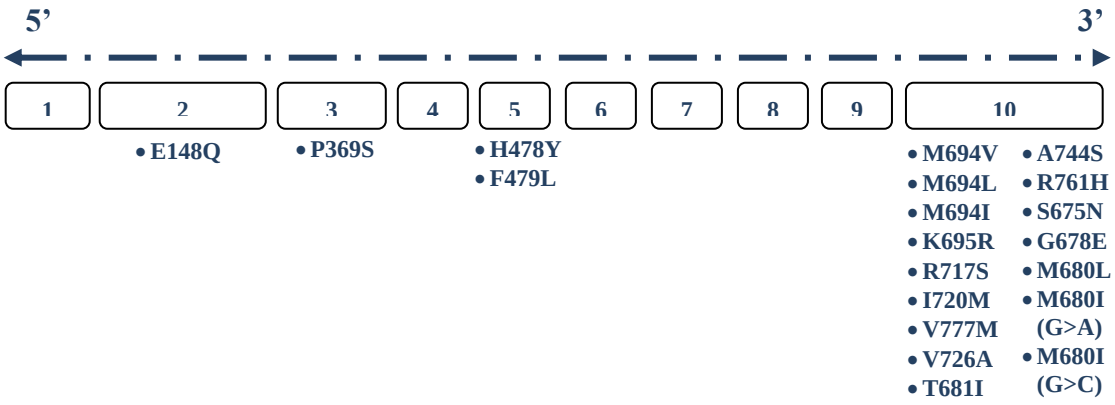
MEFV geninin otozomal resesif kalıtımına rağmen, tek alleldeki bir mutasyonun sebep olduğu, heterozigot, MEFV gen mutasyonuna sahip AAA hastaları olduğu mevcuttur. Bu durumu açıklamak için birkaç hipotez ortaya atılmıştır. Bunlardan ilk ve en basit hipotez, bu durumun mevcut laboratuvar yöntemleri ile tespit edilememesidir. DNA dizi analizi yapılacak olursa bu kişilerin büyük bir kısmında

farklı kalıtımlı gen mutasyonları tespit edilebilir. İkinci hipotez ise fonksiyonel allelin epigenetik mekanizmalar nedeniyle işlevini yerine getirememesidir (32, 33).



Şekil 1. Ülkemizde MEFV Gen Mutasyon Dağılımı

*Kaynak 31 ve 33'ten uyarlanmıştır.
* Ülkemizde en sık görülen MEFV gen mutasyonu % 45 (%41-%61) ile M694V mutasyonudur. Bunu % 13 (% 6-%31) ile M680I izler (30).



Şekil 2. Sık Bilinen ve Tarafımızca Değerlendirmeye alınmış olan MEFV Gen Mutasyonlarının Gen Üzerindeki Dağılımı

*MEFV geni 10 ekson bölgesinden oluşmaktadır. Bu mutasyonlar en sık ekson 10'da yer almaktadır (28, 33). (Kaynak 31 ve 36'dan uyarlanmıştır.)

2.1.6. Klinik Özellikler

Ailevi Akdeniz Ateşi tipik olarak 12-72/96 saat aralıklarla ataklar halinde ortaya çıkan, ateş ve lokalize serozal, sinovial veya cilt inflamasyonları ile bulgular veren bir hastalıktır (1). Klinik olarak yüksek ateş ataklarına seröz serozal, sinovial veya derideki inflamasyon eşlik etmesinin yanı sıra, bazı hastalarda yıllar içerisinde amiloidoz gelişebilmektedir (2). Hastalığın semptomatik olduğu döneme atak denir (13). Atak sıklığı genel olarak 2 haftada bir görülüyor olmasına karşın 1 hafta ile 1 yıl arasında değişebilmektedir (34).

AAA ilk atağını çocukluk, bazen bebeklik, döneminde göstererek ortaya çıkar. Yüzde 10 kadar hastada yetişkin döneminde ilk atak görülür. Kırk yaşından sonra ilk atak görülmesi oldukça nadirdir (14).

Tekrarlayan Ateş: Neredeyse tüm AAA hastalarının atakları sırasında görülebilen bulgudur ve tipik olarak 12-72 saat sürer. Hafif atak geçiren hastalarda ve kolşisin kullanan hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilir (13). 38º C ile 40º C arasında ateş görülebilirken, hafif ataklarda subfebril (37,5º C ile 38º C arasında) seyirli olabilir (35). Özellikle çocukluk döneminde ateş tek bulgu olarak karşımıza gelebilir (13, 20).

Gastrointestinal Sistem Semptomları ve Peritonit: Periton zarlarının inflamasyonuna bağlı görülen karın ağrısı hastaların % 90'ından fazlasında görülür. Karın ağrısı atakları hastaların yarısından fazlasında en sık semptom olarak karşımıza çıkar. Karın ağrısı herhangi bir bölgeden başlar ve tüm karına yayılır. Fizik muayenede batında hassasiyet, defans, rebaunt ve bağırsak seslerinde azalma saptanabilir. Ayakta boş batın direk grafi incelemesinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Bu bulgular zaman zaman akut batın tablosu ile karıştırılabilir. Bu bulgular 6 saat ile 72 saat arasında düzelir (33). Altı saatten kısa, beş günden uzun süren karın ağrısı AAA tanısından uzaklaştırır (36).

Periton zarları arasında nötrofilden zengin, eksudatif vasıflı, sıvı toplanabilir. Bu sıvı periton zarlarında yapışıklık yaparak intestinal obstrüksiyon ve volvulus gibi akut cerrahi patolojilere neden olabilir (33).

Göğüs Ağrısı: Genellikle plevral tutuluma bağlı olarak hastalarda göğüs ağrısı oluşur. Plevral tutulum hastaların yaklaşık % 40'ında görülür ve ortalama 1-4 gün arasında sürer. Genellikle tek taraflı, omuza yayılan ve nefes almakla kötüleşen ağrı vasfındadır. Plevral yaprakları arasında eksudadif vasıflı, nötrofil hakimiyetinde sıvı birikebilir (14, 33).

Hastalarda daha nadir olarak perikardiyal tutulum ve buna bağlı göğüs ağrısı görülebilir. Ortalama 4.2 gün (1-14 gün) süren bir tutulum olur. Atakların ortalama % 3.4'üne iştirak eder (13, 33).

Kas-Eklem Bulguları: AAA seyri boyunca % 20 ile % 40 oranında çeşitli kas semptomları görülebilir ve ortalama 2-3 gün sürer. AAA'da miyalji kolşisin ile önlenemez ve analjeziklere hızlı cevap vermez (33). Egzersiz ile ortaya çıkan miyalji AAA için tipik bir bulgudur. Özellikle alt extremiteler etkilenir. Epizodik özelliği yoktur ve istirahat ile düzelir (20).

AAA hastalarında artrit ve artralji görülür. Hastaların % 20'si ile % 70'inde genellikle monoaartrit şeklinde olan, alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde görülen, en sık diz ve ikinci sıklıkla ayak bileğinde olan artrit görülür. Nadiren oligoartiküler ya da poliartiküler tutulum olabilir (37). Genellikle eklem deformasyonu yapmaz ve eklem aralığında steril nötrofil ağırlıklı sıvı birikimi mevcuttur. Sinovyal sıvıda lökosit sayısı 200-100.000 / mm^3 arasında değişebildiğinden septik artrit tablosu ile karıştırılabilir. Hastaların % 5-10'unda 1 aydan daha uzun süren artrit atakları görülebilir (33, 37).

Cilt Tutulumu; Erizipel Benzeri Eritem: AAA hastalığının en karakteristik cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Yüzde 12-40 oranında görülür ve 2-3 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur (38). Çoğunlukla bacağın ön yüzünde, diz seviyesinin altında ayak bileğinde veya ayak sırtında, ciltten hafif kabarık, pembe-mor

renkli eritem şeklindedir. Lezyon bölgesi ödemli ve gergindir, ısı artışı görülmeyebilir (13). M694V homozigot gen mutasyonu bulunan AAA hastalarında cilt tutulumu daha sık görülür (2).

İlişkili Olduğu Hastalıklar; Vaskülit: AAA hastalarında Henoch-Schönlein purpurası (HSP), ankilozan spondilit (AS), Behçet hastalığı(BH) ve poliarteritis nodoza(PAN) gibi sistemik granülomatöz olmayan vaskülitlerin sıklığı artmıştır. Bu vakaların çoğunda MEFV geninde en az bir tane M694V mutasyonu bulunur (39, 40).

Diğer Bulgular: AAA hastalarında sık görülmeyen ve spesifik olmayan fakat zaman zaman tanı koymaya yardımcı olan bazı bulgular vardır. Splenomagali AAA hastalarında % 30-50 oranında görülmektedir. Hepatomegali ve lenfadenopati insidansları ile % 20 ve % 6'dır. Tunika vajinalis inflamasyonuna bağlı gelişen skrotal ödem, akut orşit ve aseptik menenjit diğer bulgulardır (20). Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, bel ve sırt ağrıları eşlik eden diğer semptomlardır (33).

2.1.7. Komplikasyonlar

Amiloidoz: AAA hastalarında önemli bir mortalite nedeni olan amiloidoz, nadiren ilk ve tek bulgu olarak ortaya çıkabilir. Amiloid en sık böbreklerde olmak üzere, dalakta, karaciğerde, gastrointestinal sistemde ve takiben kalp, tiroid ve testislerde birikebilir (41).

Renal amiloidoz hastalarda asemptomatik proteinüriden belirgin nefrotik sendroma kadar değişen şekilde ortaya çıkabilir ve kademeli olarak son dönem böbrek yetmezliği olan progresif nefropati gelişebilir. Son dönem böbrek yetmezliği proteinüri gelişimini takiben 2-13 yıl arasında gelişir (42).

AAA'da *amyloid associated (AA)* amiloidozu olarak bilinen reaktif amiloidoz görülür. Reaktif amiloidozun öncü proteini SAA'dır. SAA karaciğerde pro-enflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonrası üretilen akut faz reaktanıdır. SAA düzeyi akut enflamasyon durumunda normal seviyesinin 1000 katına kadar yükselir. Normal koşullarda 104 aminoasitten oluşur ve tamamen yıkılır ama AA amiloidozu olan

hastalarda bu süreç bozuk olduğu için hastalarda 76-aminoasitli ara ürün birikimi oluşur (41).

Kolşisin, tedavisini düzenli ve yeterli kullanan AAA hastalarında amiloidozu azaltır (41). Kolşisin tedavisi almayan hastalarda, 40 yaş üstünde, % 60 ile % 75 arasında amiloidoz vardır (43). Ülkemizde amiloidoz sıklığı, 41 merkez katılımı ile 2005 yılında 2838 hastayla yapılan bir çalışmada % 12.9 (21) ve 15 merkez katılımı ile 2012 yılında 2246 hastayla yapılan başka bir çalışmada % 8.6 olarak bulunmuştur (44). Erkek cinsiyette, doğu Akdeniz kökenlilerde ve ailede amiloidoz öyküsü olanlarda amiloidoz görülme riski daha yüksektir (45).

Yapılan bir çalışma MEVF gen mutasyonlarının hastalarda amiloidoz sıklığında etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre M694V mutasyonu olan hastalarda amiloidoz sıklığı daha yüksektir (3).

İntestinal Obstruksiyon: Tekrarlayan AAA ataklarıyla birlikte olan peritonit adezyonlara ve intestinal obtrüksiyonlara neden olabilir (46). Kolşisin tedavisi bu durumun önlenmesinde etkindir (47).

İnfertilite: Pelvik adezyonlar ile fallop tüpü tıkanıklığı kadın hastalarda mekanik infertiliteye, testis amiloidozu sonucu oluşan azospermi ve sperm penetrasyonunda bozulma erkek hastalarda infertiliteye neden olabilir (48, 49).

2.1.8. Laboratuvar ve Radyoloji

AAA hastalığına özgün laboratuvar testi bulunmamaktadır. AAA hastalarında CRP, ESH, fibrinojen ve beyaz küre sayısı, SAA, seruloplazmin, kompleman-3 (C3), kompleman 4-(C4), haptoglobulin gibi akut faz reaktanları ve bazı sitokinlerin atak sırasında yükseldikleri bilinmektedir. (9). Ayrıca atak döneminde IL-10, IL-6, IL-8, IL-2 ve TNF-alfa seviyeleri yükselir. Atak sonrası seviyeleri normale döner (50). Son dönemde AAA üzerine çok sayıda çalışma yapılmasıyla enflamatuvar göstergelerin sadece atak durumunda değil, bazı hastalarda atak dışında da yüksek olduğu

gösterilmiştir. Bu durum AAA'da subklinik eflamasyonun varlığı olarak yorumlanmıştır (13).

SAA; lipid metabolizması ve/veya taşınması, ekstrasellüler matriks yıkım enzimlerin indüklenmesi ve immün sistemin kemotaktik olarak uyarılması gibi birçok klinik açıdan önemli özelliklere sahiptir. IL-6; akut faz reaktanlarının salınımında rol alır. IL-8; nötrofil kemotaksisinde görevlidir. TNF-α; enflamasyonun başlamasından ve devamından sorumludur. AAA hastalarında seviyesi normal popülasyondan yüksektir ve atak sırasında seviyesi bir miktar daha artar. SAA, IL-6 ve IL-8'in kolşisin tedavisi sonrası hem atak, hem remisyon seviyeleri geriler (48).

IL-8; nötrofil kemotaksisinde görevlidir. AAA hastalarında seviyesi normal popülasyondan yüksektir fakat atak sırasında seviyesinde ek artış gözlenmez. Kolşisin tedavisi sonrası hem hem atak, hem remisyon seviyesi geriler (48).

CRP; karaciğerde üretilen, inflamasyonun başlamasını takiben 6. Saatte yükselen ve AAA ataklarının tümünde yükseldiği görülen ve atak sonrası gerileyen bir akut faz reaktanıdır. Kronik ve akut enfeksiyon, travma, malignite ve otoenflamatuvar durumlarda seviyesi yükselir. Patojenlerin fagositoz ve klasik kompleman yolu ile etkisiz hale getirilmesinde etkili olan doğal konak savunmasında görevlidir (12, 48, 51-53).

HsCRP; "high sensitive" (yüksek duyarlılıklı) olarak ölçülen CRP değeridir. CRP'ye göre daha fazla duyarlılığa sahiptir. Daha düşük seviyelerdeki CRP konsantrasyonlarında gelişmiş hassasiyete sahiptir (54). CRP ile HsCRP esasen aynı testtir, aralarındaki fark analiz duyarlılığından kaynaklanmaktadır (55). HsCRP ölçümü yapılırken, serumun dilüe edilirek daha düşük CRP değerlerinin yüksek duyarlılıkla ölçümü sağlanır (56). HsCRP; hafif bir inflamatuvar olaya bile cevap veren akut faz reaktanıdır (57).

ESH; dikey tüpte eritrositlerin çökelme hızı olan ESH, AAA hastalarında normal popülasyondan yüksektir ve atak sırasında seviyesi bir miktar daha artar. Kolşisin tedavisi sonrası her iki seviye içinde azalma görülmüştür (48, 58).

Trombosit sayısı akut enflamasyonda yükselir (10). AAA ataklarında trombosit sayısı yükselebilir. Trombosit fonksiyonunun bir belirleyici olan MPV (trombosit ortalama hacmi) trombositlerin ortalama hacminin göstergesidir. Seviyesi AAA hastalarında normal popülasyondan yüksektir. Kolşisin tedavisi kullanan AAA hastalarının MPV seviyesi kullanmayanlara göre daha düşüktür (59).

Negatif akut faz proteini, enflamatuvar bozukluklar sırasında plazma konsantrasyonu en az % 25 azalan protein olarak tanımlanmıştır. Negatif akut faz proteinleri içerisinde albumin ve transferrin bulunmaktadır (10). Transferrin; kandaki demir transferinin ana taşıyıcısı rolünde olan bir proteindir (60). Albümin; karaciğerden salgılanır ve kantitatif olarak en önemli plazma proteinidir (61).

Ferritin; hücre sitozolünde demir depolanmasında ve sekresyonunda görevli bir proteindir. Enfeksiyon ve enflamasyonda seviyesinde artış görülür (60).

Fibrinojen; fibrine dönüşüm için bir substrat olarak, trombosit agregasyonunda ve yara iyileşmesinde görev alır. AAA atak döneminde seviyesi yükselir ve atak sonrası geriler (12). Haptoglobulin; hemoglobine afinitesi yüksek olan, akut enflamasyonda seviyesi artan akut faz reaktanıdır (10).

Spot olarak alınmış olan idrar örneğinde total protein/kreatinin (mg/mg) oranının hesaplanmasının günlük idrarla atılan protein miktarını yansıttığı ve idrar konsantrasyonu ve volümünden etkilenmediği belirtilmiştir (62). İdrar bulguları genellikle amiloidoz olmayan hastalarda normaldir. Fakat ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (63).

Böbrek fonksiyon testlerini değerlendirmek amacıyla en fazla kullanılan testler BUN ve kreatinin düzeyleridir. Kreatinin değerlerindeki artış azalmış böbrek fonksiyonları ile ilişkilidir. BUN değerinde orantılı atrış böbrek yetmezliğini gösterir (64).

2.1.9. Tanı

AAA tanısı klinik olarak konulur. Uygun etnik kökene sahip bireylerde, tekrarlayıcı bulguların varlığı, 1-4 gün süren ateş ve serozit olması AAA tanısı için şüphe uyandırır (33).

Tanı için en sık kullanılan kriterlerden birisi Tel-Hashomer kriterleridir. Tanı için 2 veya daha fazla majör veya 1 major tanı kriterine ek olarak en az 2 minör tanı kriteri olmalıdır. 1 major kriter ve 1 minör kriter olan durum ise muhtemel AAA olarak değerlendirilir (Tablo 2) (33, 34).

Tablo 2. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri (34)

Majör Kriterler
1. Ateşle birlikte olan peritonit, sinovit ve plörit atakları
2. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Sürekli kolşisin tedavisine cevap alınması
Minör Kriterler
1. Tekrarlayan ateşli atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece yakınlarında AAA olması

* Kesin Tanı: 2 majör veya 1 major + 2 minör kriter. * Muhtemel Tanı: 1 major + 1 minör kriter

Livneh ve arkadaşları tarafından hasta verilerine dayanılarak oluşturulan tanı kriterleri % 99 oranında sensitive ve spesifiktir. Bu kriterler Tel-Hashomer tanı kriterlerine ek olarak etnik köken ve ek laboratuvar verileri gibi destekleyici bulgular içermektedir. Bu kriterler daha sonra sadeleştirilmiş bir versiyon ile kullanıma başlanmıştır (33). Livneh ve arkadaşlarının önerdiği tanı kriterlerinde (Tablo 3) kesin tanı için 1 major kriter veya; en az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması yeterlidir. Tipik ataklar şu şekilde olmalıdır; ≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde atak olması, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38ºC ve üzerinde olmasıdır. İnkomplet ataklar ise; vücut ısısının 38ºC'den küçük olması, abdominal atak boyunca

peritonit bulguların olmaması, sürenin daha uzun (> 7 gün) veya kısa (< 6 saat) olması lokalize abdominal ataklar, spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumudur (34).

Tablo 3. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Yeni Tanı Kriterleri (34)

Majör Kriterler
1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör Kriterler
1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt
Destekleyici Kriterler
1. Ailesinde AAA bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası semptom olmaması
7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, CRP, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
10. Akraba evliliği
❖ Kesin Tanı: 1 major kriter veya en az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması
❖ Tipik Atak: ≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde atak olması, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38ºC ve üzerinde olması
❖ İnkomplet Atak: Vücut ısısının 38ºC'den küçük olması, abdominal atak boyunca peritonik bulguların olmaması, sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-7 gün arası), lokalize abdominal ataklar, spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Bazı durumlarda klinik tanı kriterleri karşılanamaz. Bu durumda tanı kriterleri içerisinde olmayan genetik mutasyonlar tanıda yardımcı olabilir. Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde 2 mutasyonun varlığı hastalık lehine yorumlanır. Tespit edilen mutasyon olmayan ya da tek bir mutasyonu olan olgulara 1.5-2 mg/gün /6-12 ay kolşisin tedavisi başlanması önerilir. Belirtilen süre kadar kullanım sonrası kolşisin kesilir ve hasta izlenir. İlaç kullanılırken şikayetleri düzelen ve ilaç kesilince şikayetleri ortaya çıkan hastalara AAA tanısı konulur (33).

Bazen farklı nedenlerden MEFV gen analizi yapılmış fakat herhangi bir AAA belirtisi olmayan hastalar olabilir. Bu hastalar için MEFV geninde tekli veya çiftli bir mutasyon varlığı hastalar için tedavi endikasyonu oluşturmaz. Bu hastalar takip edilmelidir (33).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi benzer klinik özelliklere sahip olan HIDS, TRAPS, FCAS, MWS ve NOMID/CINCA olarak adlandırılan HPAS'lar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (15). MEFV gen mutasyonları bu sendromlar ile ayırıcı tanıda kullanılabilir (33). Ayrıca akut karın durumları, PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati) sendromu, artrit ile seyreden diğer hastalıklar ve enfektif patolojiler ile ayrımı yapılmalıdır (20).

2.1.11. Tedavi

AAA hastalarında tedavinin amacı, akut atakları önlemek, ataklar arasında subklinik enflamasyonu en aza indirmek ve amiloidozun gelişmesini ve ilerlemesini önlemektir. AAA hastalığının ilk ve en etkin tedavisi kolşisin ile yapılır. Kolşisin, öncelikle AAA atakları için profilaktik bir tedavi olarak etkilidir. Kolşisin tedavisi tüm hastalarda atak sıklığı ve yoğunluğundan bağımsız olarak önerilmektedir. Aralıklı yüksek dozda kolşisinin sadece AAA hastalığının akut ataklarının tedavisi için kullanılması önerilmemektedir, çünkü atak dışı dönemde devam eden düşük dereceli enflamasyondan kaynaklanan amiloidoz gelişiminin önlenmesi için kolşisin tedavisinin sürekliliği gereklidir (65-69).

Kolsişin tedavisi ömür boyu kullanılmalıdır. Yetişkinlerde dozu 1-2 mg/gün arasında değişir. 5 yıldan fazla asemptomatik olan, akut faz yüksekliği görülmeyen nadir heterozigot gen mutasyonu olan AAA hastalarında kolşisin tedavisinin kesilmesi mümkün olabilir (70, 71).

AAA patofizyolojisi serozal yüzeylerde nötrofil artışı ve aktivasyonu şeklindedir. Kolşisin, nötrofillerin enflamasyon durumlarına cevap olarak ekstravaze olmaları için gerekli ve çok önemli olan elastikiyetlerini ve dönüşümlerini etkiler. Sonuç olarak kolşisin AAA ataklarının önlenmesinde ve ayrıca amiloidoza gidişin durdurulmasında veya yavaşlamasında etkilidir (72, 73). Kolsişinin mitotik aktiviteyi baskılamasının terapötik etkinlikte yeri olabileceği düşünülsede; mitotik etkiyi baskılayacak dozun AAA tedavisi için gerekli dozdan çok yüksek olması bu hipotezi zayıflatmıştır (67).

Maksimum tolere edilebilen kolşisin dozunun (maksimum doz 3 mg/gün) 6 ay kullanımına rağmen her ay 1 veya daha fazla atak geçiren hastalar kolşisine dirençli ailevi akdeniz ateşi (KDAAA) olarak kabul edilir (74). Ayrıca maksimum tolere edilebilir doz kullanımına rağmen ataklar arasında ESR, CRP ve SAA yükselen hastalar amiloidoz gelişme riski nedeniyle KDAAA kabul edilir (75). Hastaların yaklaşık % 5-10'u kolşisine cevap vermez ve % 2-5'i gastrointestinal yan etkileri nedeniyle ilacı tolere edemez (75). Bu hastalarda IL-1 inhibitörleri ikinci tercihtir. Bu ajanlar; Canakinumab (IL-1-beta'ya yönelik insan immünoglobulin-G(IgG) antikoru), Anakinra (IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant bir versiyonu) ve Rilonacept (insan IL-1 reseptörünün hücre dışı kısımlarını ve insan immünoglobulin-G1'in IL-1'i bağlayan ve nötralize eden Fc bölgesinden oluşan bir dimerik füzyon proteini) olarak adlandırılmıştır (76-78). IL-1 inhibitörlerine cevap vermeyen hastalarda, TNF inhibitörleri veya IL-6 reseptör blokörü olan tocilizumab tedavide kullanılabilir (79).

2.1.12. Prognoz

AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz, prognozun en önemli belirleyicisidir. Tedavisini etkin kullanan hastaların çoğunda amiloidoz gelişmez fakat düzensiz kullanan hastalarda zamanla amiloidoz gelişir. Kolşisin tedavisinden önce mortal

olan bu hastalık, zamanında tanı ve düzenli tedavi ile günümüzde kontrol altına alınabilmiş ve hastalarda komplikasyon oranları azalarak normal bir yaşam sürdürme şansını yakalamışlardır (1, 79).

2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

2.2.1. Mikrobiyoloji

Helicobacter Pylori, 1982 yılında mide biyopsi örneklerinden üretilerek keşfedilen, yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde spiral şeklinde, mikroaerofilik, gram negatif, biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olarak tanımlanan bir bakteridir (80). Organizma üreaz pozitifliği, hareketli olması ve mide epiteline bağlanma kabiliyeti ile mide ortamında hayatta kalır ve çoğalarak enfeksiyona neden olur (81).

Hp mide asidik ortamında hızlıca ölür. Fakat asidin bakterisit aktivitesinden kaçınmak için *Hp* büyük miktarlarda sitozolik ve hücre yüzeyi ile ilişkili üreaz üretir, asidik ortamı geçici olarak tamponlayabilir ve üre yıkılarak amonyak ve karbondioksit üretir (81). *Hp,* katalaz enzimi üretimi ile nötrofiller tarafından oluşturulan toksik oksijen radikallerinden korunur (82).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hp insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. Dünya çapında ve her yaş grubunda görülür. Gelişmiş ülkelerde antibiyotik kullanımının fazla olması ve yaşam koşullarının daha iyi olması sonucu nedeniyle daha az görülmek üzere dünya nüfusunun ortalama % 50'sinde *Hp* enfeksiyonu görülür. Enfeksiyon bir defa edinilince persistan olarak ilerler ve gastroduodenal hastalık yapabilir ya da yapmayabilir (83).

Ülkemizde görülme sıklığı gelişmekte olan ülkeler ile korelasyon gösterir. Türkiye'de erişkin popülasyonunda görülme sıklığı %67.6-%81.3 arasındadır. (84).

Bulaş kaynağı insanlar, hayvanlar ve çevre olabilir. Kişiden kişiye geçişin gastrik-oral, oral-oral ve fekal-oral şeklinde olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda kontamine yiyecek ve sularla da bulaşabilir (81).

2.2.3. Patogenez

Hp mide ortamına oldukça uyarlanmıştır. Bakteri genellikle gastroduodenal dokuyu istila etmez. Bunun yerine, mide mukoza tabakasını tahrip ederek, enzimleri ve toksinleri serbest bırakır ve mide epiteline yapışarak asit peptik hasarına daha açık hale getirir. Ek olarak, *Hp'*ye karşı konakçı immün tepkisi, doku hasarını daha da sürdüren inflamatuar bir reaksiyona neden olur (85, 86).

Hp sadece mide epitelini kolonize eder ve mide epitelini spesifik tanır (87). *Hp*'nin neden olduğu kronik enflamasyon, mide asidi salgılayan fizyolojiyi çeşitli derecelerde yükseltir ve çoğu insanda asemptomatik olan ve ilerlemeyen kronik gastrite yol açar. Bununla birlikte, bazı durumlarda, doku zedelenmesiyle birlikte olan değişmiş gastrik sekresyon peptik ülser hastalığına yol açarken, diğer durumlarda gastrit, gastrik lenfoid dokunun kalıcı gastrik immün uyarımı nedeniyle atrofiye, intestinal metaplaziye ve nihayetinde gastrik karsinom veya nadiren lenfomaya ilerler (85, 86).

Hp doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla hücresel hasara neden olabilecek birkaç enzim salgılar (87). Üre, bakteriyel üreaz ile hidrolize edildiğinde, epitel hücrelerine doğrudan zarar verebilen amonyum klorür ve monokloramin gibi bileşikler oluşturabilir (88). Bakteriyel fosfolipazlar, mide mukozal bariyerinin fosfolipid içeriğini değiştirerek yüzey gerilimini, hidrofobikliği ve geçirgenliğini değiştirebilir (82). Lesitinin lisolesitine (toksik bir bileşik) fosfolipaz A2 ile dönüşümü hücre yaralanmasına yol açabilir, lipoliz ise gastrik mukusun yapısını ve bütünlüğünü bozabilir (82, 89). *Hp* diğer bakterilerin çoğundan daha fazla katalaz enzimi üretir. Bir antioksidan olan bu enzim, organizmayı aktif nötrofiller tarafından serbest bırakılan toksik oksijen metabolitlerinden koruyabilir ve iltihaplı ve hasarlı bir mide mukozasında hayatta kalmasına ve çoğalmasına izin verebilir. Bakteriyel proteolitik enzim aktivitesi, mukusu daha da bozabilir (82, 90).

Mide epitelinde *Hp* IL-1, IL-6, IL-8, Platelet Activating Factor (PAF) ve TNF salgılayarak enflamasyonu başlatır (91). Bu enflamasyon sistemik ve mukozal bir hümoral bir yanıta neden olur ve serumda spesifik IgG ve İmmünglobulin-A (IgA)'nın, midede ise sekretuar IgA ve immünglobulin-M (IgM)'nin artışına neden olur. Bu antikor yanıtının sonucu *Hp*' nin eradikasyonuna değil, doku hasarına sebep olur(88).

2.2.4. Tanı

Hp enfeksiyonu tanısı koymada invaziv girişim gerektiren; hızlı üreaz testi, histolojik incelemeler ve kültür çalışmaları ile invaziv olmayan; serolojik çalışmalar, ^{13}C ve ^{14}C üre nefes testleri ve dışkıda antijen aranması gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılabilir (6).

Tanısal yaklaşım invaziv olarak endoskopik yöntem ile hastaya 3 farklı şekilde yapılabilir. Bunlardan birincisi hızlı biyopsi üre testi; ticari olarak hazırlanan kitlerde gastrik biyopsi örnekleri üre ve pH reaktifi içeren bir ortama yerleştirilir. Üreaz, amonyağı serbest bırakmak için üreyi parçalar, alkalin bir pH ve bunun sonucunda renk değişikliği üretir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yaklaşık % 90 ve % 95'tir. Histolojik yöntemden daha ucuz bir yöntemdir (92). İkinci yöntem olarak histolojik inceleme için alınan gastrik biyopsiler *Hp* enfeksiyonunu ve ek olarak ilişkili lezyonları teşhis edebilir (93). *Hp* enfeksiyonunun tanısında histolojinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 95 ve % 98'dir (94). Üçüncü invaziv yöntem olan kültür; hem etkenin tespiti hem de antibiyotik duyarlılık testi için kullanılabir. Bakteriyel kültürün özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, *Hp*'nin kültürlenmesi zor olduğu için düşük duyarlılığa sahiptir (95).

Non-invaziv yöntemler üre nefes testleri, serolojik çalışmalar ve gaitada antijen aramasıdır. Üre nefes testi ve dışkıda antijen testi aktif enfeksiyonu gösterirken, seroloji testleri hem aktif dönemde hem de geçirilmiş hastalıkta pozitif olabilir. Üre nefes testi; CO_2 ve amonyak üretmek için ürenin *Hp* tarafından hidrolizine dayanır. İşaretli bir karbon izotoplu (radyoaktif olmayan ^{13}C veya radyoaktif ^{14}C) üre ağız yoluyla verilir. *Hp* nefes örneklerinde tespit edilebilecek CO_2 etiketini serbest bırakır. Testler 15 ila 20 dakika içinde gerçekleştirilebilir ve benzer maliyet ve kesinliğe

sahiptir (96). Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yaklaşık % 88 ile % 95 ve % 95 ile % 100 arasındadır (97). Dışkı antijen testi; bakteriyel antijenin tespiti yöntemine dayanır. Bu test devam eden bir *Hp* enfeksiyonunu gösterdiği için ilk tanıda ve eradikasyonu onaylamak için kullanılabilir (92). Bu test *Hp* prevalansı düşük-orta olan bölgelerde en uygun maliyet etkin yöntemdir (98). IgG antikorlarını saptamak için laboratuvar bazlı ELISA testi kullanılabilir bu testler aktif enfeksiyon dışında da pozitif olabileceği için kullanışlı değildir (92).

2.2.5. Tedavi

Hp enfeksiyonu tedavisinde tekli antibiyotik rejimlerinin tedavi oranları oldukça düşük olduğundan tedavide çoklu antibiyotik rejimleri kullanılmaktadır. Farklı kombinasyon tedavileri denenmiş olup bunlardan yüksek orana sahip bazı tedaviler günümüzde ön plana çıkmışlardır.

İlk basamak tedavi değerlendirilmesinde hastanın daha önce makrolid direnci için risk faktörü varlığı (yüksek lokal klaritromisin direnç oranı ≥ % 15 veya klaritromisinli üçlü tedavi ile eradikasyon oranı ≤ % 85 veya herhangi bir nedenle makrolid tedavisine maruz kalma) ve penisilin alerjisi olup olmadığına göre seçilmelidir. Antibiyotik seçimi için ≥ % 15 direnç eşiği yaygın olarak kullanılır (99-101).

Hp enfekte olan bir kişide makrolid direnci, bölgesel direnç oranları ve penisilin alerjisi değerlendirilerek Tablo 4'de geçerliliği ispatlanmış çoklu tedavi rejimlerinde birisi ilk basamak olarak seçilebilir (100).

Tablo 4. Hp Enfeksiyonu İçin Birinci Basamak Tedaviler (100)

Rejim	İlaçlar	Doz (Günlük)	Süre
Üçlü Klaritromisin	PPI (Standart Doz* veya Çift Doz)	2x1	14 Gün
	Klaritromisin (500 mg)	2x1	
	Amoksisilin (1 gr) veya Metronidazol (500 mg)	2x1 / 3x1	
Dörtlü Bizmut	PPI (Standart Doz*)	2x1	10-14 Gün
	Bizmut Subsalisilat (300 mg or 524 mg)	4x1	
	Tetrasiklin (500 mg)	4x1	
	Metronidazol (500 mg)	3x1 veya 4x1	
Eş Zamanlı - Klaritromisin Bazlı	PPI (Standart Doz*)	2x1	10-14 Gün
	Klaritromisin (500 mg)	2x1	
	Amoksisilin (1 gr)	2x1	
	Metronidazol or Tinidazol (500 mg)	2x1	
Ardışık - Klaritromisin Bazlı	PPI (Standart Doz*) + Amoksisilin (1 gr)	2x1	5 Gün
	PPI (Standart Doz*) + Klaritromisin (500 mg) + Metronidazol or Tinidazol (500 mg)	2x1	Sonraki 5 Gün
			(Toplam 10 Gün)
Hibrit - Klaritromisin Bazlı	PPI (Standart Doz*) + Amoksisilin (1 gr)	2x1	7 Gün
	PPI (Standart Doz*) + Amoksisilin (1 gr) + Klaritromisin (500 mg) + Metronidazol or Tinidazol (500 mg)	2x1	Sonraki 7 Gün
			(Toplam 14 Gün)

- PPI: Proton Pompa İnhibitörü
- Dozlar normal renal fonksiyona sahip yetişkin bireyler içindir.
- * PPI Standart Doz: Lansoprazol 30 mg 2x1/Gün, Omeprazol 20 mg 2*1/Gün, Pantoprazol 40 mg 2*1/Gün, Rabeprazol 20 mg 2*1/Gün, Esomeprazol 20 mg 2*1/Gün veya 40 mg 1*1/Gün (Eşdeğer etkinlik)

Hastaların yaklaşık % 20'si *Hp* eradikasyonunda birinci basamak başlangıç tedavileriyle başarısız olmuşlardır (102). Bu tür hastalar için Tablo 5'te yer alan kurtarma tedavileri verilmelidir (100).

Tablo 5. Hp Enfeksiyonu İçin Kurtarma Tedavileri (100)

Rejim	İlaçlar	Doz (Günlük)	Süre
Üçlü Levofloksasin	PPI (Standart Doz* veya Çift Doz)	2x1	14 Gün
	Levofloksasin (500 mg)	1x1	
	Amoksisilin (1 gr) veya Metronidazol (500 mg)	2x1 / 3x1	
Dörtlü Bizmut (Aynı Zamanda Birinci Basamak)	PPI (Standart Doz*)	2x1	10-14 Gün
	Bizmut Subsalisilat (300 mg or 524 mg)	4x1	
	Tetrasiklin (500 mg)	4x1	
	Metronidazol (500 mg)	3x1 veya 4x1	
Eş Zamanlı - Klaritromisin Bazlı (Aynı Zamanda Birinci Basamak)	PPI (Standart Doz*)	2x1	10-14 Gün
	Klaritromisin (500 mg)	2x1	
	Amoksisilin (1 gr)	2x1	
	Metronidazol or Tinidazol (500 mg)	2x1	
Üçlü Rifabutin**	PPI (Standart Doz*) +	2x1	10 Gün
	Rifabutin (300 mg) +	1x1	
	Amoksisilin (1 gr)	2x1	
Yüksek Doz İkili	PPI (Standart Doz* veya Çift Doz)	3x1 veya 4x1	14 Gün
	Amoksisilin (1 gr) veya Amoksisilin (750 mg)	3x1 4*1	

- PPI: Proton Pompa İnhibitörü
- Dozlar normal renal fonksiyona sahip yetişkin bireyler içindir.
- * PPI Standart Doz: Lansoprazol 30 mg 2x1/Gün, Omeprazol 20 mg 2*1/Gün, Pantoprazol 40 mg 2*1/Gün, Rabeprazol 20 mg 2*1/Gün, Esomeprazol 20 mg 2*1/Gün veya 40 mg 1*1/Gün (Eşdeğer etkinlik)
- ** Rifabutin içeren rejimler başarısız rejim sayısı ≥ 3 olan hastalar için saklanmalıdır.

Hp tedavisinden yaklaşık 4-6 hafta sonra kontrol testleri yapılmalıdır. Kontrol testlerinde *Hp* tespit edilemez ise buna eradikasyon denir. *Hp* eradike edildikten sonra ilk yılda % 5'ten az rekürrens saptanır. İlk yıl ortaya çıkan rekürrensler mutlak eradike edilememiş, tedavi ile baskılanıp kokoid forma geçmiş olan bakterilerin tekrar aktif forma geçmesi şeklindedir. İlk bir yıldan sonra görülen rekürrensler ise yeni bir *Hp* reenfeksiyona bağlıdır (103).

2.2.6. Diğer Hastalıklar ile İlişkisi

Hp enfeksiyonlarının gastrointestinal sistem dışında birçok hastalık ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar cilt, böbrek, kardiyovasküler sistem, hepatobiliyer sistem ve farklı idiyopatik hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (104).

Çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışmada İmmün Trombositopenik Purpura hastalığına neden olabileceği ve sadece *Hp* eradikasyonu ile trombositopenin düzeldiği gösterilmiştir (105). Başka bir çalışmada tükrük bezi *mucosa associated lymphoid tissue* (MALT) lenfoma tanısı olan bir hastanın bulguları *Hp* eradikasyonu sonrası gerilemiştir ve bu durum gastrointestinal sistem dışı MALT lenfomalar ile *Hp* arasında bir ilişki olabileceğini düşündürtmüştür (104). Henoch-Schönlein Purpurası ve Behçet Hastalığı gibi bazı hastalıklarda *Hp* enfeksiyonunun daha çok görüldüğü ve *Hp* eradiksayonu sonrası hastalıkların klinik özelliklerinde düzelme olduğu ifade edilmiştir (8). İdiopatik kronik ürtikerli hastalarda *Hp* prevalansının daha yüksek olarak tespit edilmiş ve eradikasyondan sonra ürtiker semptomlarında anlamlı bir düzelme gösterilmiştir. *Hp* enfeksiyonun hepatik ensefalopatide rolü olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (104). Ayrıca literatürde *Hp* ilişkili gastrik amiloidoz ve *Hp* ilişkili primer gastrik lenfoma ve gastrik amiloidoz birlikteliği gösterilmiştir (106, 107).

AAA hastalığında *Hp* enfeksiyonu mevcut olan hastalarda atak sıklığının ve şiddetinin arttığı ve *Hp* eradikasyonu sonrası AAA hastalarında atak şiddeti ve sıklığının azaldığı gösterilmiştir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

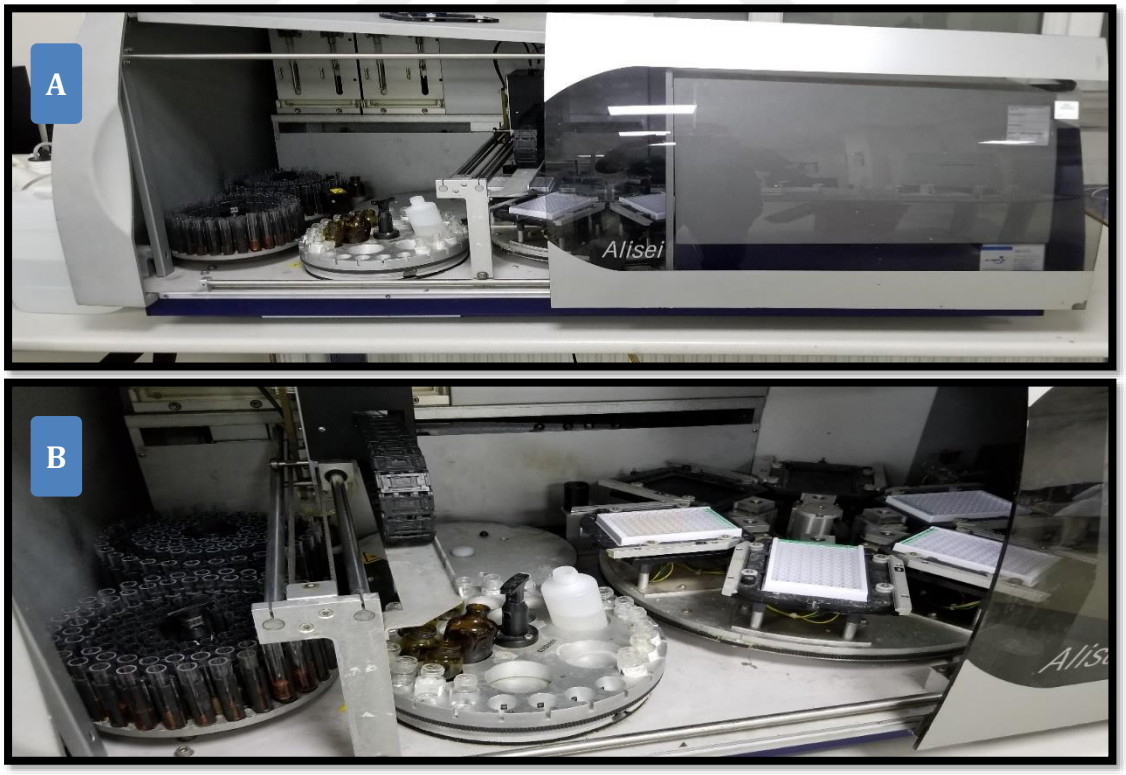
Çalışmamız prospektif, gözlemsel, vaka kontrol çalışması olarak planlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2018-6544 proje kodu ile desteklenmiştir. Çalışmamız; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.11.2017 tarih ve 6 no'lu oturumunun 19 no'lu kararı ile etik kurul onayı almıştır. Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine 2018-2019 arasında başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, Tel-Hashomer kriterlerine göre tanısı doğrulanan, son 2 yıl içerisinde *Hp* eradikasyon tedavisi almamış ve dispeptik şikayetleri olan AAA tanılı 64 hasta alındı.

Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile yaş ortalaması açısından benzer dağılım gösteren ek hastalığı olmayan sadece dispeptik şikâyetler nedeniyle *Hp* eradikasyonu verilmesi planlanan ve araştırmayı kabul eden 31 gönüllü hasta ve yine hasta grubu ile yaş ortalaması açısından benzer dağılım gösteren ek hastalığı olmayan sağlıklı ve araştırmayı kabul eden tarama amacıyla hastane başvurusu olan 33 gönüllü olarak toplam 2 ayrı grupta 64 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Son bir ay içerisinde enflamasyona neden olabilecek enfeksiyon, travma, cerrahi, yaralanma öyküsü ve antibiyotik kullanımı olan; proton pompa inhibitorü, H_2 reseptor blokeri ve/veya bizmut içeren antiasit kullanan ve son 2 yıl içerisinde *Hp* eradikasyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan yapılacak olan tetkikler ve verilecek olan tedaviler için aydınlatılmış onam formu alındı. AAA hastaları ve kontrol grubu prospektif olarak izlendi ve değerlendirildi.

AAA tanılı hasta grubundan ve *Hp* enfeksiyonu pozitif gönüllü kontrol grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan ve *Hp* pozitif olanlardan eradikasyon sonrasında hemogram (beyaz küre, trombosit sayısı ve ortalama trombosit volümü) , albumin, fibrinojen, ferritin, transferin, ESH, CRP, HsCRP, haptoglobulin, kreatinin, BUN, proteinüri tespiti için spot olarak alınmış olan idrar örneğinde total protein/kreatinin, IL-6, IL-8, TNF-α ve SAA bakıldı. *Hp* enfeksiyonu tespiti ve

eradikasyon kontrolü için gaitada *Hp* antijeni testi, ^{13}C üre nefes testi ve histolojik değerlendirme yapıldı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı arşivlerinden; alınan örneklerden elde edilen DNA materyalinde MEFV genine spesifik primerler aracılığıyla multipleks PCR analizi yöntemi ile PCR ürünü Pyro sekans cihazında 22 mutasyon için (Ekzon 2 üzerinde; E148Q, Ekzon 3 üzerinde; P369S, Ekzon 5 üzerinde; F479L, H478Y Ekzon 10 üzerinde; M694V, M694L, M694I, S675N, G678E, T681I, I692del, K695R, M680L, M680I G>A, M680I G>C, K695M, R717S, V726A, A744S, R761H, I720M, V722M) değerlendirilmiş sonuçlar alındı.

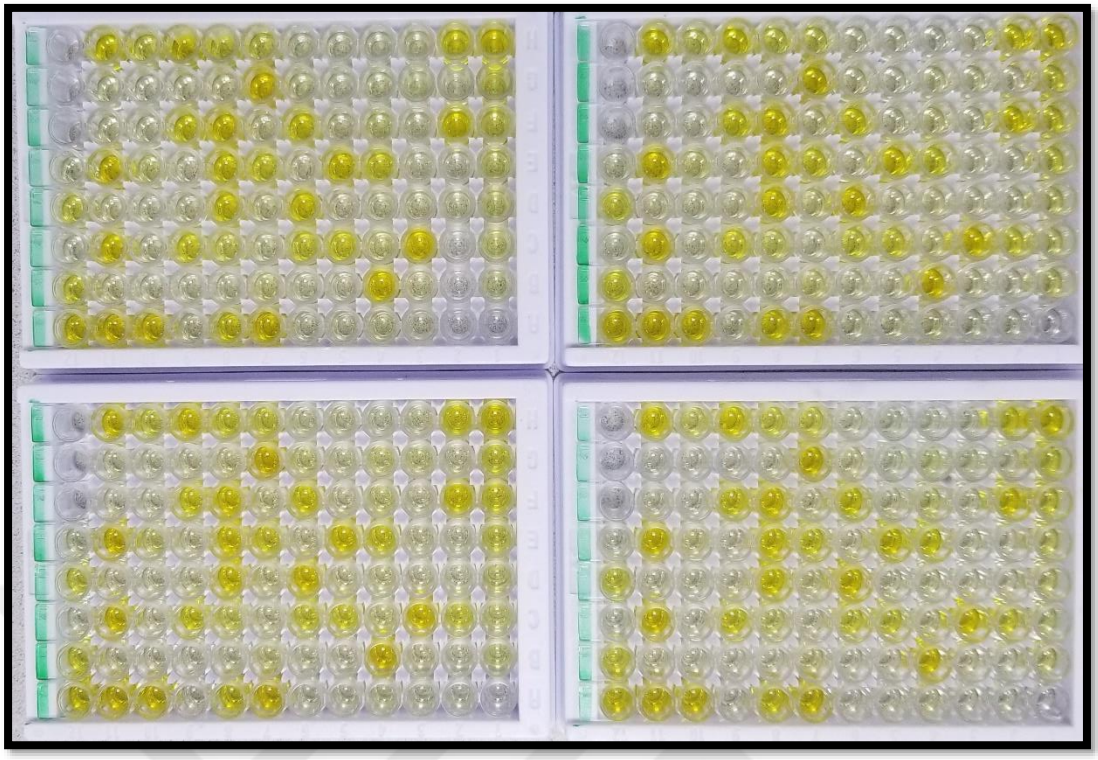
IL-6, IL-8, TNF-α ve SAA tetkikleri Radium marka (Alisei, İtalya) (Şekil 3) cihazda tam otomatik mikroeliza yöntemi ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Koordinasyon Merkezi tarafından desteklenen projemiz kapsamında alınan Finetest marka Human ELISA kitleri (Şekil 4) ile tarafımızca çalışıldı.



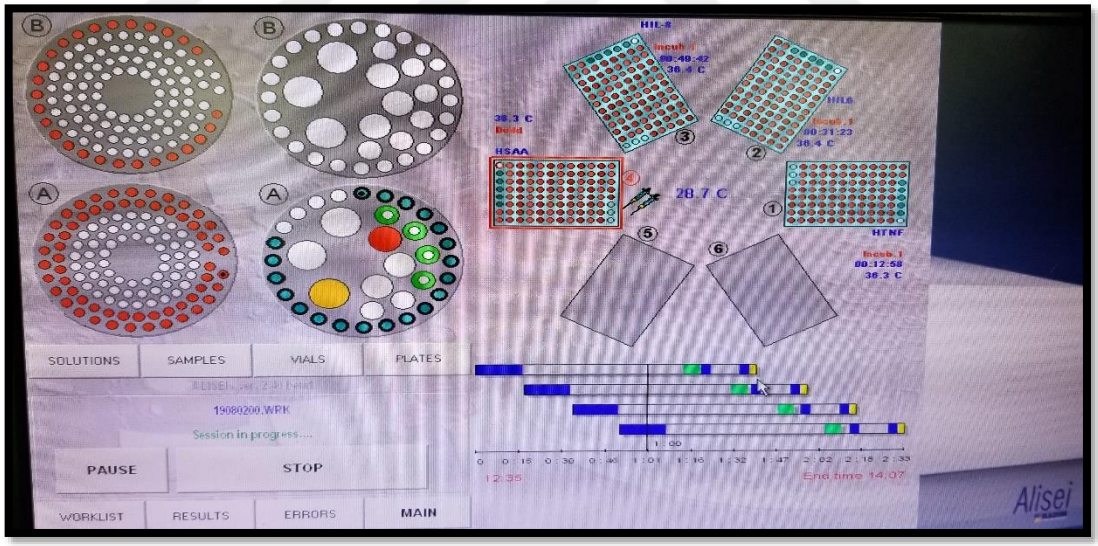
A- Radium marka (Alisei, İtalya) Tam Otomatik Mikroeliza Cihazı Görünümü

B- Radium marka (Alisei, İtalya) Tam Otomatik Mikroeliza Cihazı İçerisinde Programlamaya Uygun Olarak Yerleştirilmiş Kitler, Hasta Serumları ve Solusyonlar

Şekil 3. Radium marka (Alisei, İtalya) Tam Otomatik Mikroeliza Cihazı



Şekil 4. Finetest Marka Human ELISA Kitleri (Test Çalışıldıktan sonra)



Şekil 5. Radium marka (Alisei, İtalya) Tam Otomatik Mikroeliza Cihazı ile IL-6, IL-8, TNF-α ve SAA Testleri Çalışma Programlaması

Çalışmada tam kan sayımı (beyaz küre, trombosit sayısı ve ortalama trombosit volümü); Sysmex XN 7000 (Sysmex, Kobe, Japan) cihazında Empedans flow cell yöntemi ile, ESH; Alıfax (Alifax SPA, Padova, Italy) cihazında fotometrik yöntem ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Beckman

Coulter AU 5800 (Bayer Healthcare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, New York) cihazı ile; immünoturbidinamik yöntemi ile Transferrin, kinetik ultraviyole yöntemi ile BUN, fotometrik renk yöntemi ile spot idrarda total protein, Jaffe reaksiyonu yöntemi ile spot idrarda kreatinin, Bromcresol green BCG yöntemi ile albümin, Jaffe reaksiyonu yöntemi ile kreatinin, kemilüminesans yöntem ile ferritin ve immünotrip yöntemi ile haptoglobulin değerleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Fibrinojen kloting yöntem ile STA Compact Albio (Diagnostica Stago, Albio, France) cihazında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüm yapıldı. CRP ve HsCRP nefelometrik methot kullanılarak Siemens BN (BN II System, Germany) cihazında, Siemens BN Cardio Phase CRP kiti kullanılarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ölçüm yapıldı. Gaitada Hp antijen testi için Acro Rapid Test (Acro Bıotech®, Inc., U.S.A.) antijen kitleri kullanıldı.

^{13}C üre nefes testi için hastalar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. En az sekiz saatlik açlık sonrası karbondioksit ve amonyağa bölünen 75 mg ^{13}C işaretli üre içeren kapsül 200 ml‟lik asitli içecek (portakal suyu, greyfurt suyu, elma suyu vb) ile içirilerek yapıldı. Hasta kapsülü içmeden önce birinci Helibacter Test INFAI markalı nefes çantasına bir ağızlık ile hastanın bazal nefes örneği doldurudu. Hasta kapsülü içtikten 30 dakika sonra, ikinci Helibacter Test INFAI markalı nefes çantasına 30’ değeri için örnek alındı. HeliFan Plus® (Fischer Analysen Instrumente GmbH, Leipzig, Germany) markalı cihazda bazal (0.dakika) ve 30. dakikada okunan değerlerin farkı alındı ve *Delta Over Baseline* değeri belirlendi. *Delta Over Baseline* değeri binde 4 ve üstü değer pozitif olarak kabul edildi.

Patolojik değerlendirme için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde hastalara farengeal lokal anestezi ile sedasyonlu veya anestezi (propofol i.v) altında tecrübeli gastroenterologlar tarafından ve Fujinon (4400 system) ve Olympus (Evis Exera III CLV-190) video endoskoplar kullanılarak gastroskopi yapıldı. Antrum ve korpustan biyopsi alındı. Biyopsi materyalleri %10’luk formalin içine konularak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarına gönderildi. Biyopsi materyalleri tecrübeli patologlar

tarafından güncellenmiş Sydney klasifikasyonuna göre Hp, inflamasyon aktivitesi, atrofi ve intestinal metaplazi açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Endoskopik biyopsi sonucunda Hp pozitifliği saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan klinik değerlendirme yapmak amacıyla hastalar AAA aile hikayesi (1.derece akrabaları: anne, baba ve çocuklar; 2.derece akrabaları: torunlar, dede, nine ve kardeşler ve 3. derece akrabaları: dayı, amca, hala, teyze ve yeğen) atak geçirme sıklığı ve şiddeti, ataklar esnasında ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, karın ağrısı, ciltte döküntü, beden kitle indeksi, tanı yaşı, ek hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar, diyalize girip girmediği, giriyor ise süresi, sigara kulanım öyküsü, kolşisin tedavisinin düzenli kullanıp kullanılmadığı ve dozunu içeren bilgiler Tedavi Öncesi Klinik Değerlendirme Anketi (Ek-1) ile değerlendirildi. AAA hastalarında *Hp* eradikasyon tedavisi sonrası atak geçirme süresi, sıklığı ve şiddeti, ataklar esnasında ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, karın ağrısı ve ciltte döküntü olup olmadığı Tedavi Sonrası Klinik Değerlendirme Anketi (Ek-2) ile değerlendirildi.

AAA tanılı hastaların atak sayılarını karşılaştırmak amacıyla; Tedavi Öncesi Klinik Değerlendirme Anketi ile hastadan öğrenilen atak geçirme sayısı, atak periyoduna oranlandı. *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atak sayısı yine aynı şekilde eradikasyon sonrası hastanın takip süresince geçirdiği atak sayısı, eradikasyon sonrası hastanın takip süresine oranlandı. İstatistik değerlendirmeler bu oranlar ile yapıldı. Atakların sürelerini belirlemek için 12 saatlik periyotlar şeklinde ortalama atak saati alındı ve atak şiddet skorunu belirlemek için en düşük bir ve en yüksek on puan olacak şekilde skorlama yapıldı. Anketler ile değerlendirilen klinik özellikler (ataklar esnasında; ateş, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, karın ağrısı ve döküntü) yine süreleri 12 saatlik periyotlar şeklinde değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Grupların genel özellikleri ve demografik özellikleri Frequency (Tanımlayıcı analiz: tek değişkene ilişkin sıklık analizi) analiziyle belirlendi. İkili karşılaştırmalarda; tek örneklem ortalama değerlendirilmesi için One-Sample t-Testi,

iki bağımsız grubun ortalama karşılaştırılmaları için Independent Sample t-Testi, tek değişkenin 2 farklı durum için karşılaştırılmasında Paired Sample t-Testi ve iki ya da ikiden fazla değişkenin belirli faktör çatısı altında ortalamalarının karşılaştırılmasında One Way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Post-Hoc Duncan analizi kullanıldı. Kategorik değişenler arasındaki ilişki tespitinde Ki-kare Testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Histogram grafiği ile incelendi. Çalışmanın tamamında $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

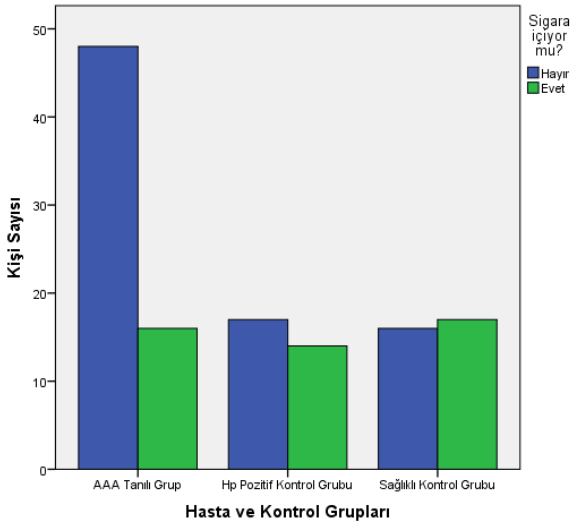
Çalışmaya 64 AAA tanılı hasta ve kontrol grubu olarak 31 *Hp* tanılı ve 33 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 128 vaka alındı. Çalışmaya katılan AAA hastalarının 21'i (% 32,8) erkek ve 43ü (% 67,2) kadın hasta idi. AAA hastalarının yaş ortalaması 33,00 ± 13,74 (19-69) yıl olarak saptandı. Çalışmaya katılan erkek AAA hastalarının yaş ortalaması 34,81 ± 13,24 (19-69), kadın AAA hastalarının yaş ortalaması 32,12 ± 14,05 (19-68) olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Demografik Özellikleri, AAA Hastalarının Tanı Yaşları ve Hastalık Süreleri, Hp Pozitif ve Hp Negatif AAA Hastalarının Vücut Kitle İndeksi Değerleri

			AAA Hastaları	Hp (+) Kontrol Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	*p*
Cinsiyet	Kadın	*n (%)*	43 (67,2)	16 (51,6)	12 (36,4)	***0,013****
	Erkek	*n (%)*	21 (32,8)	15 (48,4)	21 (63,6)	
			Ortalama ± SS (Minimum-Maksimum)			
Yaş	Hp (+)	*Yıl*	35,68 ± 13,92			0,171
	Hp (-)	*Yıl*	30,92 ± 13,43			
	Kadın	*Yıl*	32,12 ± 14,05			0,466
	Erkek	*Yıl*	34,81 ± 13,24			
	Toplam	*Yıl*	33,00 ± 13,74 (19-69)	34,26 ± 12,48 (19-63)	31,70 ± 12,21 (19-64)	0,736
VKİ	Hp (+)	kg/m^2	24,92 ± 4,69			***0,011****
	Hp (-)	kg/m^2	22,30 ± 3,30			
	Toplam	kg/m^2	23,09 ± 4,15	25,65 ± 4,85	24,26 ± 2,98	***0,500****
Tanı Yaşı	Kadın	*Yıl*	20,33 ± 12,54			0,257
	Erkek	*Yıl*	23,95 ± 10,43			
	Hp (+)	*Yıl*	23,64 ± 12,52			0,211
	Hp (-)	*Yıl*	19,86 ± 11,35			
	Toplam	*Yıl*	21,52 ± 11,93			
			(1-55) (Medyan:19,5)			
Hastalık Yılı	Kadın	*Yıl*	11,79 ± 8,43			0,653
	Erkek	*Yıl*	10,86 ± 6,13			
	Hp (+)	*Yıl*	12,04 ± 9,12			0,618
	Hp (-)	*Yıl*	11,06 ± 6,53			
	Toplam	*Yıl*	11,48 ± 7,72			
			(1-39) (Medyan:11)			
Sigara İçiyor	Hp (+)	% (n)	% 28,6 (8)			0,576
	Hp (-)	% (n)	22,2 (8)			
	Toplam	% (n)	25,8 (17)	45,2 (14)	51,5 (17)	***0,020****

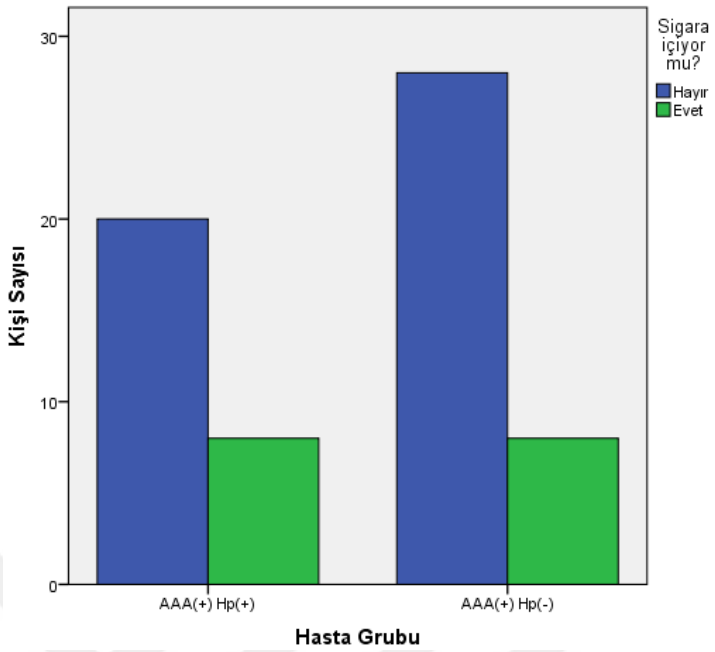
Çalışmaya katılan AAA tanılı hasta ve kontrol grubu olarak alınan *Hp* tanılı ve sağlıklı gruba ait yaş, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve cinsiyete göre dağılımı, ortalama tanı konulan yaşları, ortalama hastalık yılı, cinsiyetlere ve *Hp* ile enfekte olmalarına göre dağılımları ve özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

AAA tanılı hasta grubu, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş yönüyle istatistiksel fark saptanmazken (p=0,736), cinsiyet oranları açısından gruplar farklı bulundu (p=0,013). AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında da yaş ortalaması açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,171). VKİ oranları açısından gruplar arası istatistiksel fark saptandı (p=0,050). AAA tanılı hastaların VKİ değerlendirildiğinde; *Hp* pozitif grubun VKİ *Hp* negatif gruba göre daha yüksekti (p=0,011). *Hp* pozitif AAA hastaları ve *Hp* negatif AAA hastaları arasında tanı konulan yaş (p=0,211) ve ortalama hastalık yılı (p=0,618) arasında istatistiksel fark saptanmadı. AAA tanılı kadın hastaların ve AAA tanılı erkek hastaların arasında ortalama tanı konulan yaş (p=0,257) ve ortalama hastalık yılı (p=0,653) arasında istatistiksel fark saptanmadı. İstatistiksel olarak AAA tanılı hasta grubunun diğer gruplardan daha düşük oranda sigara kullandığı saptandı (p=0,020) (Şekil 6) İstatistiksel olarak AAA tanılı *Hp* pozitif hastalar ile AAA tanılı *Hp* negatif hastalar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,561) (Şekil 7) (Tablo 6).



Şekil 6. Grupların Sigara İçme Sayıları

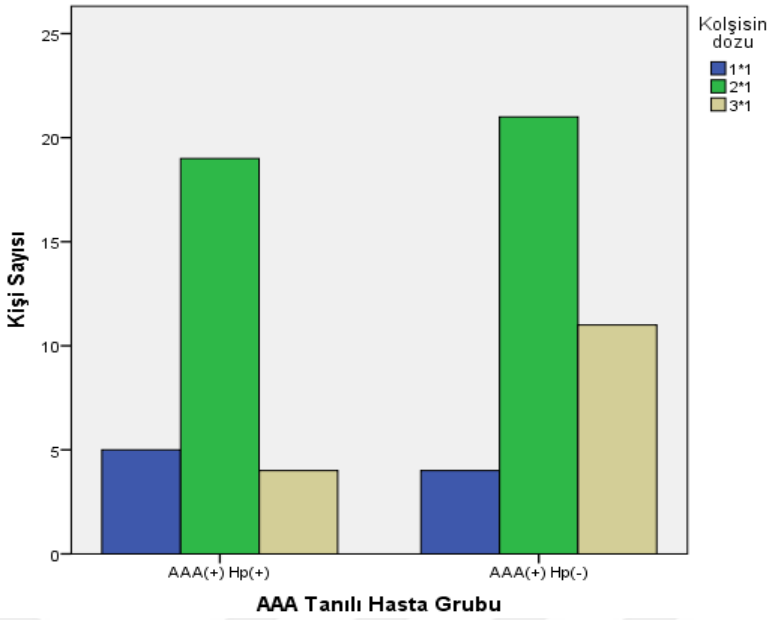
* İstatistiksel olarak AAA Tanılı Hasta Grubunda diğer gruplardan daha düşük oranda sigara kullandığı saptandı (p=0,020).



Şekil 7. AAA Tanılı Hastaların Sigara İçme Sayıları

* İstatistiksel olarak AAA tanılı *Hp* pozitif hastalar ile AAA tanılı *Hp* negatif hastalar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,561)

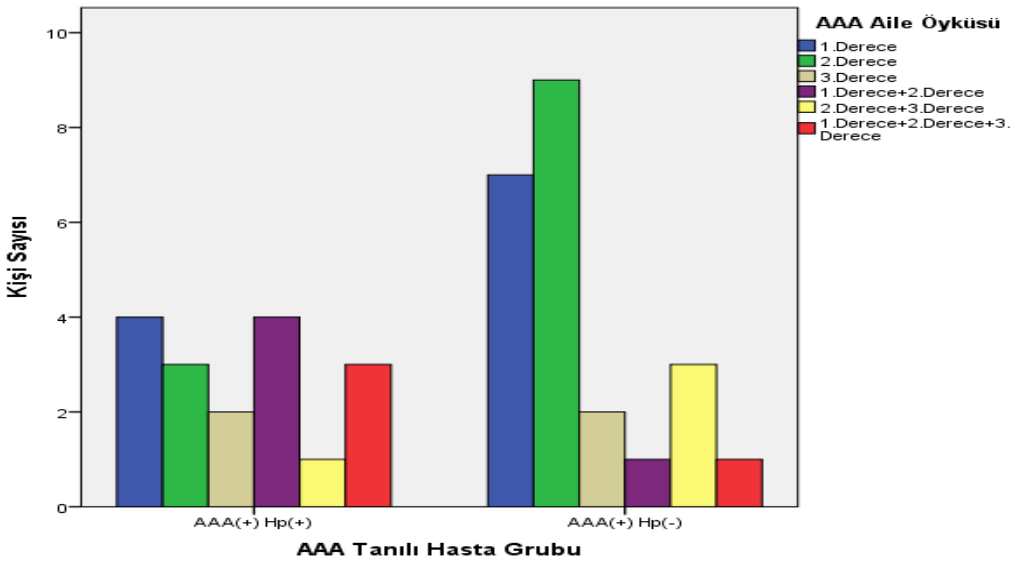
AAA tanılı hastaların tamamı 0,5 mg'lık kolşisin tabletlerinden kullanmaktaydı. AAA tanılı hastaların 9'unun (% 14,1) günde 1 defa, 40'ının (% 62,5) günde 2 defa ve 15'inin (%23,4) günde 3 defa kolşisin kullandığı tespit edildi. AAA tanılı hastaların 4'ünün (% 6,2) kolşisin tedavisini düzenli kullanmadığı saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hastaların 5'inin (% 17,9) günde 1 defa, 19'unun (% 67,9) günde 2 defa ve 4'ünün (%14,3) günde 3 defa kolşisin kullandığı tespit edildi. AAA tanılı *Hp* negatif hastaların 4'ünün (% 11,1) günde 1 defa, 21'inin (% 58,3) günde 2 defa ve 11'inin (%30,6) günde 3 defa kolşisin kullandığı tespit edildi. AAA tanılı *Hp* pozitif hastaların 2'sinin (% 7,1) ve AAA tanılı *Hp* negatif hastaların 2'sinin (% 5,6) kolşisin tedavisini düzenli kullanmadığı saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grupları arasında kolşisin kullanım doz dağılımı açısından (p=0,284) ve düzenli kolşisin kullanımı açısından (p=0,795) anlamlı farklılık saptanmadı. (Şekil 8)



Şekil 8. AAA Tanılı Hastaların Kullandıkları Kolşisin Dozları

* İstatistiksel olarak AAA tanılı *Hp* pozitif hastalar ile AAA tanılı *Hp* negatif hastalar arasında kullanılan kolşisin dozu açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,795)

AAA tanılı hastaların 40'ında (% 60,60) (17'si (% 45,5) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 23'ü (% 57,5) AAA tanılı *Hp* negatif hasta) AAA aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 11'inde (% 27,5) (4'ü (% 36,4) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 7'si (% 63,6) AAA tanılı *Hp* negatif hasta) 1. derece akrabalarında AAA aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 12'sinde (% 30,0) (3'ü (% 25,0) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 9'u (% 75,0) AAA tanılı *Hp* negatif hasta) 2. derece akrabalarında AAA aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde (% 10,0) (2'si (%50) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 2'si (%50) AAA tanılı *Hp* negatif hasta) 3. derece akrabalarında AAA aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 5'inde (%12,5) (4'ü (% 80) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 1'i (% 20) AAA tanılı *Hp* negatif hasta) hem 1. derece akrabalarında hem de 2. derece akrabalarında AAA aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde (% 10) (1'i (% 25) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 3'ü (% 75) AAA tanılı *Hp* negatif hasta) hem 2. derece akrabalarında hem de 3. derece akrabalarında AAA aile öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde (% 10) (3'ü (% 75) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 1'i (% 25) AAA tanılı *Hp* negatif hasta) hem 1. derece akrabalarında, hem 2. derece akrabalarında hem de 3. derece akrabalarında AAA aile öyküsü mevcuttu. AAA tanılı *Hp* pozitif hastalar ile AAA tanılı *Hp* negatif hastalar arasında AAA aile öyküsü açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,230) (Şekil 9) (Tablo 15).



Şekil 9. AAA Tanılı Hastaların AAA Aile Öyküsü

* İstatistiksel olarak AAA tanılı *Hp* pozitif hastalar ile AAA tanılı *Hp* negatif hastalar arasında AAA aile öyküsü açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,230)

AAA tanılı hastaların *Hp* pozitif ve *Hp* negatif olan her iki grubunda da renal replasman tedavisi alan yoktu.

Hastaların MEFV gen mutasyon sonuçlarına Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı arşivlerinden ulaştık. AAA tanılı 64 hastanın 62'sinin (% 96,87) MEFV gen mutasyon sonucu mevcuttu. Bu MEFV gen mutasyonlarının 28'i (% 45,2) AAA tanılı *Hp* pozitif grupta ve 34'ü (% 54,8) AAA tanılı *Hp* negatif grupta idi. Bu hastalardan 29'unda (% 45,31) tek gen mutasyonu saptanırken diğer 33'inde (% 54,69) birleşik heterozigot gen mutasyonu saptandı. Saptanan gen mutasyonları Tablo 14'de gösterildi.

MEFV gen mutasyonları ile TNF-α, IL-6, IL-8, SAA, CRP ve ESH arası ilişki incelendi. Bu ilişki incelenirken AAA tanılı hasta grubunda toplamda 3'ten daha az olan MEFV gen mutasyonları değerlendirmeye alınmadı. TNF-α karşılaştırılması Tablo 7, IL-6 karşılaştırılması Tablo 8, IL-8 karşılaştırılması Tablo 9, SAA karşılaştırılması Tablo 10, CRP karşılaştırılması Tablo 11, HsCRP karşılaştırılması Tablo 12 ve ESH karşılaştırılması Tablo 13'de anlatıldı.

Tablo 7. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre TNF-α Değeri Karşılaştırılması

MEFV Mutasyonu	Hasta Sayısı	TNF-α (ng/L) Ortalama ± Standart Hata	
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	8	30,80 ± 0,54 [a]	1
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	10	48,12 ± 14,20 [a]	2
M694V Heterozigot	9	122,05 ± 54,76 [ab]	3
M694V Homozigot	8	153,45 ± 71,55 [ab]	4
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	160,67 ± 78,74 [ab]	5
M680I Heterozigot	3	330,00 ± 150,00 [bc]	6
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	3	330,00 ± 150,00 [bc]	7
E148Q Heterozigot	3	449,13 ± 30,87 [c]	8
Toplam Ortalama	48	146,32 ± 26,28	
Anova Sonuçları		F:4,509 ***p=0,001****	

* a,b,c: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1,2,3,4 ve 5 mutasyonları birbirleri ile benzer, b harfi bulunan 3,4,5,6 ve 7 mutasyonları birbirleri ile benzer ve c harfi bulunan 6,7 ve 8 mutasyonları birbirleri ile benzerdir.

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonunda ortalama TNF-α değeri 30,80 ± 0,54 ng/L değeriyle en düşük olarak ve E148Q heterozigot mutasyonunda 449,13 ± 30,87 ng/L değeriyle en yüksek olarak saptandı (Tablo 7).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M694V heterozigot, M694V homozigot ve M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama TNF-α değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,239). M694V heterozigot, M694V homozigot, M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik, M680I heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama TNF-α değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,060). M680I heterozigot, M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarının ortalama TNF-α değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,252) (Tablo 7).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik ve M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonları ortalama TNF-α değeri açısından M680I heterozigot, M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarından istatistiksel olarak daha düşük ve E148Q heterozigot mutasyonu ortalama TNF-α değeri, M680I heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyon grupları hariç diğer tüm mutasyonlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,001) (Tablo 7).

Tablo 8. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre IL-6 Değeri Karşılaştırılması

MEFV Mutasyonu	Hasta Sayısı	IL-6 (ng/L) Ortalama ± Standart Hata	
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	8	20,52 ± 0,52 [a]	1
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	10	36,20 ± 11,60 [a]	2
M694V Heterozigot	9	92,08 ± 43,13 [ab]	3
M694V Homozigot	8	111,98 ± 133,49 [ab]	4
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	112,67 ± 63,41 [ab]	5
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	3	220,97 ± 99,02 [bc]	6
M680I Heterozigot	3	220,00 ± 100,00 [bc]	7
E148Q Heterozigot	3	277,89 ± 42,10 [c]	8
Toplam Ortalama	48	101,21 ± 17,91	
Anova Sonuçları		F:3,510 ***p=0,005****	

* a,b,c: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1,2,3,4 ve 5 mutasyonları birbirleri ile benzer, b harfi bulunan 3,4,5,6 ve 7 mutasyonları birbirleri ile benzer ve c harfi bulunan 6,7 ve 8 mutasyonları birbirleri ile benzerdir.

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonunda ortalama IL-6 değeri 20,52 ± 0,52 ng/L değeriyle en düşük olarak ve E148Q heterozigot mutasyonunda 277,89 ± 42,10 ng/L değeriyle en yüksek olarak saptandı (Tablo 8).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M694V heterozigot, M694V homozigot ve M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama IL-6 değerleri

istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,244). M694V heterozigot, M694V homozigot, M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik, M680I heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama IL-6 değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,104). M680I heterozigot, M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarının ortalama IL-6 değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,437) (Tablo 8).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik ve M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonları ortalama IL-6 değeri açısından M680I heterozigot, M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarından istatistiksel olarak daha düşük ve E148Q heterozigot mutasyonu ortalama IL-6 değeri, M680I heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyon grupları hariç diğer tüm mutasyonlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,005) (Tablo 8).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonunda ortalama IL-8 değeri 10,88 ± 0,64 ng/L değeriyle en düşük olarak ve E148Q heterozigot mutasyonunda 156,04 ± 3,95 ng/L değeriyle en yüksek olarak saptandı (Tablo 9).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M694V heterozigot, M694V homozigot ve M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama IL-8 değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,204). M694V heterozigot, M694V homozigot, M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik, M680I heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama IL-8 değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,098). M680I heterozigot, M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarının ortalama IL-8 değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,220) (Tablo 9).

Tablo 9. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre IL-8 Değeri Karşılaştırılması

MEFV Mutasyonu	Hasta Sayısı	IL-8 (ng/L) Ortalama ± Standart Hata	
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	8	10,88 ± 0,64 [a]	1
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	10	18,75 ± 5,83 [a]	2
M694V Heterozigot	9	46,09 ± 21,56 [ab]	3
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	54,60 ± 35,72 [ab]	4
M694V Homozigot	8	61,37 ± 24,05 [ab]	5
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	3	110,00 ± 50,00 [bc]	6
M680I Heterozigot	3	111,95 ± 48,04 [bc]	7
E148Q Heterozigot	3	156,04 ± 3,95 [c]	8
Toplam Ortalama	48	52,76 ± 9,22	
Anova Sonuçları		F:3,984 ***p=0,002****	

* a,b,c: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.

* a harfi bulunan 1,2,3,4 ve 5 mutasyonları birbirleri ile benzer, b harfi bulunan 3,4,5,6 ve 7 mutasyonları birbirleri ile benzer ve c harfi bulunan 6,7 ve 8 mutasyonları birbirleri ile benzerdir.

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik ve M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonları ortalama IL-8 değeri açısından M680I heterozigot, M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarından istatistiksel olarak daha düşük ve E148Q heterozigot mutasyonu ortalama IL-8 değeri, M680I heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyon grupları hariç diğer tüm mutasyonlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,002) (Tablo 9).

Tablo 10. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre SAA Değeri Karşılaştırılması

MEFV Mutasyonu	Hasta Sayısı	SAA (µg/ml) Ortalama ± Standart Hata	
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	8	1,25 ± 0,00 [a]	1
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	10	1,53 ± 0,19 [a]	2
M694V Heterozigot	9	4,06 ± 2,06 [ab]	3
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	4,19 ± 1,70 [ab]	4
M694V Homozigot	8	5,18 ± 2,58 [ab]	5
E148Q Heterozigot	3	8,65 ± 5,73 [abc]	6
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	3	10,39 ± 5,41 [bc]	7
M680I Heterozigot	3	13,75 ± 6,25 [c]	8
Toplam Ortalama	48	4,55 ± 0,92	
Anova Sonuçları		F:2,546 ***p=0,029****	

* a,b,c: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1,2,3,4,5 ve 6 mutasyonları birbirleri ile benzer, b harfi bulunan 3,4,5,6 ve 7 mutasyonları birbirleri ile benzer ve c harfi bulunan 6,7 ve 8 mutasyonları birbirleri ile benzerdir.

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonunda ortalama SAA değeri 1,25 ± 0,00 µg/ml değeriyle en düşük olarak ve M680I heterozigot mutasyonunda 13,75 ± 6,25 µg/ml değeriyle en yüksek olarak saptandı (Tablo 10).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik, M694V heterozigot, M694V homozigot, M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarının ortalama SAA değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,091). M694V heterozigot, M694V homozigot, M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik, E148Q heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama SAA değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,141). M680I heterozigot, M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik ve E148Q heterozigot mutasyonlarının ortalama SAA değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,209) (Tablo 10).

M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik ve M680I heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonları ortalama SAA değeri açısından M680I heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyonlarından istatistiksel olarak daha düşük ve M680I heterozigot mutasyonu ortalama SAA değeri açısından E148Q heterozigot ve M694V heterozigot + R761H heterozigot birleşik mutasyon grupları hariç diğer tüm mutasyonlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,029) (Tablo 10).

Tablo 11. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre CRP Değeri Karşılaştırılması

MEFV Mutasyonu	Hasta Sayısı	CRP (mg/L) Ortalama ± Standart Hata
E148Q Heterozigot	3	3,23 ± 0,00 [a]
M680I Heterozigot	3	3,46 ± 0,23 [a]
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	3,73 ± 0,35 [a]
M694V Heterozigot	10	4,28 ± 1,05 [a]
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	3	4,37 ± 1,14 [a]
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	10	4,45 ± 042 [a]
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	9	4,58 ± 0,96 [a]
M694V Homozigot	9	9,43 ± 2,49 [a]
Toplam Ortalama	51	5,13 ± 4,12
Anova Sonuçları		F:2,009 p=0,076

* a: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05).
* Tüm mutasyonların CRP değeri ortalamaları benzerdir (p=0,076).

E148Q heterozigot mutasyonunda ortalama CRP değeri 3,23 ± 0,00 mg/L değeriyle en düşük olarak ve M694V homozigot mutasyonunda 9,43 ± 2,49 mg/L değeriyle en yüksek olarak saptandı (Tablo 11).

M694V homozigot mutasyonu olanlarda ortalama CRP değeri diğer tüm mutasyonlara sahip gruplardan yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak tüm gruplar benzer saptandı (p=0,076) (Tablo 11).

Tablo 12. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre HsCRP Değeri Karşılaştırılması

MEFV Mutasyonu	Hasta Sayısı	HsCRP (mg/dl) Ortalama ± Standart Hata	
E148Q Heterozigot	3	0,06 ± 0,02 [a]	1
M680I Heterozigot	3	0,13 ± 0,07 [a]	2
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	0,17 ± 0,09 [a]	3
M694V Heterozigot	9	0,20 ± 0,12 [a]	4
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	3	0,23 ± 0,15 [ab]	5
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	10	0,29 ± 0,06 [ab]	6
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	8	0,24 ± 0,10 [ab]	7
M694V Homozigot	8	0,77 ± 0,23 [b]	8
Toplam Ortalama	48	5,13 ± 4,12	
Anova Sonuçları		F:2,250 ***p=0,050****	

* a,b: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1,2,3,4,5,6 ve 7 mutasyonları birbirleri ile benzer ve b harfi bulunan 5,6,7 ve 8 mutasyonları birbirleri ile benzerdir.

E148Q heterozigot mutasyonunda ortalama HsCRP değeri 0,06 ± 0,02 mg/dl değeriyle en düşük olarak ve M694V homozigot mutasyonunda 0,77 ± 0,23 mg/dl değeriyle en yüksek olarak saptandı (Tablo 12).

M694V homozigot mutasyonu olanlarda ortalama HsCRP değeri; M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik, M680I heterozigot, M694V heterozigot ve E148Q heterozigot mutasyonları olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,002) (Tablo 12).

Tablo 13. AAA Tanılı Grubun MEFV Gen Mutasyon Dağılımına Göre ESH Değeri Karşılaştırılması

MEFV Mutasyonu	Hasta Sayısı	ESH (mm/saat) Ortalama ± Standart Hata
M680I Heterozigot	3	3,67 ± 2,18 [a]
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	9	7,56 ± 2,22 [a]
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	3	7,67 ± 4,17 [a]
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	10	9,50 ± 2,37 [a]
M694V Heterozigot	10	11,30 ± 3,48 [a]
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	4	11,75 ± 3,35 [a]
M694V Homozigot	9	18,22 ± 3,31 [a]
E148Q Heterozigot	3	24,00 ± 17,08 [a]
Toplam Ortalama	51	11,63 ± 1,54
Anova Sonuçları		F:1,654 p=0,146

* a: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05).
* Tüm mutasyonların ESH değeri ortalamaları benzerdir (p=0,146).

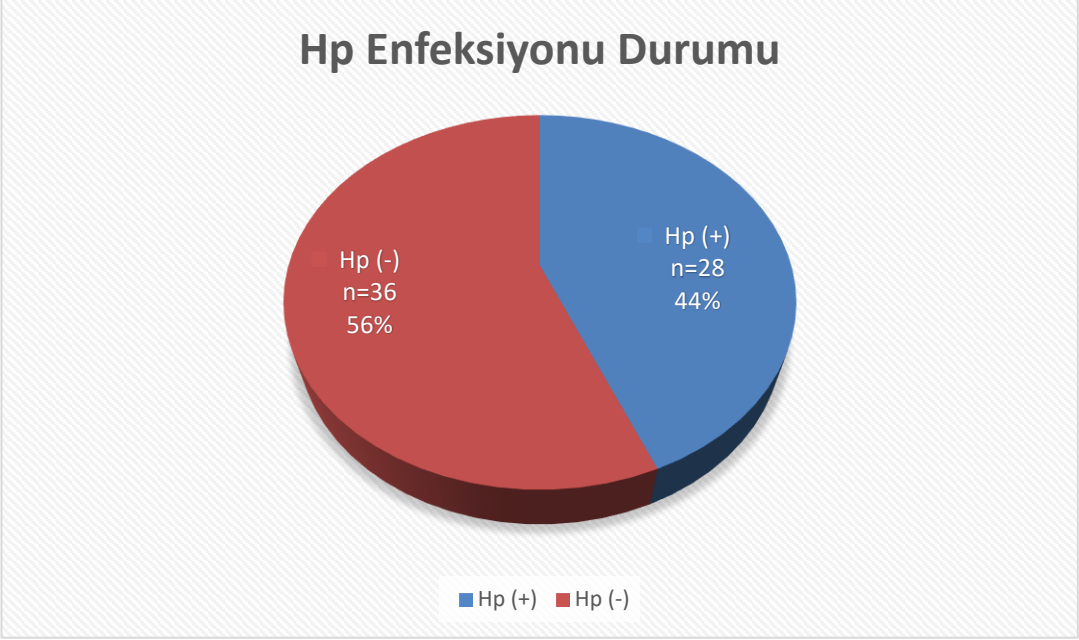
M680I heterozigot mutasyonunda ortalama ESH değeri 3,67 ± 2,18 mm/saat değeriyle en düşük olarak ve E148Q heterozigot mutasyonunda 24,00 ± 17,08 mm/saat değeriyle en yüksek olarak saptandı. Ortalama ESH değerleri istatistiksel olarak tüm mutasyonlarda benzer bulundu (p=0,146) (Tablo 13).

M694V gen mutasyon alleli % 61,29 ile en fazla tespit edilen MEFV gen mutasyon alleli oldu. AAA tanılı *Hp* pozitif grup ile AAA tanılı *Hp* negatif grup arasında MEFV gen mutasyonu dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,216).

Tablo 14. AAA Hastalarının Hp Pozitif, Hp Negatif ve Tamamında MEFV Gen Mutasyon Dağılımları

MEFV Gen Mutasyonu		AAA(+) Hp(+)	AAA(+) Hp(-)	Toplam
M694V Heterozigot	*n*	6	4	10
	%	21,4	11,8	16,1
M694V Homozigot	*n*	1	8	9
	%	3,6	23,5	14,5
M694V Heterozigot + V726A Heterozigot	*n*	2	7	9
	%	7,1	20,6	14,5
M680I Heterozigot	*n*	2	1	3
	%	7,1	2,9	4,8
M680I Heterozigot + R761H Heterozigot	*n*	0	1	1
	%	0,0	2,9	1,6
M680I Heterozigot + V726A Heterozigot	*n*	5	5	10
	%	17,9	14,7	16,1
:P369S Heterozigot + M694V Heterozigot	*n*	1	0	1
	%	3,6	0,0	1,6
V726A Heterozigot	*n*	2	0	2
	%	7,1	0,0	3,2
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	*n*	1	3	4
	%	3,6	8,8	6,5
M694V Heterozigot + M680I Heterozigot	*n*	1	0	1
	%	3,6	0,0	1,6
F479L Heterozigot	*n*	1	0	1
	%	3,6	0,0	1,6
M694V Heterozigot + R761H Heterozigot	*n*	2	1	3
	%	7,1	2,9	4,8
E148Q Heterozigot	*n*	1	2	3
	%	3,6	5,9	4,8
M680I Heterozigot + A744S Heterozigot	*n*	1	0	1
	%	3,6	0,0	1,6
V726A Homozigot	*n*	1	0	1
	%	3,6	0,0	1,6
M694V Heterozigot + E148Q Heterozigot	*n*	0	1	1
	%	0,0	2,9	1,6
M680I Heterozigot +E148Q Heterozigot	*n*	1	0	1
	%	3,6	0,0	1,6
V726A Heterozigot + R761H Heterozigot	*n*	0	1	1
	%	0,0	2,9	1,6
Total	*n*	28	34	62
	%	45,1	54,9	100,0

Çalışmaya alınan AAA tanılı 64 hastanın 28'inde (% 43,75) *Hp* enfeksiyonu tespit edildi (Şekil 9). Bir hasta eradikasyon tedavisi almak istemediği için çalışmadan çıkarıldı. Üç hasta 1. ve 2. seri eradikasyon tedavilerine rağmen eradike edilemedi. Bu hastalardan 20'si 1. seride ve 4'ü 2. seride olmak üzere toplam 24'inde *Hp* eradike edildi. Toplam eradikasyon oranı % 85,7 olarak tespit edildi. Birinci seride eradikasyon oranı ise % 83,3 olarak tespit edildi. Eradike edilen hastaların 20'sinde (% 83,3) Dörtlü Bizmut protokolü ve 4'inde (% 16,7) Üçlü Levofloksasin protokolü ile *Hp* eradikasyonu yapıldığı tespit edildi. AAA tanılı hasta grubunda ilk karşılaşmada *Hp* enfeksiyonu varlığı değerlendirilmesi, 56'sı (% 87,5) üre nefes testi ve 8'i (% 12,5) gaitada antijen araması yöntemi ile tetkik edildi. *Hp* pozitif kontrol grubunun toplam eradikasyon oranı % 80 olarak tespit edildi. Kontrol gruplarının ise ilk karşılaşmada *Hp* enfeksiyonu varlığı değerlendirilmesi 14'ü (% 21,87) üre nefes testi, 39'i (% 60,93) gaitada antijen araması ve 11'i (% 17,2) biyopsi ile histolojik olarak tespit edildi. AAA tanılı *Hp* pozitif grup ile *Hp* pozitif kontrol grubunun eradikasyon oranları karşılaştırıldı. Eradikasyon oranları arasında fark tespit edilmedi (p=0,387).



Şekil 10. AAA Tanılı Grupta Hp Enfeksiyonu Dağılımı

AAA tanılı hastaların 39'unda (% 60,9) atak öyküsü mevcuttu. AAA tanılı hastaların 25'sında (% 39,06) kullanılan kolşisin dozu ile atak olmadığı belirlendi. Kolşisin tedavisi altında atak geçiren 35 (% 54,68) hastanın ise kolşisin tedavisi ile

ataklarında gerileme tespit edildi. Toplamda kolşisin tedavisine 60 (% 93,75) hastanın yanıt verdiği tespit edildi.

Atak geçiren hastaların 18'i (% 46,2) AAA tanılı *Hp* pozitif grupta, 21'i (% 53,8) AAA tanılı *Hp* negatif grupta idi. AAA tanılı hastaların (n=39) ortalama atak geçirme gün sayısı 53,38 ± 49,17 (median:30, minimum: 4, maksimum: 180) gün olarak bulundu. AAA tanılı Hp pozitif grupta (n=18) ortalama atak geçirme gün sayısı 47,50 ± 38,92 (median: 30, minimum: 15, maksimum: 180) gün olarak saptandı. AAA tanılı Hp negatif grupta (n=21) ortalama atak geçirme gün sayısı 58,42 ± 57,01 (median: 30, minimum: 4, maksimum: 180) gün olarak saptandı. AAA tanılı tüm hastaların geçirilen atakların ortalama süresi 51,08 ± 20,36 saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta geçirilen atakların ortalama süresi 49,33 ± 21,34 (median: 48, minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak ve AAA tanılı *Hp* negatif grupta geçirilen atakların ortalama süresi 52,57 ± 19,89 (median: 48, minimum: 12, maksimum: 72) saat olarak saptandı. AAA tanılı tüm hastaların geçirilen atakların şiddet skoru 6,62 ± 1,88 olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta geçirilen atakların şiddet skoru 6,89 ± 2,08 (median: 7, minimum: 3, maksimum: 10) olarak ve AAA tanılı *Hp* negatif grupta geçirilen atakların şiddet skoru 6,38 ± 1,72 (median: 7, minimum: 3, maksimum: 10) olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grup ile AAA tanılı *Hp* negatif grup arasında ortalama atak geçirme gün sayısı (p=0,497), geçirilen atakların ortalama süresi (p=0,627) ve geçirilen atakların şiddet skoru (p=0,409) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. AAA tanılı hastaların kullandıkları ilaç dozları ile ortalama atak geçirme gün sayısı (p=0,757), geçirilen atakların ortalama süresi (p=0,089) ve geçirilen atakların şiddet skoru (p=0,058) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç kullanılan ilaç dozları ile benzer etkinlik izlendiğini ve kullanılan ilaç dozunun bir değişken olmadığını gösterdi (Tablo 15).

AAA tanılı 64 hastanın 39'u (% 60,9) kolşisin kullanımı altında atak geçirmekteydi. Atak geçiren 39 hasta atakların klinik özellikleri ve klinik özelliklerin süreleri açısından değerlendirildi. Atak geçiren hastaların 18'i (% 46,2) AAA tanılı *Hp* pozitif grupta, 21'i (% 53,8) AAA tanılı *Hp* negatif grupta idi (Tablo 15).

Atak geçiren 39 hastanın 38'inde (% 97,4) karın ağrısı semptomu mevcutken 1'inde (% 2,6) karın ağrısı semptomu yoktu. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda atak geçiren 18 hastanın tamamında (% 100) ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda atak geçiren 21 hastanın 20'sinde (% 95,2) karın ağrısı semptomu vardı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında karın ağrısı semptom sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,348). Karın ağrısı semptomu olan AAA tanılı 38 hastada geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi 52,00 ± 20,98 saat (median: 48, minimum: 12, maksimum: 72) olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi 52,00 ± 22,98 (minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi 51,60 ± 19,89 (minimum: 12, maksimum: 72) saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,952) (Tablo 15).

Atak geçiren 39 hastanın 18'inde (% 46,2) göğüs ağrısı semptomu mevcutken 21'inde (% 53,8) göğüs ağrısı semptomu yoktu. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda atak geçiren 18 hastanın 9'unda (% 50,0) ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda atak geçiren 21 hastanın 9'unda (% 42,9) göğüs ağrısı semptomu vardı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında göğüs ağrısı semptom sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,656). Göğüs ağrısı semptomu olan AAA tanılı 18 hastada geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı süresi 57,33 ± 20,39 saat (median: 72, minimum: 24, maksimum: 72) olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı süresi 58,67 ± 21,16 (minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı süresi 56 ± 20,78 (minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı süresi açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,791) (Tablo 15).

Atak geçiren 39 hastanın 23'ünde (% 59,0) artrit ve artralji semptomu mevcutken 16'sında (% 41,0) artrit ve artralji semptomu yoktu. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda atak geçiren 18 hastanın 11'inde (% 61,1) ve AAA tanılı *Hp* negatif

hasta grubunda atak geçiren 21 hastanın 12'sinde (% 57,1) artrit ve artralji semptomu vardı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında artrit ve artralji semptom sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,802). Artrit ve artralji semptomu olan AAA tanılı 23 hastada geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi 54,78 ± 21,35 saat (median: 72, minimum: 24, maksimum: 72) olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi 51,27 ± 24,05 (minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi 58 ± 19,03 (minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,463) (Tablo 15).

Atak geçiren 39 hastanın 26'sinde (% 66,7) ateş semptomu mevcutken 13'sinde (% 33,3) ateş semptomu yoktu. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda atak geçiren 18 hastanın 12'sinde (% 66,7) ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda atak geçiren 21 hastanın 14'ünde (% 66,7) ateş semptomu vardı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında ateş semptom sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu (p=1,000). Ateş semptomu olan AAA tanılı 26 hastada geçirilen atakların ortalama ateş süresi 53,73 ± 22,11 saat (median: 72, minimum: 5, maksimum: 72) olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama ateş süresi 47,42 ± 26,54 (minimum: 5, maksimum: 72) saat olarak ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama ateş süresi 59,14 ± 16,62 (minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında geçirilen atakların ortalama ateş süresi açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,183) (Tablo 15).

Atak geçiren 39 hastanın 4'ünde (% 10,3) döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomu mevcutken 35'inde (% 89,7) döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomu yoktu. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda atak geçiren 18 hastanın 1'inde (% 5,6) ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda atak geçiren 21 hastanın 3'ünde (% 14,3) döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomu vardı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında döküntü (erizipel benzeri eritem) semptom sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,370). Döküntü (erizipel benzeri

eritem) semptomu olan AAA tanılı 4 hastada geçirilen atakların ortalama döküntü (erizipel benzeri eritem) süresi 37 ± 29,46 saat (median: 36, minimum: 4, maksimum: 72) olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama döküntü (erizipel benzeri eritem) süresi 4,0 (tek hasta 4 saat) saat olarak ve AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda geçirilen atakların ortalama döküntü (erizipel benzeri eritem) süresi 48,0 ± 24,0 (minimum: 24, maksimum: 72) saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında geçirilen atakların ortalama döküntü (erizipel benzeri eritem) süresi açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,253) (Tablo 15).

Tablo 15. AAA Hastalarının Klinik Semptomları, Atak Özellikleri, Aile Öyküleri ve Tedavi Özellikleri

			AAA Hastaları			*p*
			Hp (+)	Hp (-)	Toplam	
Karın Ağrısı	Var	*n (%)*	18 (% 100)	20 (% 95,2)	38 (% 97,4)	0,348
	Yok	*n (%)*	0 (% 0)	1 (% 4,8)	1 (% 2,6)	
	Süre	Saat*	52,00 ± 22,98	51,60 ± 19,89	52,00 ± 20,98	0,952
Göğüs Ağrısı	Var	*n (%)*	9 (% 50,0)	9 (% 42,9)	18 (% 46,2)	0,656
	Yok	*n (%)*	9 (% 50,0)	12 (% 57,1)	21 (% 53,8)	
	Süre	Saat*	58,67 ± 21,16	56 ± 20,78	57,33 ± 20,39	0,791
Eklem Ağrısı (Artrit Artralji)	Var	*n (%)*	11 (% 61,1)	12 (% 57,1)	23 (% 59,0)	0,802
	Yok	*n (%)*	8 (% 38,9)	9 (% 42,9)	16 (% 41,0)	
	Süre	Saat*	51,27 ± 24,05	58 ± 19,03	54,78 ± 21,35	0,463
Ateş	Var	*n (%)*	12 (% 66,7)	14 (% 66,7)	26 (% 66,7)	1,000
	Yok	*n (%)*	6 (% 33,3)	7 (% 33,3)	13 (% 33,3)	
	Süre	Saat*	47,42 ± 26,54	59,14 ± 16,62	53,73 ± 22,11	0,183
Döküntü	Var	*n (%)*	1 (% 5,6)	3 (% 14,3)	4 (% 10,3)	0,370
	Yok	*n (%)*	17 (% 94,4)	18 (85,7)	35 (% 89,7)	
	Süre	Saat*	4	48 ± 24	37 ± 29,47	0,253
Atak Günü	Süre	Gün	47,50 ± 38,92	58,42 ± 57,01	53,38 ± 49,17	0,497
Atak Süresi	Süre	Saat*	49,33 ± 21,34	52,57 ± 19,89	51,08 ± 20,36	0,627
Atak Şiddeti			6,89 ± 2,08	6,38 ± 1,72	6,62 ± 1,88	0,409
Aile AAA Öyküsü	Var	*n (%)*	17 (% 60,71)	23 (% 63,88)	40 (% 60,60)	0,230
	Yok	*n (%)*	11 (% 39,29)	13 (% 36,12)	24 (% 39,40)	
Sigara	Var	*n (%)*	8 (% 28,6)	8 (% 22,2)	16(% 25,0)	0,561
	Yok	*n (%)*	20 (% 71,4)	28 (% 77,8)	48 (% 75,0)	

* Ortalama ± SS

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası klinik anketi yapılarak *Hp* eradikasyonu öncesi ile atak sıklığı, atak süresi, atak şiddeti, klinik semptomlar ve klinik semptomların süreleri karşılaştırıldı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta atak geçiren 18 hasta mevcuttu. Bu hastalardan *Hp* eradikasyonu sağlanamayan 3 hasta analiz açısından dışlandı ve 15 hastanın *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası klinik değerlendirmesi yapıldı. Değerlendirme yapılırken AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ortalama 135,80 ± 59,76 (median:124, minimum:56, maximum:266) gün takip edildi. *Hp* eradikasyonu yapılmayan 3 hasta dışlanarak; AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu yapılmış olan 15 hastanın ortalama atak geçirme süresi 49,00 ± 39,47 (median:30, minimum:15, maximum:180) gün olarak değerlendirildi ve ortalama klinik takip süresi 135,80 ± 59,76 (median:124, minimum:56, maximum:266) gün olarak tespit edildi. Hastalar en az atak geçirdikleri periyot süresi kadar ve ortalama atak geçirdikleri periyot süresinin 2 katından daha fazla süre klinik takip edildi (Tablo 16). AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu yapılmış olan 15 hastanın ortalama atak geçirme süresi ile bu hastaların ortalama klinik takip süreleri eşleştirilmiş örneklem t testi ile analizlendi ve klinik takip süresi istatistiksel olarak atak süresinden anlamlı yüksek bulundu (p=0,000). Bu durum hastaların atak periyot süreleri ile karşılaştırıldığında, klinik takip süresinin yeterli olduğunu ve atak geçiren hasta sayısındaki azalmada hata payı olmadığını gösterdi.

Tablo 16. AAA Tanılı Hp Pozitif Hp Eradikasyonu Yapılmış 15 Hastanın Atak Geçirme Süreleri ve Klinik Takip Süreleri

Sıra No	Atak Geçirme Süresi (Gün)*	Klinik Takip Süresi (Gün)
1	180	146
2	60	266
3	30	236
4	60	199
5	30	169
6	30	124
7	30	58
8	15	79
9	30	130
10	30	93
11	30	137
12	30	120
13	60	110
14	60	70
15	60	100
*** (15 Günlük Periyotlar ile Değerlendirildi.)**		

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu yapılan ve kolşisin tedavisi altındayken atak geçiren 15 hasta mevcuttu. *Hp* eradikasyonu sonrası bu hastalardan 9 tanesi takip süresince atak geçirdikleri periyodun en az 2 katı kadar takip süresi içerisinde atak geçirmedi. *Hp* eradikasyonu öncesi atak geçiren hasta sayısı 15 iken, *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçiren hasta sayısı 6 olarak tespit edildi. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi sonrası atak geçiren hasta sayısı % 60 azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,037) (Tablo 18).

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirmeye devam eden 6 hastanın klinik özellikler ile atak sıklığı, atak süresi, atak şiddeti, klinik semptomlar ve klinik semptomların süreleri karşılaştırıldı.

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi geçirilen ortalama atak sayısı 1,00 ± 0,00 ve ortalama atak periyodu 40,00 ± 15,49 gün ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen ortalama atak sayısı 1,67 ± 1,21 ve ortalama atak periyodu 130,50 ± 56,77 gün olarak bulundu. *Hp* eradikasyonu öncesi atak geçirme sayısı/atak periyodu oranları ortalaması 0,027 + 0,008 *ve Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atak sayısı / eradikasyon sonrası hastanın takip süresi oranları ortalaması 0,013 ± 0,009 olarak bulundu. Sonuç olarak; AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirmeye devam eden 6 hastanın atak geçirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (p=0,028) (Tablo 17,Tablo 18)(Şekil 11).

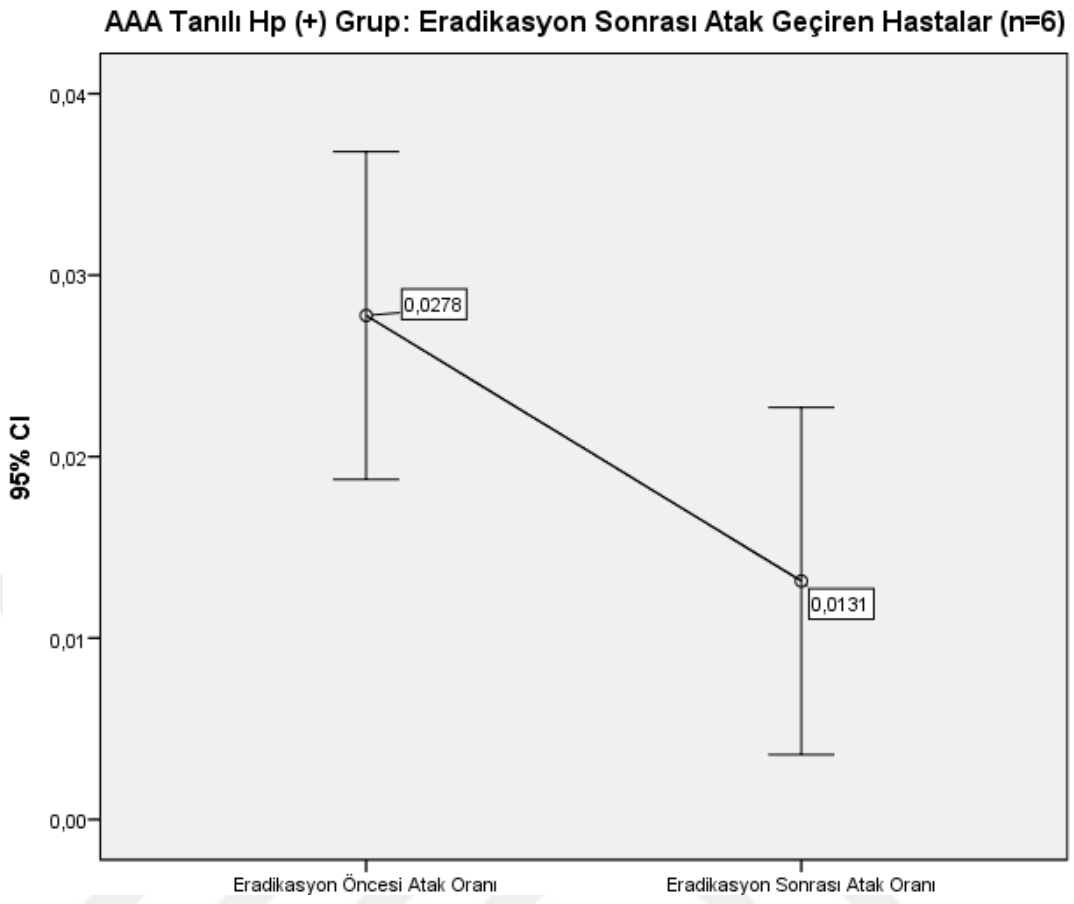
Tablo 17. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Atak Geçiren Hastaların Özellikleri

Sıra No	Atak Geçirme Süresi (1/Gün)*	Klinik Takip Süresi (Gün)	Takip Süresince Geçirilen Atak Sayısı
1	30	124	2
2	30	137	4
3	30	169	1
4	30	236	1
5	60	70	1
6	60	110	1
*** (15 Günlük Periyotlar ile Değerlendirildi.)**			

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi geçirilen atakların ortalama süresi 64,00 ± 12,39 saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama süresi 60,00 ± 20,08 saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama süresinde azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,363) (Tablo 18).

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi geçirilen atakların şiddet skoru 8,00 ± 1,67 olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların şiddet skoru 5,50 ± 2,16 olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların şiddet skorunda azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,098) (Tablo 18).

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirmeye devam eden 6 hastanın 6'sında da *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası karın ağrısı semptomu varlığı değişmeden devam etti. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi değerleri olan 6 hastanın; *Hp* eradikasyonu öncesi geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi 64,00 ± 12,39 saat olarak ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi 60,00 ± 20,08 saat olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen ataklarının ortalama karın ağrısı süresinde azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,363) (Tablo 18).



Şekil 11. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Atak Geçirme Sıklığı Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
* AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (p=0,028).

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirmeye devam eden 6 hastanın 4'ünde *Hp* eradikasyonu öncesi göğüs ağrısı semptomu mevcuttu. *Hp* eradikasyonu sonrası 1 hastanın göğüs ağrısı semptomu kayboldu fakat bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,083). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı değerleri olan 3 hastanın; *Hp* eradikasyonu öncesi geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı süresi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı süresi 72 saat olarak değişmeden devam etti (Tablo 18).

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirmeye devam eden 6 hastanın 3'inde *Hp* eradikasyonu öncesi artrit ve artralji semptomu mevcuttu

ve *Hp* eradikasyonu sonrası değişmeden sabit kaldı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi değerleri olan 3 hastanın; *Hp* eradikasyonu öncesi geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi 72 saat olarak değişmeden devam etti (Tablo 18).

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirmeye devam eden 6 hastanın 4'ünde *Hp* eradikasyonu öncesi ateş semptomu mevcuttu. *Hp* eradikasyonu sonrası 2 hastanın ateş semptomu kayboldu fakat bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,221). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama ateş değerleri olan 2 hastanın; *Hp* eradikasyonu öncesi geçirilen atakların ortalama ateş süresi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama ateş süresi 72 saat olarak değişmeden devam etti (Tablo 18).

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirmeye devam eden 6 hastanın 6'sında da döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomu yoktu (Tablo 18).

Tablo 18. AAA tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Klinik Özellikler

			Hp (+) AAA Hastaları		*p*
			Ereadikasyon Öncesi	Ereadikasyon Sonrası	
Atak Geçiren Hasta Sayısı		*n*	15	6	***0,037****
Atak Günü	Süre	Gün	40,00 ± 15,49	130,50 ± 56,77	***0,028****
Atak Süresi	Süre	Saat*	64,00 ± 12,39	60,00 ± 20,08	0,363
Atak Şiddeti			8,00 ± 1,67	5,50 ± 2,16	0,098
Karın Ağrısı (n=6)	Var	*n (%)*	6 (% 100)	6 (% 100)	
	Yok	*n (%)*	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	
	Süre	Saat*	64,00 ± 12,39	60,00 ± 20,08	0,098
Göğüs Ağrısı (n=4)	Var	*n (%)*	4 (% 100,0)	3 (% 75,0)	0,083
	Yok	*n (%)*	0 (% 0,0)	1 (% 25,0)	
	Süre	Saat*	72,00	72,00	
Eklem Ağrısı (Artrit Artralji) (n=3)	Var	*n (%)*	3 (% 100,0)	3 (% 100,0)	
	Yok	*n (%)*	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	
	Süre	Saat*	72,00	72,00	
Ateş (n=4)	Var	*n (%)*	4 (% 100,0)	2 (% 50,0)	0,221
	Yok	*n (%)*	0 (% 0,0)	2 (% 50,0)	
	Süre	Saat*	72,00	72,00	
Döküntü (n=0)	Var	*n (%)*	0 (% 100,0)		
	Yok	*n (%)*	6 (% 0,0)	6 (% 0,0)	

* Ortalama ± SS

AAA tanılı *Hp* pozitif grup, AAA tanılı *Hp* negatif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. TNF-α, IL-6, IL-8, SAA, CRP, HsCRP, ESH, beyaz küre, trombosit sayısı, MPV, albümin, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerlendirildi. Değişkenlere ait ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerler Tablo 19 içerisinde ayrıntılı olarak sunuldu (Tablo 19).

AAA tanılı *Hp* pozitif grup, AAA tanılı *Hp* negatif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında TNF-α (p=0,815), IL-6 (p=0,450), IL-8 (p=0,494), SAA (p=0,373), ESH (p=0,621), beyaz küre (p=0,110), trombosit sayısı (p=0,569), MPV (p=0,076), albümin (p=0,081), fibrinojen (p=0,881), ferritin (p=0,561), transferrin (p=0,089), haptoglobulin (p=0,444), kreatinin (p=0,188), BUN (p=0,668) ve spot idrarda proteinüri (p=0,192) değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. AAA Tanılı Hp Pozitif Grup, AAA Tanılı Hp Negatif Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Laboratuvar Değerleri

	AAA Hastaları		Hp (+) Kontrol Grubu n=31	Sağlıklı Kontrol Grubu n=33	*p*
	Hp (+) n=28	Hp (-) n=36 n=33*			
	Ortalama±Standart Hata (Medyan;Minimum;Maksimum)				
TNF-α* (ng/L)	160,15 ± 35,58 (38,08;30;480)	143,86 ± 32,09 (32,48;30;480)	129,42 ± 31,67 (30;30;480)	171,90 ± 34,23 (42,07;30;480)	0,815
IL-6* (ng/L)	109,68 ± 24,12 (26,28;20;320)	88,02 ± 20,16 (20;20;320)	75,77 ± 19,41 (20;20;320)	120,94 ± 23,63 (25,48;20;320)	0,450
IL-8* (ng/L)	53,84 ± 12,04 (15,05;10;160)	47,56 ± 10,69 (10;10;160)	41,64 ± 10,05 (10;10;160)	64,73 ± 11,85 (16,98;10;160)	0,494
SAA* (µg/ml)	4,61 ± 1,16 (1,25;1,25;20)	4,46 ± 1,17 (1,25;1,25;20)	4,69 ± 1,24 (1,25;1,25;20)	7,11 ± 1,39 (1,97;1,25;20)	0,373
CRP (mg/L)	4,12 ± 0,34 (3,23;3,23;11,4)	5,32 ± 0,78 (3,23;3,23;27,9)	3,35 ± 0,1 (3,23;3,02;5,4)	3,39 ± 0,89 (3,23;3,23;5,43)	***0,008****
HsCRP* (mg/dl)	0,23 ± 0,03 (0,15;0,02;0,89)	0,30 ± 0,08 (0,08;0,02;2,32)	0,14 ± 0,02 (0,10;0,02;0,47)	0,20 ± 0,02 (0,09;0,02;0,50)	***0,042****
ESH (mm/saat)	13,25 ± 2,54 (8;2;58)	9,33 ± 1,38 (5;1;33)	11,55 ± 3,40 (5;1;95)	9,73 ± 1,92 (6;1;54)	0,621
Beyaz Küre (mm^3)	7409 ± 319 (7370;4670; 12070)	6608 ± 327 (6140;3630; 12210)	7630 ± 296 (7320;5120; 11860)	7286 ± 314 (6850;4650; 13900)	0,110
Trombosit Sayısı (µL)	275.142 ± 10.736 (261000;180000 ;443000)	257.277 ± 9.872 (256000;172000 ;431000)	278.032 ± 12.744 (276000;164000 ;469000)	271.727 ± 12.659 (272000;161000 ;441000)	0,569
MPV (fL)	10,05 ± 0,16 (10,05;8,1;12)	10,42 ± 0,14 (10,2;9;12,2)	9,95 ± 0,11 (10;8,9;11,3)	9,98 ± 2,26 (9,8;8,2;11,8)	0,076
Albumin g/dl	4,54 ± 0,06 (4,49;3,95;5,35)	4,64 ± 0,05 (4,61;3,98;5,48)	4,45 ± 0,05 (4,44,4;4,95)	4,57 ± 0,05 (4,53;3,98;5,15)	0,081
Fibrinojen (mg/dl)	298,04 ± 8,38 (292;212;397)	293,36 ± 12,51 (287;174;461)	295,55 ± 8,75 (296;159;418)	304,91 ± 11,95 (298;195;526)	0,881
Ferritin (ng/mL)	69,73 ± 17,46 (33,9;5,7;446,5)	59,82 ± 15,85 (33,4;4,8;521,3)	55,26 ± 8,96 (36,9;5,7;219,2)	81,83 ± 13,53 (61,8;6,1;353,4)	0,561
Transferrin (g/L)	2,69 ± 0,06 (2,68;1,94;3,37)	2,87 ± 0,07 (2,83;2,13;3,92)	2,87 ± 0,07 (2,79;2,20;3,89)	2,68 ± 0,07 (2,70;2,04;4,03)	0,089
Haptoglobulin (g/L)	1,01 ± 0,08 (0,98;0,20;2,05)	0,91 ± 0,08 (0,91;0,05;1,79)	1,06 ± 0,08 (1,13;0,35;2,22)	1,08 ± 0,07 (1,02;0,45;2,03)	0,444
Kreatinin (mg/dl)	0,80 ± 0,04 (0,75;0,50;1,40)	0,71 ± 0,02 (0,70;0,40;1,10)	0,78 ± 0,03 (0,80;0,50;1,02)	0,77 ± 0,03 (0,80;0,40;1,10)	0,188
BUN (mg/dl)	13,41 ± 0,68 (13,6;7,5;21,0)	12,37± 0,57 (12,6;6,1;19,6)	13,17 ± 4,25 (13,1;6,1;27,1)	12,59 ± 0,67 (12,2;7;20,5)	0,668
Proteinüri (g/gün) (Spot)	0,06 ± 0,01 (0,06;0,01;0,23)	0,11 ± 0,03 (0,06;0,01;1,09)	0,06 ± 0,01 (0,06;0,03;0,18)	0,07 ± 0,01 (0,06;0,03;0,15)	0,192

Tablo 20. AAA Tanılı Hp Pozitif Grup, AAA Tanılı Hp Negatif Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu Ve Sağlıklı Kontrol Grubu CRP Değeri Karşılaştırılması

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	CRP (mg/L) Ortalama ± Standart Hata	
Hp(+) Kontrol	31	3,35 ± 0,10 [a]	1
Sağlıklı Kontrol	33	3,39 ± 0,08 [a]	2
AAA(+) Hp(+)	28	4,12 ± 0,34 [ab]	3
AAA(+) Hp(-)	36	5,32 ± 0,78 [b]	4
Toplam Ortalama	128	4,08 ± 0,24	
Anova Sonuçları		F:4,108 ***p=0,008****	

* a,b: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1,2 ve 3 gruplarının ortalama CRP değerleri birbirleri ile benzer ve b harfi bulunan 3 ve 4 gruplarının ortalama CRP değerleri birbirleri ile benzerdir.

AAA tanılı *Hp* pozitif grup, AAA tanılı *Hp* negatif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu CRP açısından değerlendirildi. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta CRP ortalaması 4,12 ± 0,34 mg/L, AAA tanılı *Hp* negatif grupta CRP ortalaması 5,32 ± 0,78 mg/L, *Hp* pozitif kontrol grubunda CRP ortalaması 3,35 ± 0,1 mg/L ve sağlıklı kontrol grubunda CRP ortalaması 3,39 ± 0,89 mg/L olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu istatistiksel olarak CRP değerleri açısından benzer saptandı (p=0,283). AAA tanılı *Hp* pozitif grup ve AAA tanılı *Hp* negatif grup arasında, CRP değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,075). AAA tanılı *Hp* negatif grubunda CRP değeri istatistiksel olarak *Hp* pozitif kontrol grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olarak bulundu (p=0,008) (Tablo 19) (Tablo 20) (Şekil 12).

AAA tanılı hasta grubunun; *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile CRP açısından değerlendirilmesi istatistiksel olarak AAA tanılı hastalar lehine yüksek olarak saptandı (p=0,013) (Tablo 21).

Tablo 21. AAA Tanılı Hasta Grubunun Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu ile CRP Değeri Açısından Karşılaştırılması

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	CRP (mg/L) Ortalama ± Standart Hata	
Hp (+) Kontrol Grubu	31	3,35 ± 0,10 [a]	1
Sağlıklı Kontrol Grubu	33	3,39 ± 0,08 [a]	2
AAA Hasta Grubu	64	4,79 ± 0,24 [b]	3
Toplam Ortalama	128	4,08 ± 0,25	
Anova Sonuçları		F:4,482 ***p=0,013****	

* a,b: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1 ve 2 gruplarının ortalama CRP değerleri birbirleri ile benzer ve b harfi bulunan 3 grubunun ortalama CRP değeri diğer 2 gruptan farklıdır.

AAA tanılı *Hp* pozitif grup, AAA tanılı *Hp* negatif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu HsCRP açısından değerlendirildi. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta HsCRP ortalaması 0,23 ± 0,03 mg/dl, AAA tanılı *Hp* negatif grupta HsCRP ortalaması 0,30 ± 0,08 mg/dl, *Hp* pozitif kontrol grubunda HsCRP ortalaması 0,14 ± 0,02 mg/dl ve sağlıklı kontrol grubunda HsCRP ortalaması 0,20 ± 0,02 mg/dl olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu istatistiksel olarak HsCRP değerleri açısından benzer saptandı (p=0,160). AAA tanılı *Hp* pozitif grup ve AAA tanılı *Hp* negatif grup arasında, HsCRP değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,306). AAA tanılı *Hp* negatif grubunda HsCRP değeri istatistiksel olarak *Hp* pozitif kontrol grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olarak bulundu (p=0,042) (Tablo 19, Tablo 22) (Şekil 12).

Tablo 22. AAA Tanılı Hp Pozitif Grup, AAA Tanılı Hp Negatif Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu Ve Sağlıklı Kontrol Grubu HsCRP Değeri Karşılaştırılması

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	HsCRP (mg/dl) Ortalama ± Standart Hata	
Hp(+) Kontrol	31	0,14 ± 0,02 [a]	1
Sağlıklı Kontrol	33	0,12 ± 0,02 [a]	2
AAA(+) Hp(+)	28	0,23 ± 0,03 [ab]	3
AAA(+) Hp(-)	33	0,30 ± 0,08 [b]	4
Toplam Ortalama	125	4,55 ± 0,02	
Anova Sonuçları		F:2,809 ***p=0,042****	

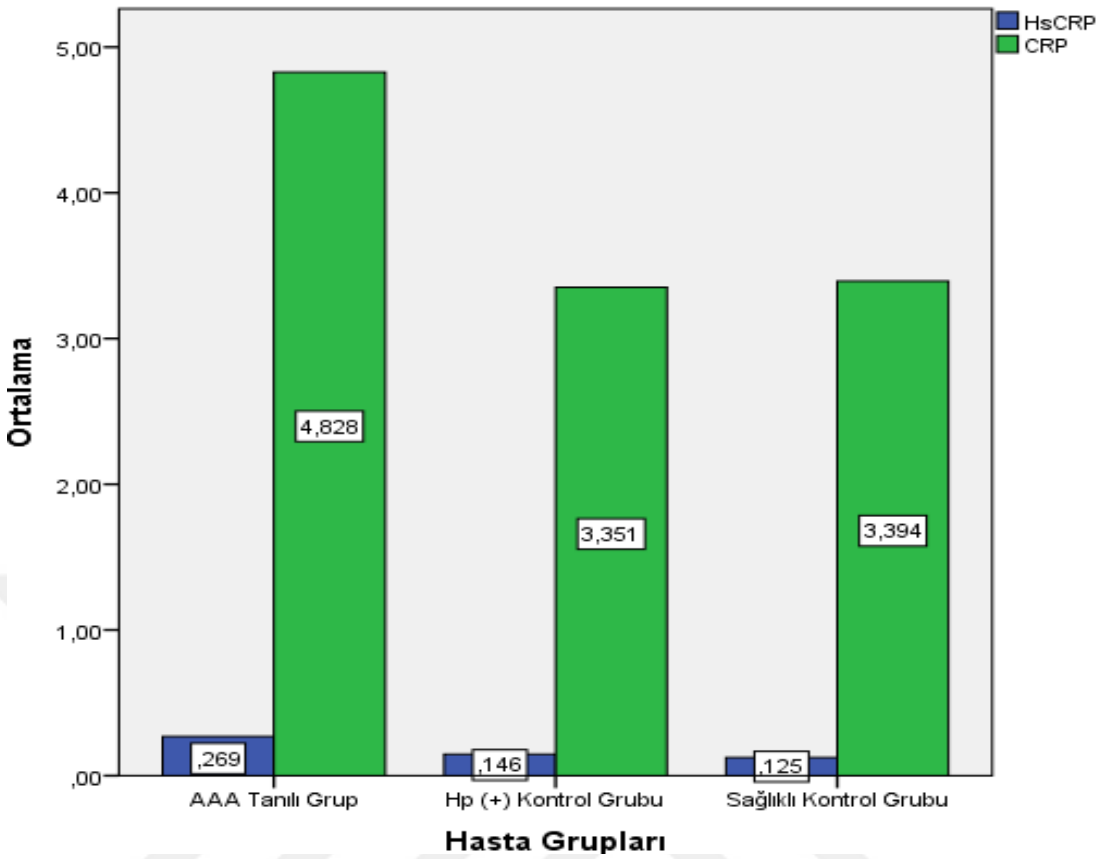
* a,b: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1,2 ve 3 gruplarının ortalama HsCRP değerleri birbirleri ile benzer ve b harfi bulunan 3 ve 4 gruplarının ortalama HsCRP değerleri birbirleri ile benzerdir.

AAA tanılı hasta grubunun; *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile HsCRP açısından değerlendirilmesinde, AAA tanılı hasta grubunun HsCRP değer sağlıklı kontrol grubundan yüksek ve *Hp* pozitif kontrol grubu ile benzer olarak saptandı (p=0,028) (Tablo 23).

Tablo 23. AAA Tanılı Hasta Grubunun Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu ile HsCRP Değeri Açısından Karşılaştırılması

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	HsCRP (mg/dl) Ortalama ± Standart Hata	
Hp (+) Kontrol Grubu	31	0,14 ± 0,02 [ab]	1
Sağlıklı Kontrol Grubu	33	0,12 ± 0,02 [a]	2
AAA Hasta Grubu	61	0,26 ± 0,04 [b]	3
Toplam Ortalama	125	0,20 ± 0,02	
Anova Sonuçları		F:3,697 ***p=0,028****	

* a,b: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.
* a harfi bulunan 1 ve 2 gruplarının ortalama HsCRP değerleri birbirleri ile benzer ve b harfi bulunan 1 ve 3 gruplarının ortalama HsCRP değerleri birbirleri ile benzerdir.



Şekil 12. AAA Tanılı Grup, Hp Pozitif Kontrol Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Ortalama CRP Ve HsCRP Değerleri

* AAA tanılı hasta grubunun; *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile HsCRP açısından değerlendirilmesi istatistiksel olarak AAA tanılı hastalar lehine yüksek olarak saptandı (p=0,028).
* AAA tanılı hasta grubunun; *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile CRP açısından değerlendirilmesi istatistiksel olarak AAA tanılı hastalar lehine yüksek olarak saptandı (p=0,013).

Tablo 24. AAA Tanılı Hp Pozitif Grubun Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri

	Hp Pozitif AAA Hastaları		*p*
	Eradikasyon Öncesi	Eradikasyon Sonrası	
	Ortalama ± Standart Hata		
TNF-α (ng/L)	180,15 ± 40,12	197,36± 40,64	0,130
IL-6 (ng/L)	122,32 ± 27,29	134,41 ± 28,31	0,349
IL-8 (ng/L)	59,08 ± 13,70	64,37 ± 13,64	0,223
SAA (µg/ml)	5,10 ± 1,33	5,94 ± 1,45	0,416
CRP (mg/L)	3,89 ± 0,24	3,23 ± 0,40	***0,013****
HsCRP (mg/dl)	0,19 ± 0,03	0,11 ± 0,01	***0,027****
ESH (mm/saat)	14,65 ± 2,98	9,91 ± 1,88	0,116
Beyaz Küre (mm^3)	7394,17 ± 373,07	6979,58 ± 325,21	0,349
Trombosit Sayısı (µL)	273.291 ± 12.235	248.958 ± 8124	***0,022****
MPV (fL)	10,13 ± 0,18	10,17 ± 0,18	0,642
Albumin (g/dl)	4,57 ± 0,06	4,38 ± 0,07	***0,030****
Fibrinojen (mg/dl)	296,33 ± 9,43	294,58 ± 10,57	0,871
Ferritin (ng/mL)	68,11 ± 19,57	54,52 ± 13,73	0,073
Transferrin (g/L)	2,70 ± 0,07	2,69 ± 0,10	0,943
Haptoglobulin (g/L)	0,97 ± 0,08	1,02 ± 0,07	0,321
Kreatinin (mg/dl)	0,80 ± 0,04	0,79 ± 0,04	0,620
BUN (mg/dl)	13,02 ± 0,74	12,06 ± 0,94	0,174
Proteinüri (g/gün) (Spot)	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,168

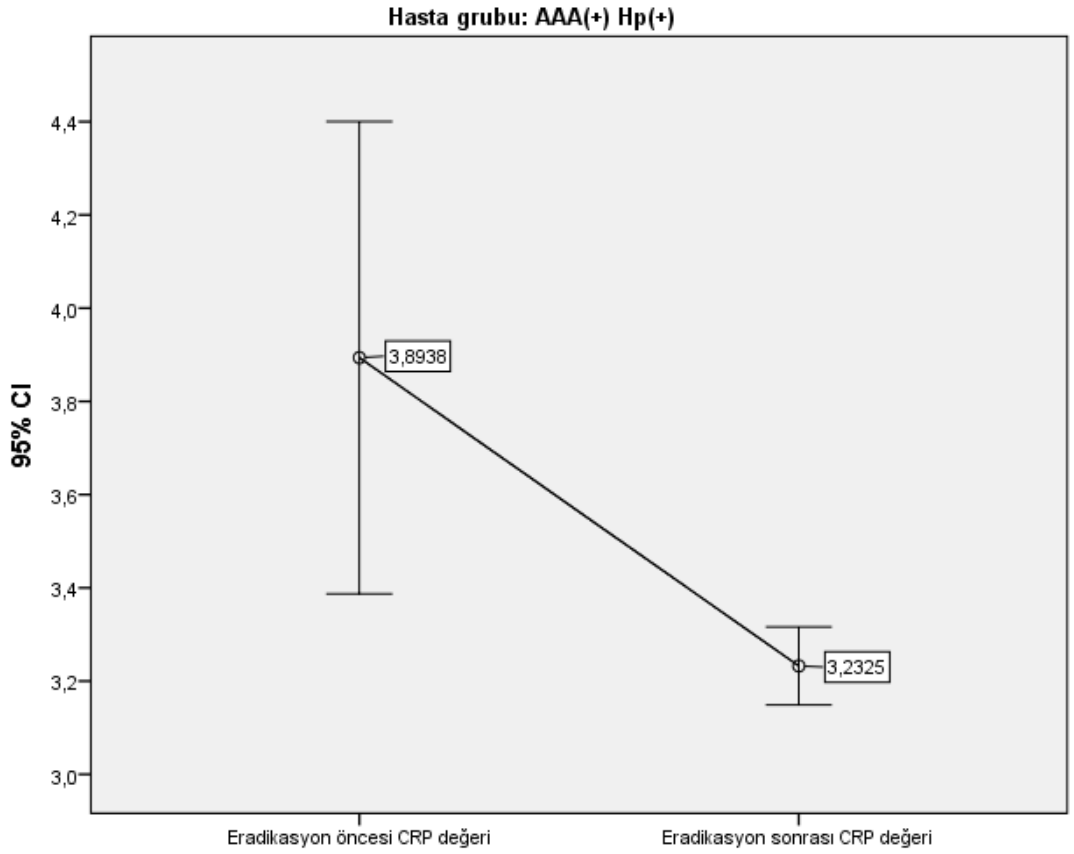
Tablo 25. Hp Pozitif Kontrol Grubunun Hp Eradikasyonu Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri

	***Hp* Pozitif Kontrol Grubu**		***p***
	Eradikasyon Öncesi	**Eradikasyon Sonrası**	
	Ortalama ± Standart Hata		
TNF-α (ng/L)	131,52 ± 35,93	97,53 ± 29,89	0,193
IL-6 (ng/L)	74,11 ± 21,62	63,90 ± 19,88	0,350
IL-8 (ng/L)	41,58 ± 11,30	36,37 ± 10,28	0,399
SAA (µg/ml)	4,62 ± 1,39	4,13 ± 1,24	0,528
CRP (mg/L)	3,37 ± 0,12	3,50 ± 0,23	0,563
HsCRP (mg/dl)	0,13 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,768
ESH (mm/saat)	11,67 ± 4,01	10,13 ± 2,67	0,708
Beyaz Küre (mm^3)	7794,80 ± 342,42	6943,20 ± 309,13	***0,034****
Trombosit Sayısı (µL)	290.000 ± 14.627,83	264.341,12 ± 21.192,23	0,096
MPV (fL)	9,92 ± 0,12	10,18 ± 0,18	***0,035****
Albumin (g/dl)	4,49 ± 0,47	4,53 ± 0,57	0,443
Fibrinojen (mg/dl)	297,96 ± 10,79	288,29 ± 13,67	0,424
Ferritin (ng/mL)	55,89 ± 12,13	54,50 ± 10,76	0,726
Transferrin (g/L)	2,91 ± 0,08	2,83 ± 0,1	0,228
Haptoglobulin (g/L)	1,08 ± 0,09	1,04 ± 0,09	0,503
Kreatinin (mg/dl)	0,78 ± 0,03	0,77 ± 0,03	0,457
BUN (mg/dl)	12,84 ± 0,87	12,93 ± 0,72	0,907
Proteinüri (g/gün) (Spot)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,585

AAA tanılı *Hp* pozitif grup, *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 24). Ayrıca kontrol grubu olarak alınan *Hp* pozitif kontrol grubu da laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 25). Gruplarda TNF-α, IL-6, IL-8, SAA, CRP, HsCRP, ESH, beyaz küre, trombosit sayısı, MPV, albümin, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerleri eradikasyon öncesi ve sonrası değerler olarak karşılaştırıldı.

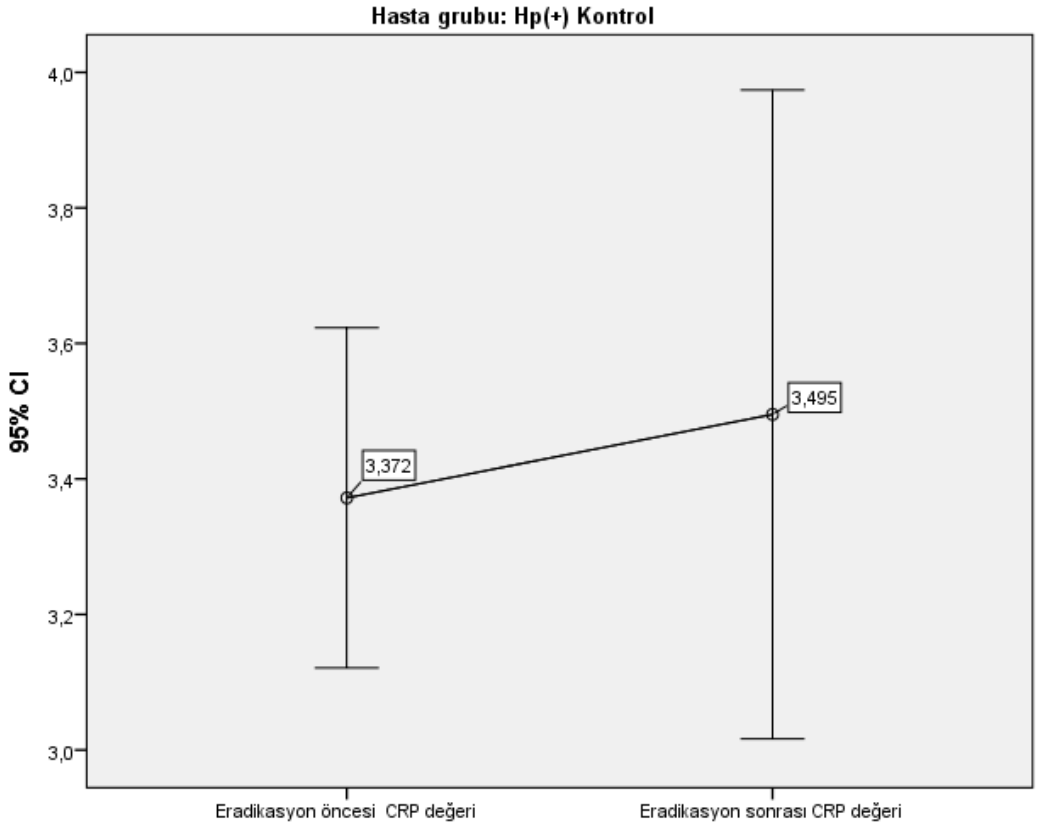
AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası TNF-α (p=0,130), IL-6 (p=0,349), IL-8 (p=0,223), SAA (p=0,416), ESH (p=0,116), fibrinojen (p=0,871), ferritin (p=0,073), transferrin (p=0,943), haptoglobulin (p=0,321), kreatinin (p=0,620), BUN (p=0,174) ve spot idrarda proteinüri (p=0,168) değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 24). *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası TNF-α (p=0,193), IL-6 (p=0,350), IL-8 (p=0,399), SAA (p=0,528), ESH (p=0,708), fibrinojen (p=0,424), ferritin (p=0,726), transferrin (p=0,228), haptoglobulin (p=0,503), kreatinin (p=0,457), BUN (p=0,907) ve spot idrarda proteinüri (p=0,585) değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 25). AAA tanılı *Hp* pozitif grup ve *Hp* pozitif kontrol grubunda TNF-α, IL-6, IL-8, SAA, ESH, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerleri *Hp* eradikasyonu ile değişim göstermemektedir.

AAA tanılı *Hp* pozitif grup (n=24), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası CRP açısından karşılaştırıldı. AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu öncesi CRP ortalaması 3,89 ± 0,24 mg/L ve AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu sonrası CRP ortalaması 3,23 ± 0,40 mg/L olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu sonrasında, eradikasyon öncesine göre CRP değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,013) (Tablo 24) (Şekil 13). *Hp* pozitif kontrol grubu (n=25), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası CRP açısından karşılaştırıldı. *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu öncesi CRP ortalaması 3,37 ± 0,12 mg/L ve *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu sonrası CRP ortalaması 3,50 ± 0,23 mg/L olarak saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında CRP değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,563) (Tablo 25) (Şekil 14). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu ile CRP değeri gerilerken, *Hp* pozitif kontrol grubunda CRP değeri *Hp* eradikasyonu ile değişim göstermemektedir.



Şekil 13. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi CRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası CRP Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*CRP: mg/L
*AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu sonrasında, eradikasyon öncesine göre CRP değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,013).

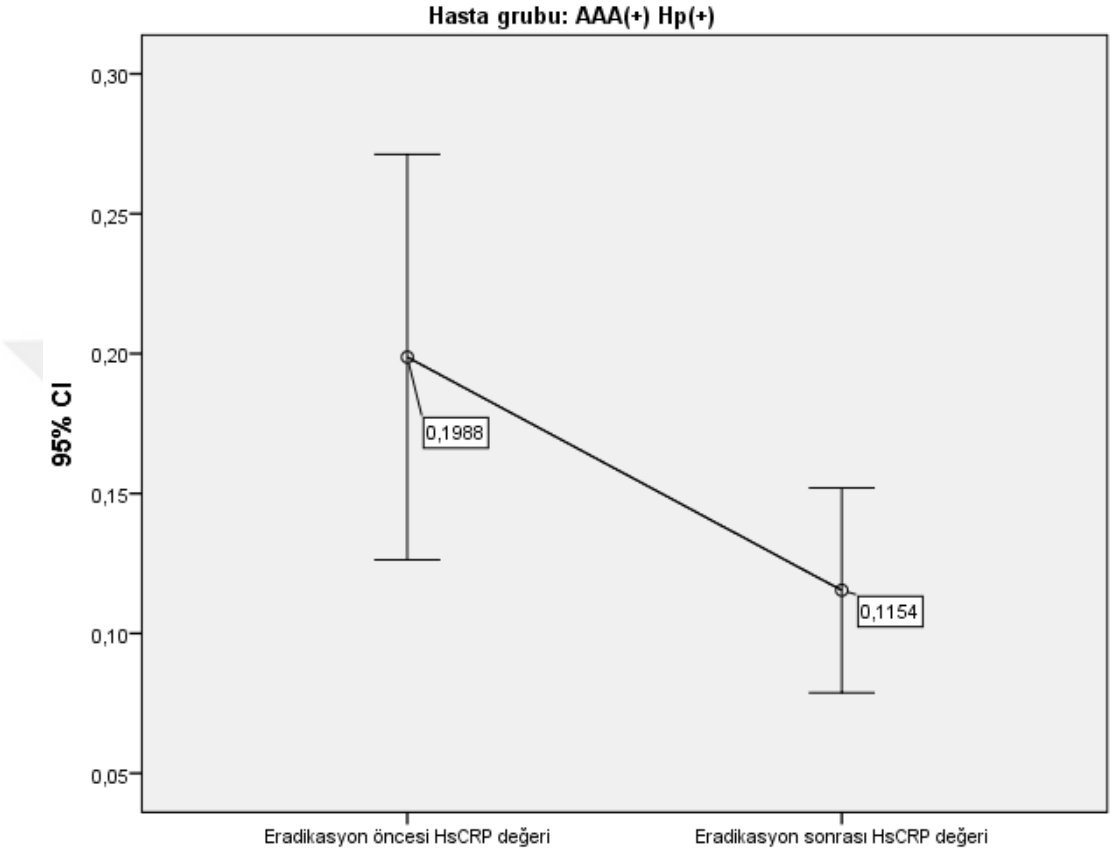


Şekil 14. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi CRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası CRP Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
* CRP: mg/L
**Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında CRP değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,563).

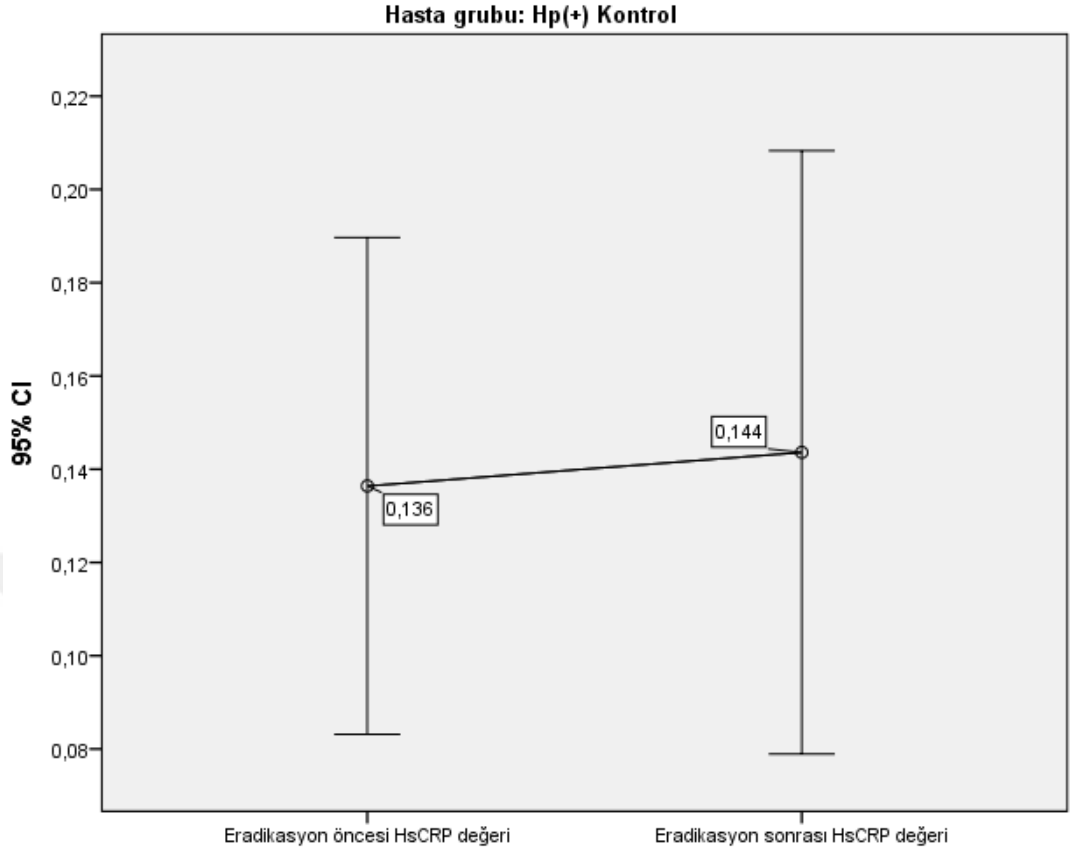
AAA tanılı *Hp* pozitif grup (n=24), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası HsCRP açısından karşılaştırıldı. AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu öncesi HsCRP ortalaması 0,19 ± 0,03 mg/dl ve AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu sonrası HsCRP ortalaması 0,11 ± 0,01 mg/dl olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu sonrasında, eradikasyon öncesine göre HsCRP değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,027) (Tablo 24) (Şekil 15). *Hp* pozitif kontrol grubu (n=25), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası HsCRP açısından karşılaştırıldı. *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu öncesi HsCRP ortalaması 0,13 ± 0,02 mg/dl ve *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu sonrası HsCRP ortalaması 0,14 ± 0,03 mg/dl olarak saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında HsCRP değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,768) (Tablo 25)

(Şekil 16). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu ile HsCRP değeri gerilerken, *Hp* pozitif kontrol grubunda HsCRP değeri *Hp* eradikasyonu ile değişim göstermemektedir.



Şekil 15. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi HsCRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası HsCRP Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*HsCRP: mg/dl
*AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu sonrasında, eradikasyon öncesine göre HsCRP değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,027).

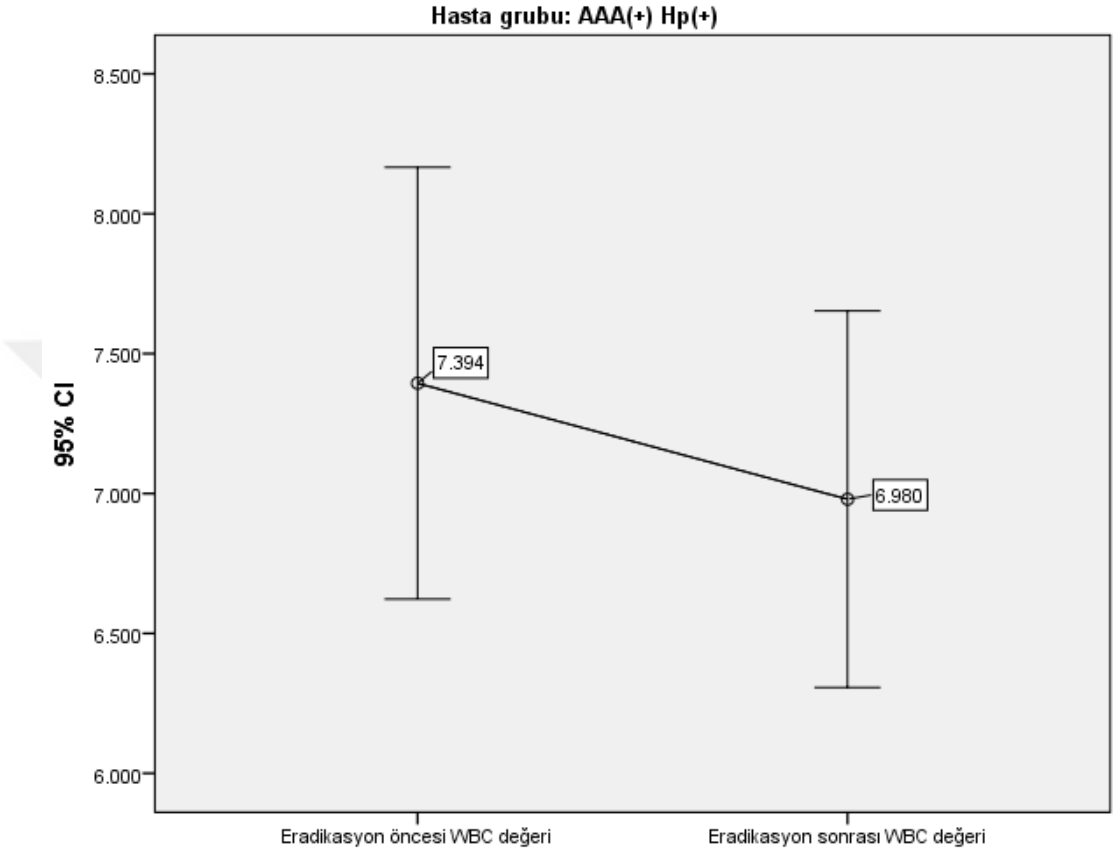


Şekil 16. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi HsCRP Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası HsCRP Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*HsCRP: mg/dl
**Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında HsCRP değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,768).

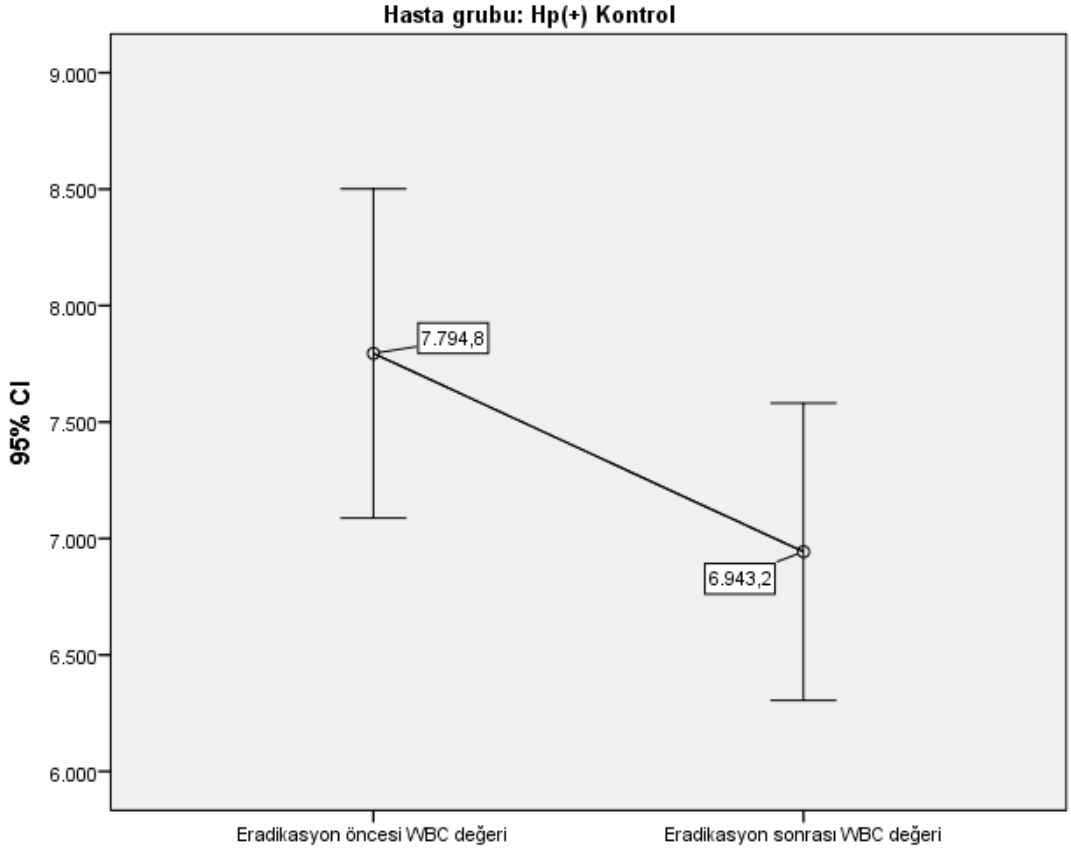
AAA tanılı *Hp* pozitif grup (n=24), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası beyaz küre açısından karşılaştırıldı. AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu öncesi beyaz küre ortalaması 7394,17 ± 373,07 mm^3 ve AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu sonrası beyaz küre ortalaması 6979,58 ± 325,21 mm^3 olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında beyaz küre değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,349) (Tablo 24) (Şekil 17). *Hp* pozitif kontrol grubu (n=25), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası beyaz küre açısından karşılaştırıldı. *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu öncesi beyaz küre ortalaması 7794,80 ± 342,42 mm^3 ve *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu sonrası beyaz küre ortalaması 6943,20 ± 309,13 mm^3 olarak saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında beyaz küre değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı

azalma saptandı (p=0,034) (Tablo 25) (Şekil 18). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu ile beyaz küre değerinde değişim olmazken; *Hp* pozitif kontrol grubunda beyaz küre değeri *Hp* eradikasyonu ile anlamlı olarak azaldı.



Şekil 17. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Beyaz Küre Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Beyaz Küre Sayısı Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*Beyaz Küre: mm^3
*AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında beyaz küre değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,349).

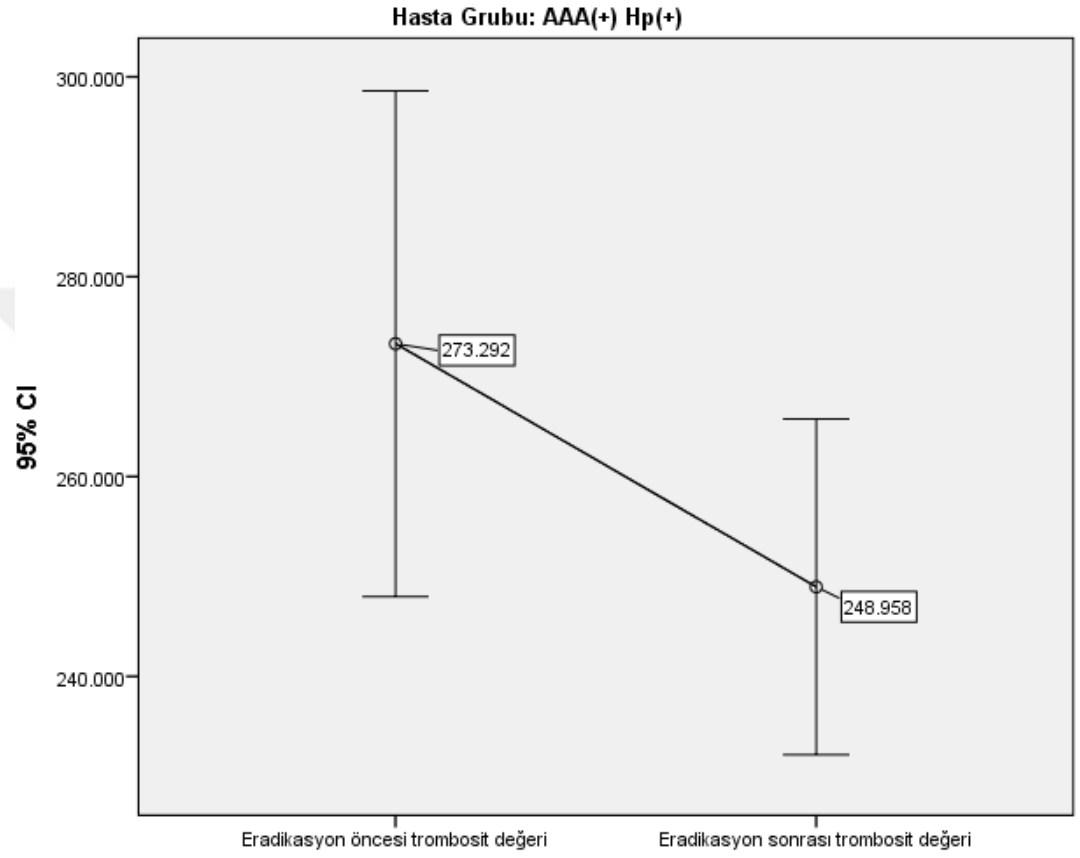


Şekil 18. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Beyaz Küre Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Beyaz Küre Sayısı Değerleri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*Trombosit Sayısı: mm^3
* *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında beyaz küre değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,034).

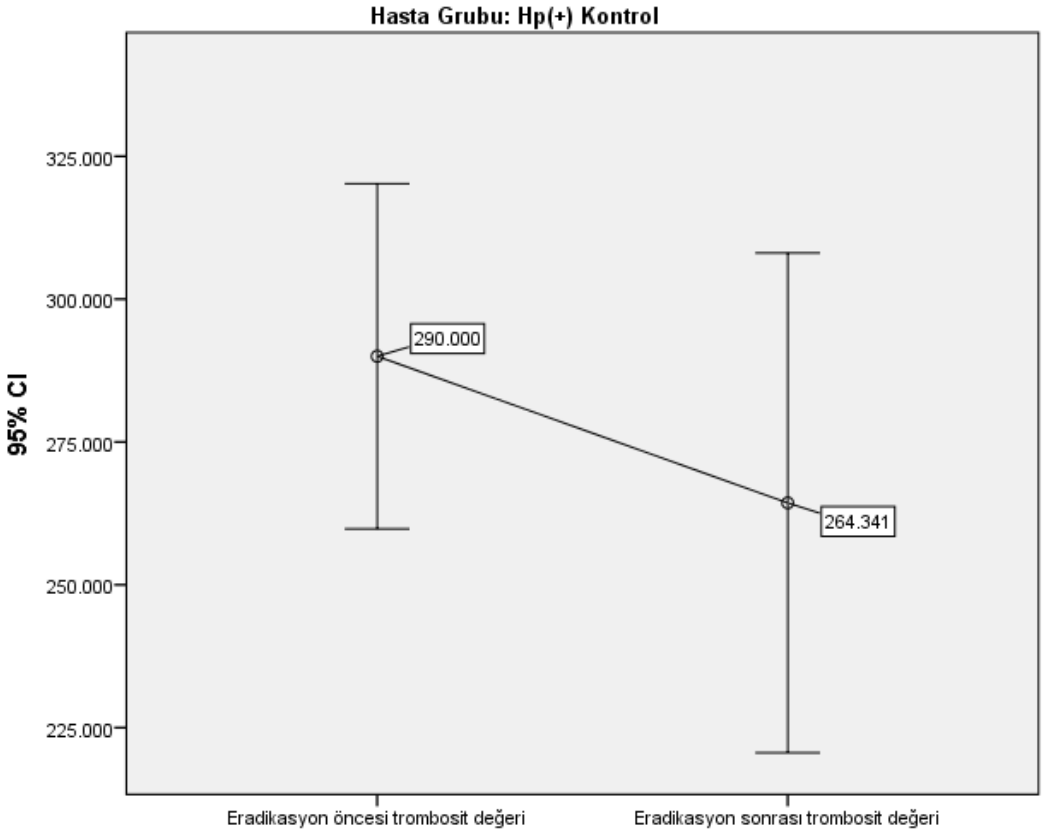
AAA tanılı *Hp* pozitif grup (n=24), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası trombosit sayısı açısından karşılaştırıldı. AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu öncesi trombosit sayısı ortalaması 273.291 ± 12.235 µL ve AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu sonrası trombosit sayısı ortalaması 248.958 ± 8124 µL olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu sonrasında, eradiksyon öncesine göre trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,022) (Tablo 24) (Şekil 19). *Hp* pozitif kontrol grubu (n=25), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası trombosit sayısı açısından karşılaştırıldı. *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu öncesi trombosit sayısı ortalaması 290.000 ± 14.627,83 µL ve *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu sonrası trombosit sayısı ortalaması 264.341,12 ± 21.192,23 µL olarak saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası

arasında trombosit sayısı değerinde düşüş saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,096) (Tablo 25) (Şekil 20). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu ile trombosit sayısı anlamlı olarak azaldı fakat *Hp* pozitif kontrol grubunda trombosit sayısı *Hp* eradikasyonu ile değişim göstermedi.



Şekil 19. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Trombosit Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Trombosit Sayısı Değerleri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*Trombosit Sayısı: µL
*AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,022).



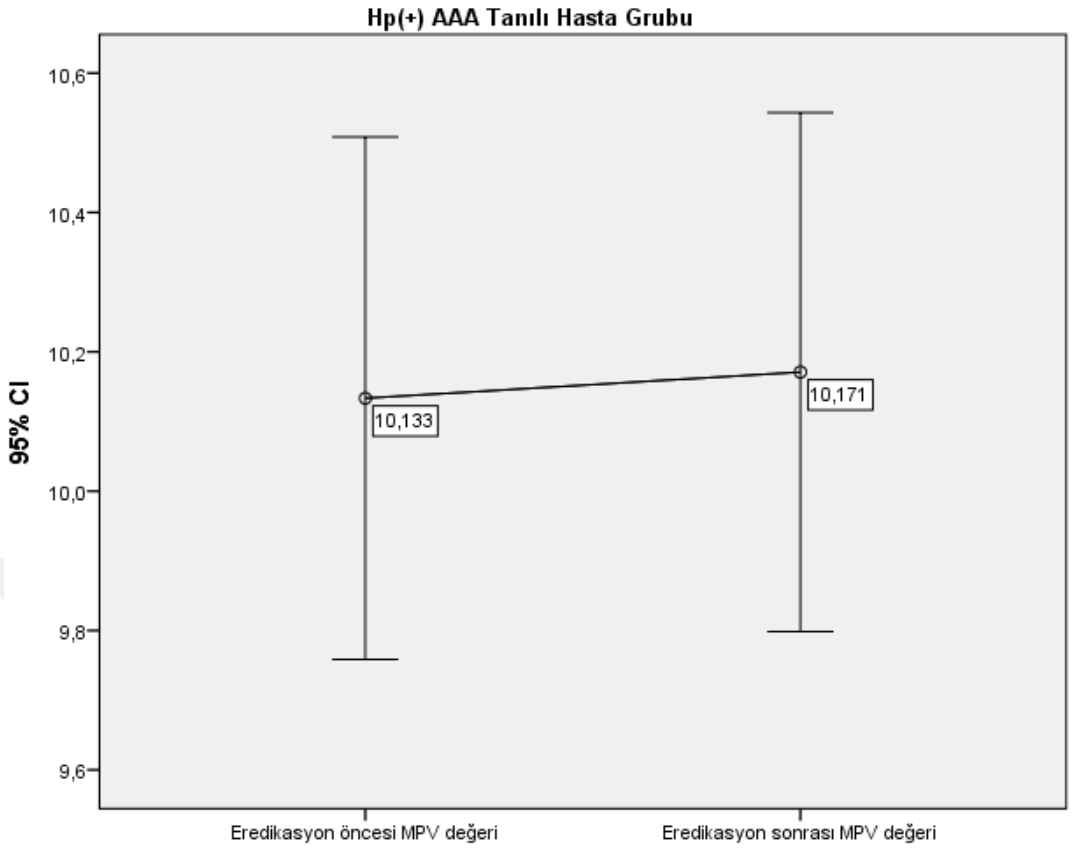
Şekil 20. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi Ortalama Trombosit Sayısı ile Hp Eradikasyonu Sonrası Ortalama Trombosit Sayısı Değerleri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı

*Trombosit Sayısı: µL

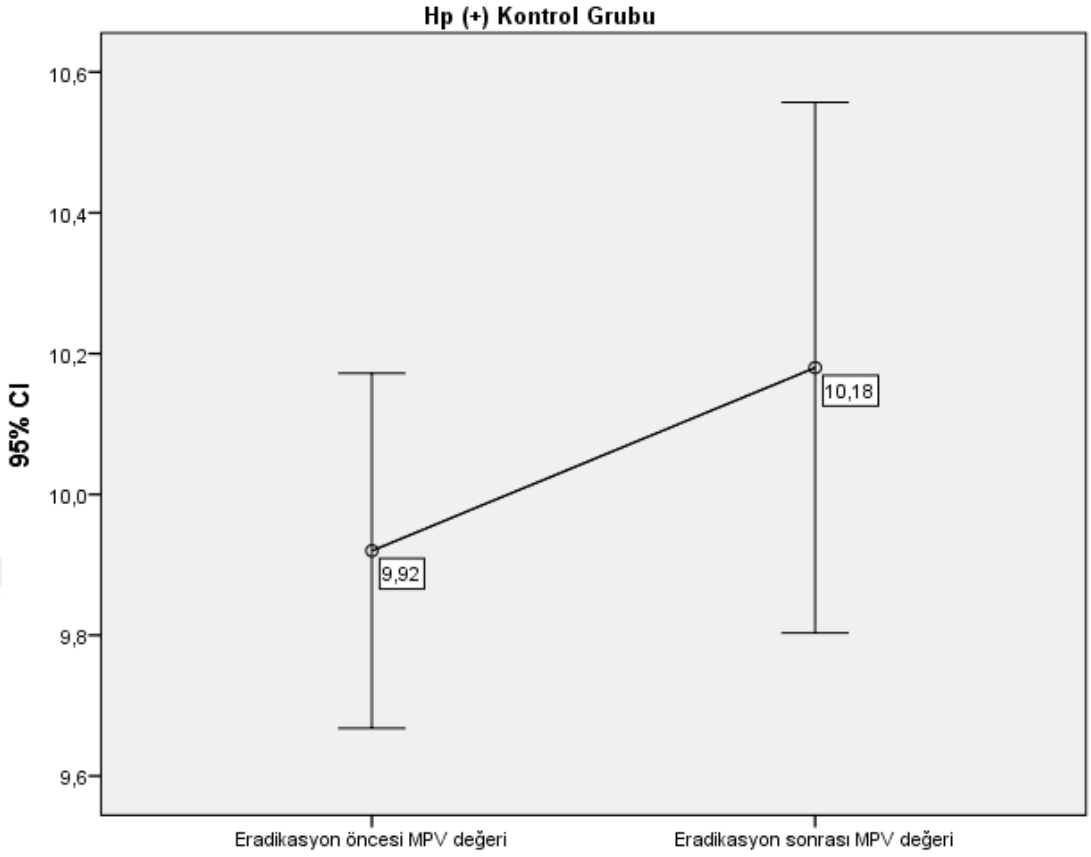
* *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında trombosit sayısı değerinde düşüş saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,096).

AAA tanılı *Hp* pozitif grup (n=24), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası MPV açısından karşılaştırıldı. AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu öncesi MPV ortalaması 10,13 ± 0,18 fL ve AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu sonrası MPV ortalaması 10,17 ± 0,18 fL olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında MPV değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,642) (Tablo 24) (Şekil 21). *Hp* pozitif kontrol grubu (n=25), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası MPV açısından karşılaştırıldı. *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu öncesi MPV ortalaması 9,92 ± 0,12 fL ve *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu sonrası MPV ortalaması 10,18 ± 0,18 fL olarak saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında MPV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0,035) (Tablo 25) (Şekil 22). *Hp* pozitif kontrol grubunda MPV değeri *Hp* eradikasyonu ile anlamlı olarak arttı.



Şekil 21. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi MPV Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası MPV Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*MPV: fL
*AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında MPV değeri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,642)

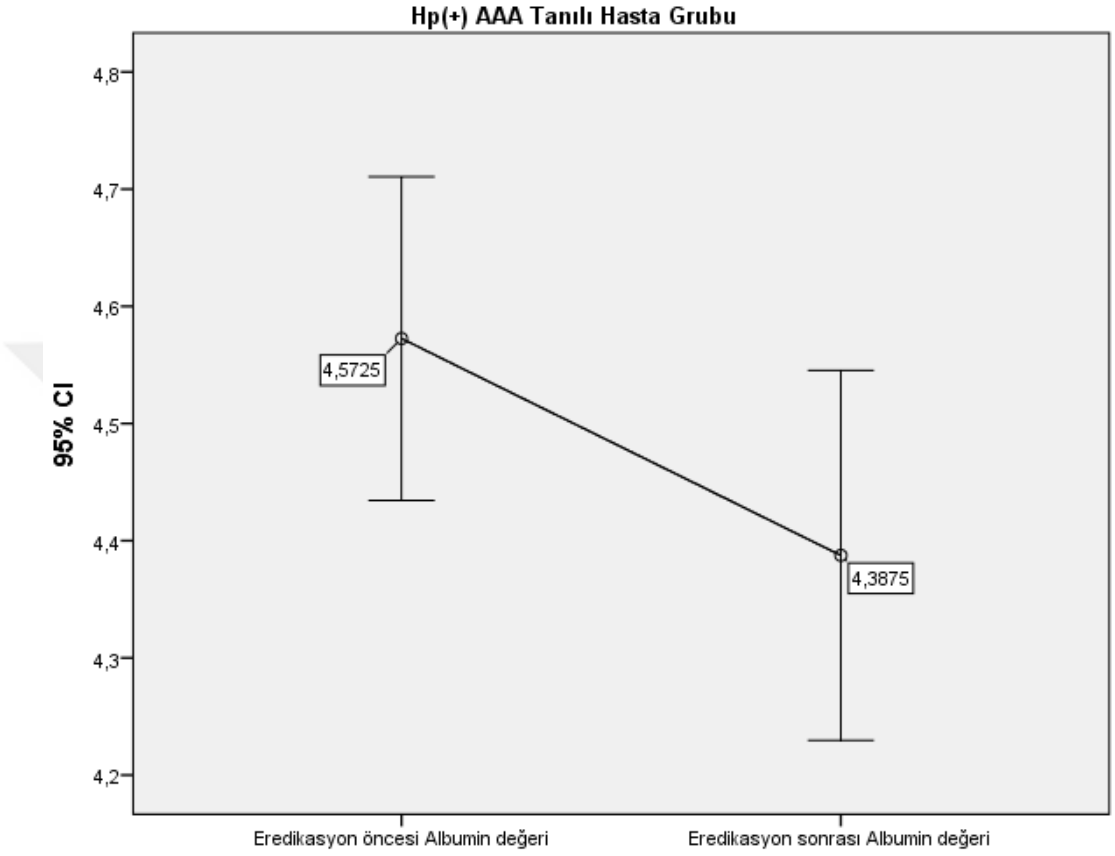


Şekil 22. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi MPV Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası MPV Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*MPV: fL
* *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında MPV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0,035).

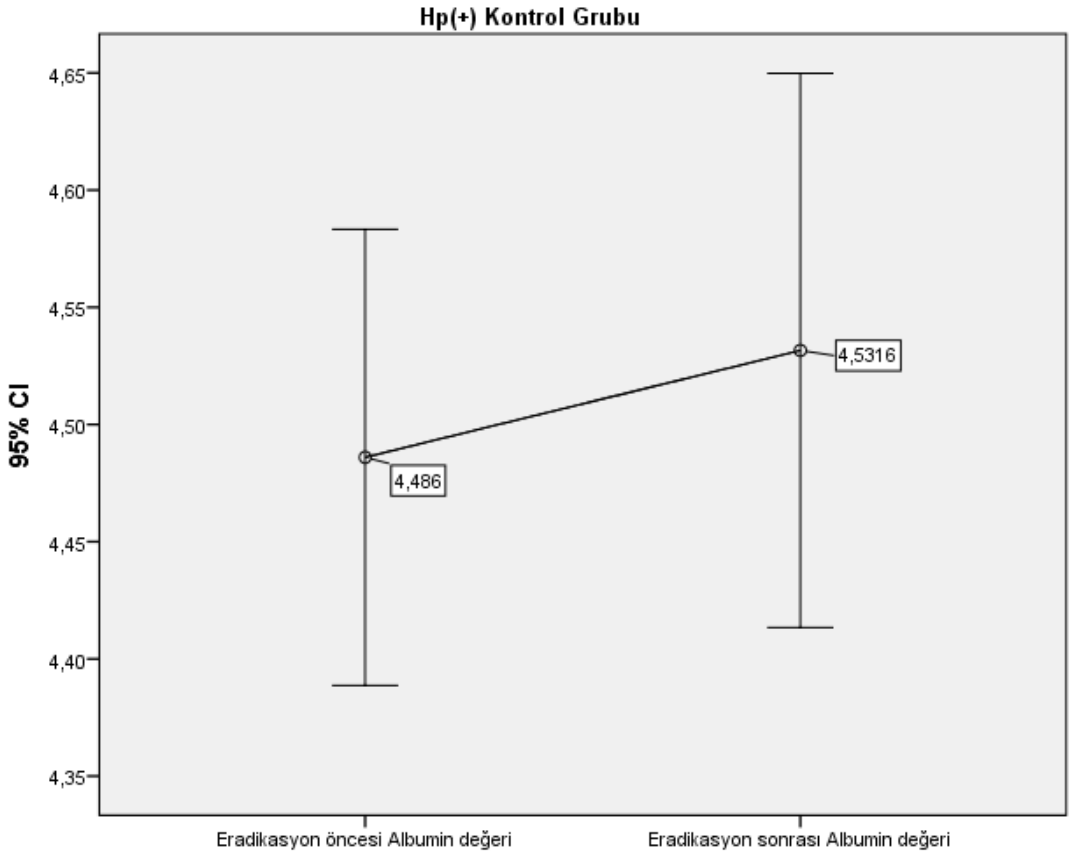
AAA tanılı *Hp* pozitif grup (n=24), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası albumin açısından karşılaştırıldı. AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu öncesi albumin ortalaması 4,57 ± 0,06 g/dL ve AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu sonrası albumin ortalaması 4,38 ± 0,07 g/dL olarak saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,030) (Tablo 24) (Şekil 23). *Hp* pozitif kontrol grubu (n=25), *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası albumin açısından karşılaştırıldı. *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu öncesi trombosit sayısı ortalaması 4,49 ± 0,47 g/dL ve *Hp* pozitif kontrol grubu *Hp* eradikasyonu sonrası albumin ortalaması 4,53 ± 0,57 g/dL olarak saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,443)

(Tablo 25) (Şekil 24). AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu ile albumin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı fakat *Hp* pozitif kontrol grubunda albumin *Hp* eradikasyonu ile değişim göstermedi.



Şekil 23. AAA Tanılı Hp Pozitif Grupta Hp Eradikasyonu Öncesi Albumin Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası Albumin Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*Albumin: g/dl
*AAA tanılı *Hp* pozitif grupta; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,030).



Şekil 24. Hp Pozitif Kontrol Grubunda Hp Eradikasyonu Öncesi Albumin Değeri ile Hp Eradikasyonu Sonrası Albumin Değeri Karşılaştırılması

*95% CI: % 95 güven aralığı
*Albumin: g/dl
* *Hp* pozitif kontrol grubunda; *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası arasında albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,443).

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan 64 AAA tanılı hastanın 21'i (% 32,8) erkek ve 43'ü (% 67,2) kadın hasta idi ve 64 AAA tanılı hastanın ortalama tanı konulan yaşı 21,52 ± 11,93 (medyan: 19,50, minimum:1, maksimum: 55) yıl olarak saptandı. AAA tanılı kadın hastaların ortalama tanı konulan yaşı 20,33 ± 12,54 yıl ve AAA tanılı erkek hastaların ortalama tanı konulan yaşı 23,95 ± 10,43 yıl olarak saptandı. Çalışmamıza alınan 64 AAA tanılı hastanın 40'ında (% 60,60) birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarında AAA aile öyküsü olduğu saptandı. Çalışmamızda AAA tanılı 64 hastanın 62'ünün (% 96,87) MEFV gen mutasyon sonucu mevcuttu. M694V gen mutasyon alleli % 61,29 ile en fazla tespit edilen MEFV gen mutasyon alleli oldu. Çalışmamızda MEFV gen mutasyonları ile TNF-α, IL-6, IL-8 ve SAA, CRP ve HsCRP değerleri arasında ilişki saptandı. Çalışmamızda AAA tanılı 64 hastanın 28'inde (% 43,75) *Hp* enfeksiyonu tespit edildi. Çalışmamızda atak geçiren AAA tanılı hastaların atak esnasında % 97,4'ünde karın ağrısı, % 46,2'sinde göğüs ağrısı, % 59,0'unda artrit ve artralji, % 66,7'sinde ateş ve % 10,3'ünde döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomları saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçiren hasta sayısı % 60 azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Çalışmamızda; AAA tanılı grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında; AAA tanılı grupta CRP değeri, her iki kontrol grubundan da istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. AAA tanılı grupta HsCRP değeri, her iki kontrol grubundan da istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası, eradikasyon öncesine göre CRP değerinde, HsCRP değerinde, trombosit sayısında ve albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); soy grubu Türk, Yahudi, Ermeni, Arap ve İtalyan olan bireylerde özellikle görülen, tipik olarak ateş epizotları ve lokalize serozal, sinovyal ve kutanöz enflamasyonlarla seyreden, atak dışı dönemde de enflamatuvar sürecinin işlediği, amiloidozun en önemli komplikasyon olduğu otoenflamatuvar bir hastalıktır (14, 15, 41).

Hp; spiral şeklinde, dünya nüfusunun ortalama % 50'sinde görülen, mide epiteline bağlanma kabiliyeti ile mide ortamında hayatta kalarak çoğalıp enfeksiyonlara neden olan ve gastrointestinal sistem dışında birçok hastalık ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olan bakteriyel enfeksiyondur (80, 81, 83, 104).

Bu çalışmamızda *Hp* eradikasyon tedavisi verilen AAA hastaları ve ek hastalık öyküsü olmayan sadece dispepsi nedeniyle *Hp* eradikasyon tedavisi verilen ve tamamen sağlıklı kontrol grupları prospektif olarak incelendi. AAA hastaları atak dışı dönemlerinde değerlendirildi.

Bu çalışmamızda AAA tanılı hasta grubu, *Hp* (+) ve sağlıklı kontrol grubu laboratuvar özellikleri karşılaştırılarak ve AAA hasta grubunda *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası laboratuvar ile klinik özellikleri kendi içinde ve *Hp* (+) kontrol grubunun eradikasyon öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ile karşılaştırarak; *Hp* eradikasyonunun, AAA hastalarında atakların klinik özelliklerinde ve/veya enflamatuvar göstergelerde gerileme olup olmadığı değerlendirildi. Bu değerlendirme ile AAA hastalarında *Hp* eradikasyonu ile bu hastalarda mevcut olan bazal enflamasyonda gerileme olup olmadığının yorumlanması amaçlandı.

Farklı kaynaklarda AAA hastalığının erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (24, 33). Sohar ve arkadaşları hastalığın kadınlarda inkomplet bir penetrans gösterebileceğinden bahsederek hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirmişlerdir (42). Mneimneh ve arkadaşları tarafından 321 AAA hastasında yapılan bir çalışmada erkek:kadın oranı 1,1:1 olarak belirtilmiştir (29). *Turkish FMF Study Group* tarafından Türkiye'de yapılan çok merkezli 2838 hastayı içeren bir çalışmada; erkek:kadın oranı 1,2:1 olarak tespit edilmiştir (21). Çağlar ve arkadaşları tarafından AAA tanılı 81 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada ise erkek:kadın oranı 1,31:1 olarak bildirilmiştir (109). 2016 yılında Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 95 AAA tanılı hastanın erkek:kadın oranı 1:3,13 olarak bildirilmiştir (110). Çalışmamıza alınan 64 AAA tanılı hastanın 21'i (% 32,8) erkek ve 43'ü (% 67,2) kadın hasta idi. Erkek:kadın oranını 1:2,04 olarak tespit ettik. AAA tanılı tüm hastaların yaş ortalaması 33,00 ± 13,74 (19-69) yıl olarak saptandı. Aradaki fark muhtemel sevk saptırmasından kaynaklanmaktadır.

2016 yılında Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 95 AAA tanılı hastanın ortalama VKİ 23,72 ± 5,37 kg/m^2 olarak bildirilmiştir (110). Twig ve arkadaşları, 2014'te AAA hastaları ile yapmış oldukları kardiyovasküler ve metabolik risk faktörü çalışmasında AAA hastalarının ortalama VKİ: 24,12 kg/m^2 tespit etmişlerdir (111). Çalışmamıza alınan 64 AAA tanılı hastanın ortalama VKİ'si 23,09 ± 4,15 kg/m^2 olarak saptandı. Bu oran erkeklerde 24,57 ± 3,99 kg/m^2 olarak ve kadınlarda 22,90 ± 4,15 kg/m^2 olarak saptandı. Tüm çalışmalardaki hasta popülasyonları çalışmamız ile benzer olarak VKİ açısından 18,55-24,99 kg/m^2 aralığı olan ideal kilo ortalaması aralığındaydı.

Ben-Chetrit ve arkadaşları tarafından 60 erkek hastada yapılan bir çalışmada yapılan bir çalışmada tanı konulan yaş ortalaması 23.2 ± 9.37 (7-49) yıl olarak bildirilmiştir (112). Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada; 95 AAA tanılı hastanın ortalama tanı konulan yaşı 24,95 ± 12,21 yıl (medyan 25; min-maks 3-58 yıl) ve kadınların ortalama tanı konulan yaşı 25,13 ± 12,14 yıl ve erkeklerin ortalama tanı konulan yaşı 24,05 ± 12,26 yıl olarak bildirilmiştir (110). Çalışmamıza alınan 64 AAA tanılı hastanın ortalama tanı konulan yaşı 21,52 ± 11,93 (medyan: 19,50, minimum:1, maksimum: 55) yıl olarak saptandı. AAA tanılı kadın hastaların ortalama tanı konulan yaşı 20,33 ± 12,54 yıl ve AAA tanılı erkek hastaların ortalama tanı konulan yaşı 23,95 ± 10,43 yıl olarak saptandı. Çalışmalarda tanı konulan yaşlar benzerdi.

Cebeci ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise; AAA aile öyküsü %44,2 olarak bildirilmiştir (113). Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada; aile öyküsü sorgulanan 92 AAA hastasının %70,7'sinde AAA aile öyküsü olduğu saptanmıştır (110). Çakmak ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada; AAA aile öyküsü %60 olarak tespit edilmiştir (114). Mneimneh ve arkadaşları tarafından 321 AAA hastasında yapılan bir çalışmada AAA aile öyküsü %40,8 olarak bildirilmiştir (29). Çalışmamıza alınan 64 AAA tanılı hastanın 40'ında (% 60,60) birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarında AAA aile öyküsü olduğu saptandı. Bu hastaların 17'si (% 42,5) AAA tanılı *Hp* pozitif hasta ve 23'ü (% 57,5) AAA tanılı *Hp* negatif hasta olarak tespit edildi. AAA tanılı *Hp* pozitif hastalar ile AAA tanılı *Hp* negatif hastalar arasında AAA aile öyküsü açısından

istatistiksel farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda AAA aile öyküsü oranının daha yüksek olması bölgemizde akraba evliliği oranının daha fazla olması (Türkiye İstatistik Kurumu 2012 verilerine göre Türkiye ortalaması: % 23,3, Doğu Anadolu Bölgesi ortalaması: % 30,5) ile açıklanabilir.

Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada; kolşisin kullanım oranı % 91,5, kullanılan kolşisin dozu aralığı 0,5-2,0 mg/gün, kolşisin tedavisine yanıt oranı % 89,5 ve tedavi ile hiç atak geçirmeme oranı % 33,7 olarak bildirildi. Çalışmamıza alınan 64 AAA tanılı hastanın tamamı kolşisin tedavisi kullanmaktaydı. AAA tanılı hastalardan 4'ünün (% 6,2) kolşisin tedavisini düzenli kullanmadığı saptandı. Çalışmamızda AAA tanılı hastaların 25'inde (% 39,06) kolşisin tedavisi ile hiç atak öyküsü yoktu. Kolşisin tedavisi altında atak geçiren 35 (% 54,68) hastanın ise kolşisin tedavisi ile ataklarında gerileme tespit edildi. Toplamda kolşisin tedavisine 60 (% 93,75) hastanın yanıt verdiği tespit edildi. AAA tanılı hastaların (en sıklıkla; 41 hasta 1 mg/gün dozundan) günlük 0,5-1,5 mg/gün dozundan kolşisin tedavisini kullandığı görüldü. Yetişkin AAA hastalarındakolşisin dozu 1-2 mg/gün arasında değişir (70). Hastaların yaklaşık % 90-95'i kolşisin tedavisi ile klinik düzelme görülür (75). Çalışmamızdaki kolşisin dozu ve cevabı literatür ile uyumlu ve diğer çalışma ile benzer olarak tespit edildi.

Literatürde; M694V mutasyonu % 20 ile % 65 arasında değişen oranlarda AAA hastalarında pozitifliği saptanarak en fazla görülen mutasyon olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, AAA için tanı kriterlerini karşılayan kişilerin yaklaşık yüzde 10 ile 20'sinde MEFV gen mutasyonu tespit edilmemiştir (30, 31). Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada; en sık AAA gen mutasyonu %48 olarak M694V gen mutasyon aleli olarak ve MEFV gen mutasyonu tespit oranı % 94 olarak bildirilmiştir (110). *Turkish FMF Study Group* tarafından Türkiye'de yapılan çok merkezli 2838 hastayı içeren bir çalışmada; 1090 hasta allel frekansları açısından değerlendirilmiş ve M694V % 51,4 ile en sık ve M680I % 14,4 ve V726A % 8,6 olarak bildirilmiştir (21). Doğu Anadolu Bölgesi'nde Albayrak ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada ise, en sık görülen MEFV gen mutasyonu % 53 oranıyla M694V olarak tespit edilmiştir (115). Çalışmamızda AAA tanılı 64 hastanın 62'si (% 96,87) MEFV gen mutasyon sonucu mevcuttu. Bu

hastaların MEFV gen mutasyon sonuçlarına bakıldığında; hastalardan 29'unda (% 45,31) tek gen mutasyonu saptanırken diğer 33'ünde (% 54,69) birleşik heterozigot gen mutasyonu saptandı. İki hastada hastanemizde çalışılan E148Q, P369S, H478Y, F479L, S675N, G678E, M680L, M680I G>A, M680I G>C, T681I, I692del, M694V, M694L, M694I, K695R, K695M, R717S, I720M, V722M, V726A, A744S, R761H mutasyonlarından herhangi biri saptanmadı. Bu hastalarda MEFV gen mutasyon analizi sık izlenen mutasyonların araştırılması şeklinde yapılmıştır. MEFV gen mutasyon analizi DNA dizi analizi şeklinde yapılırsa, tespit edilemeyen 2 hastanın da mutasyonları tespit edilebilir. M694V gen mutasyon alleli % 61,29 ile en fazla tespit edilen MEFV gen mutasyon alleli oldu. Bulgularımız literatür ve diğer çalışmalar ile uyumlu olarak bulundu.

Çağlar ve arkadaşları tarafından 81 MEFV gen mutasyonu tespit edilmiş hastada yapılan bir çalışmada; ESH değeri M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda atak sırasında ve sonrasında diğer hastalardan yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına karşın M694V homozigot olanlarda amiloidoz ve ağır hastalık görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (115). Barut ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise trombositozu ve anemisi olan hastalarda M694V homozigot gen mutasyonu daha sık olarak saptanmıştır (116). Çalışmamızda M694V heterozigot + V726A heterozigot birleşik mutasyonlarının ortalama TNF-α, IL-6, IL-8 ve SAA değerleri, tüm mutasyonlar içerisinde en düşük olarak saptandı. E148Q heterozigot mutasyonun TNF-α, IL-6, IL-8 ve ESH değerleri tüm mutasyonlar içerisinde en yüksek ve CRP ve HsCRP değeri tüm mutasyonlar içerisinde en düşük olarak saptandı. M680I heterozigot mutasyonunda SAA değeri tüm mutasyonlar içerisinde en yüksek ve ESH değeri tüm mutasyonlar içerisinde en düşük olarak saptandı. M694V homozigot mutasyonu olan hastaların CRP ve HsCRP değeri, tüm mutasyonlar içerisinde en yüksek olarak saptandı. Çalışmamızda TNF-α, IL-6, IL-8, SAA ve HsCRP değerleri açısından MEFV gen mutasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. M694V homozigot ve E148Q heterozigot mutasyonları olan hastaların ortalama ESH değeri diğer mutasyon gruplardan yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. M694V homozigot gen mutasyonu olanlarda ortalama HsCRP değeri, M694V

heterozigot + M680I heterozigot birleşik, M680I heterozigot, M694V heterozigot ve E148Q heterozigot mutasyonları olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Çalışmamızdaki bulgular diğer çalışmalar ile örtüşmektedir. M694V homozogit gen mutasyonunda HsCRP değerinin yüksek olması diğer gen mutasyonlarına göre enflamasyonun daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek enflamasyona sahip hastalarda amiloidoz daha sık görülür (115, 116). AAA tanılı hasta takibinde; özellikle M694V homozigot gen mutasyonu olmak üzere enflamatuvar değerlerin yüksek olarak saptandığı diğer mutasyonlar olan E148Q heterozigot ve M680I heterozigot gen mutasyonları olan hastalarda amiloidoz açısından takiplerin daha sık yapılması düşünülebilir.

Hp enfeksiyonunun ülkemizde görülme sıklığı gelişmekte olan ülkeler ile korelasyon gösterir. Türkiye'de erişkin popülasyonunda görülme sıklığı % 67.6-% 81.3 arasındadır. Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının Doğu Anadolu Bölgesi'nde Şubat 2010 – Temmuz 2011 arasında yapmış oldukları bir çalışmada; bölgemizde *Hp* sıklığı % 71 olarak bulunmuştur (84). Çiftel ve arkadaşlarının Şubat-Ekim 2015 arasında Erzurum bölgesinde yaptıkları başka bir çalışmada ise azalma göstererek bu oran % 57.7 olarak bulunmuştur (117). Özel ve arkadaşlarının 42 AAA hastası ile yapmış oldukları bir çalışmada *Hp* prevalansını %73,9 (5) olarak, Özaltın ve arkadaşlarının yapmış oldukları 85 pediatrik yaş grubundaki AAA tanılı hastada *Hp* prevalansı % 50,6 (8) ve Tüzün ve arkadaşlarının 44 AAA hastası ile yapmış olduğu farklı bir çalışmada ise *Hp* prevalansını %68,2 (118) olarak bildirilmiştir. Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında 95 AAA hastası ile yapılan bir çalışmada *Hp* prevalansını % 49,5 olarak bildirilmiştir (110). Çalışmamızda AAA tanılı 64 hastanın 28'inde (% 43,75) *Hp* enfeksiyonu tespit edildi. 27 hastaya *Hp* eradikasyon tedavisi verildi. Bu hastalardan tedaviyi kabul eden 27'sinin toplam 24'ünde *Hp* eradike edildi. Toplam eradikasyon oranı % 88,8 olarak tespit edildi. Birinci seride eradikasyon oranı ise % 83,3 olarak tespit edildi. *Hp* pozitif kontrol grubunun toplam eradikasyon oranı % 80 olarak tespit edildi. AAA tanılı *Hp* pozitif grup ile *Hp* pozitif kontrol grubunun eradikasyon oranları karşılaştırıldı. Eradikasyon oranları arasında fark tespit edilmedi. AAA tanılı hastaların oransal olarak daha yüksek eradikasyon oranına sahip olmasının nedeni, bu hastaların tedaviyi benimseme ve tedavi uyumluluk oranlarının daha

yüksek olması olabilir. Yıllar içerisinde bölgemizde yapılan çalışmalarda *Hp* enfeksiyon oranları giderek azalmaktadır. Çalışmamızda AAA grubunda önceki çalışmalardan daha düşük *Hp* enfeksiyonu oranı tespit ettik. Bizim çalışmamızdaki *Hp* prevalansı oranları Güngör Albayrak ve arkadaşlarının ve Özaltın ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzer olarak saptandı. *Hp* prevalansınındaki azalış, bölgemizde yıllar içerisinde yapılan *Hp* eradikasyonun başarısını göstermektedir. Gelişmişlik düzeyi ile artan antibiyotik kullanım oranının ve kişisel hijyen kurallarına hasssasiyetin artmasının da bu durumda azalmaya katkısı olabiliceğini düşünmekteyiz.

Turkish FMF Study Group tarafından yapılan çok merkezli 2838 hastadan oluşan bir çalışmada atak sırasında hastalarda % 93,7 karın ağrısı, % 92,5 ateş, % 47,4 artrit, % 39,6 miyalji % 31,2 göğüs ağrısı ve % 20,9 erizipel benzeri eritem semptomları saptanmıştır (21). Albayrak ve arkadaşları tarafından Doğu Anadolu Bölgesi'nde yapılan başka bir çalışmada ise hastalarda atak esnasında % 81'inde karın ağrısı, % 76'sında ateş ve % 22'sinde artrit semptomları tespit edilmiştir (115). Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan 85 hastadan oluşan bir çalışmada olguların atakları esnasında; % 86,3'ünde karın ağrısı, % 84,2'sinde ateş, %78,9'unda artrit ve artralji, % 46,3'ünde göğüs ağrısı ve % 12,6'sında döküntü semptomları saptandığı bildirilmiştir (110). Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, AAA hastalarının atakları sırasında % 91,9'unda karın ağrısı, % 75,1'inde artrit, % 37,9'unda göğüs ağrısı ve % 11,6'sında döküntü semptomları bildirilmiştir (19). Çalışmamızda atak geçiren AAA tanılı hastaların atak esnasında % 97,4'ünde karın ağrısı, % 46,2'sinde göğüs ağrısı, % 59,0'unda artrit ve artralji, % 66,7'sinde ateş ve % 10,3'ünde döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomları saptandı. Literatür ve diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında; özellikle Güngör Albayrak ve arkadaşları ve Albayrak ve arkadaşları tarafından bölgemizde yapılan çalışmalar ile küçük farklılıklar harici benzer olarak görülmüştür. Çalışmamızda artrit ve artralji beraber değerlendirildiğinden ve diğer kas semptomları ile hastalar tarafından karıştırılabileceğinden, bu sepmtomları diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda bulmamıza neden olmuştur şeklinde düşünmekteyiz. Göğüs ağrısı şikayetinin daha yüksek bulunmasının nedeni olarak, çalışmamızda dispeptik şikayetleri olan hastaların bulunması ve hastaların AAA atak plörit şikayeti ile dispeptik yakınmalar ile ilişkili

gastroözofageal reflü şikayetlerini karıştırmalarından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Demirtürk ve arkadaşlarının kolşisin tedavisine ara verdikten sonra yapmış oldukları 32 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada; AAA tanılı *Hp* pozitif hastalarda AAA tanılı *Hp* negatif hastalara kıyasla atak sıklığını ve atak süresini daha fazla tespit etmişlerdir (108). Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan 85 hastadan oluşan bir çalışmada AAA tanılı *Hp* pozitif ve *Hp* negatif hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında; ateş, karın ağrısı, döküntü, artrit ve artralji semptomu oranında istatistiksel farklılık saptanmadığı ve *Hp* negatif grubun göğüs ağrısı oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir. *Hp* pozitif hastalarda geçirilen atakların ortalama süresi *Hp* negatif gruptan daha yüksek bildirilmişken, atak sıklığı *Hp* negatif grubu hastalarda daha yüksek oranlarda bildirilmiştir. Fakat oranlar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bildirilmemiştir (110). Çalışmamızda AAA tanılı *Hp* pozitif grup ile AAA tanılı *Hp* negatif grup arasında ortalama atak sıklığı, geçirilen atakların ortalama süresi ve geçirilen atakların şiddet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda atak geçiren AAA tanılı hastaların % 46,2'si AAA tanılı *Hp* pozitif grupta ve % 53,8'i AAA tanılı *Hp* negatif grupta saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubunda hastaların atak esnasında % 100'ünde karın ağrısı, % 50'sinde göğüs ağrısı, % 61,1'inde artrit ve artralji, % 66,7'sinde ateş ve % 5,6'sında döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomları tespit edildi. AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubunda hastaların atak esnasında % 95,2'sinde karın ağrısı, % 42,9'unda göğüs ağrısı, % 57,1'inde artrit ve artralji, % 66,7'sinde ateş ve % 14,3'ünde döküntü (erizipel benzeri eritem) semptomları tespit edildi. AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında karın ağrısı semptom sıklığı, göğüs ağrısı semptom sıklığı, artrit ve artralji semptom sıklığı, ateş semptom sıklığı ve döküntü (erizipel benzeri eritem) semptom sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu. Çalışmamızda, AAA tanılı *Hp* pozitif hasta grubu ile AAA tanılı *Hp* negatif hasta grubu arasında geçirilen atakların ortalama karın ağrısı süresi, geçirilen atakların ortalama göğüs ağrısı süresi, geçirilen atakların ortalama artrit ve artralji süresi, geçirilen atakların ortalama ateş süresi ve geçirilen atakların ortalama döküntü (erizipel benzeri eritem) süresi açısından istatistiksel fark yoktu. Çalışmalarda farklı

sonuçlar bulunmuş olup, bu konu ile ilgili çalışmalar çoğunlukla laboratuvar değerlendirilmesi şeklinde tasarlanmıştır. Bu konuyu tam olarak açıklamak için daha fazla sayıda hasta ile daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Demirtürk ve arkadaşları yapmış oldukları 32 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada; AAA tanılı *Hp* pozitif hastalarda eradikasyon sonrası atak sıklığı ve süresini eradikasyon öncesi atak sıklığı ve süresine göre istatistiksel olarak daha düşük tespit etmişlerdir (108). Çalışmamızda; AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu verilen, eradikasyon sağlanan ve atak geçiren 15 hasta, en az atak geçirdikleri periyot süresi kadar ve ortalama atak geçirdikleri periyot süresinin 2 katından daha fazla süre klinik olarak takip edildi. AAA tanılı *Hp* pozitif *Hp* eradikasyonu yapılmış olan 15 hastanın ortalama atak geçirme süresi ile bu hastaların ortalama klinik takip süreleri eşleştirilmiş örneklem t testi ile analizlendi ve klinik takip süresi istatistiksel olarak atak süresinden anlamlı yüksek bulundu. Bu istatistik sonuç ile hastaların yeterli süre takip edildiği doğrulandı. *Hp* eradikasyonu sonrası bu hastalardan 9 tanesi takip süresince atak geçirdikleri periyodun en az 2 katı kadar takip süresi içerisinde atak geçirmedi. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçiren hasta sayısı % 60 azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama süresinde azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların şiddet skorunda azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası karın ağrısı semptom varlığı ve süresi, göğüs ağrısı semptom varlığı ve süresi, artrit ve artralji semptom varlığı ve süresi, ateş semptom varlığı ve süresi ve döküntü (erizipel benzeri eritem) semptom sıklığı ve süresi arasında fark tespit edilmedi. Bu çalışmaların sonuçlarını değerlendirdiğimizde; kronik bir enflamatuvar yanıta neden olan *Hp* enfeksiyonunun AAA tanılı hastalarda atakların sayısını ve sıklığını artırabileceği ve eradikasyon tedavisi ile enflamatuvar yanıtın etkisinin azalması ile atak sayısını ve sıklığını azaltabileceğini düşünmekteyiz. Atak geçiren bazı hastalar eradikasyon tedavisi sonrası atak geçirmeyebilir. Mevcut literatürde aynı

soruyu değerlendiren başka bir çalışma daha bulamadık. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Demirtürk ve arkadaşlarının 32 hasta üzerinde CRP, ESR, ferritin, fibrinojen ve beyaz küre değerleri ile yapmış oldukları prospektif bir çalışmada; AAA tanılı *Hp* pozitif hastalar ile AAA tanılı *Hp* negatif hastalar arasında istatistiksel olarak fark tespit etmemişlerdir (108). Korkmaz ve arkadaşlarının 49 AAA tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada; AAA hastalarında atak dışı dönemde hastaların %63'ünde en az bir akut faz reaktanının, %25 hastada ise iki ya da daha fazla akut faz reaktanının normalden yüksek seyrettiğini belirtmişlerdir (119). Çakmak ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise AAA hastalarının % 30'unda atak dışı dönemde en az bir akut faz reaktanında yükseklik olduğu bildirilmiştir (114). Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan 85 hastadan oluşan bir çalışmada, AAA tanılı *Hp* pozitif ve *Hp* negatif hastaların HsCRP, CRP, beyaz küre, MPV, sedimentasyon, ferritin, hemoglobin, albümin, fibrinojen, haptoglobulin ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak farklılık bildirilmemiştir (110). Özel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise AAA tanılı hastalarda, atak dışı dönemde, *Hp* pozitif ve *Hp* negatif gruplarda IL-6, fibirinojen ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bildirilmemiştir (5). Özaltın ve arkadaşlarının pediatrik hasta grubunda yapmış olduğu başka bir çalışmada ise; *Hp* pozitif AAA hastalarının ESH, CRP ve fibrinojen değerlerini *Hp* negatif AAA hastalarının değerlerinden yüksek bulmuşlardır (86). Çalışmamızda; AAA tanılı *Hp* pozitif grup, AAA tanılı *Hp* negatif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arası TNF-α, IL-6, ,IL-8, SAA, ESH, beyaz küre, trombosit sayısı, MPV, albümin, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Gruplar arası CRP ve HsCRP değerleri istatistiksel olarak farklı saptandı. AAA tanılı grupta CRP değeri, her iki kontrol grubundan da istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. AAA tanılı grupta HsCRP değeri, sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. CRP değerinde *Hp* enfeksiyonu olan AAA hastalarında yükseklik saptamamız, Özaltun ve arkadaşlarının çalışmaları ile korelasyon göstermektedir. Literatürde AAA tanılı hastalarda atak dışı

dönemde de bazal bir enflamasyon olduğu bildirilmiştir (12, 13). Çalışmamızda AAA tanılı hastalarda diğer gruplardan daha yüksek CRP ve HsCRP değerlerini bulmamız bu durumu doğrulamaktadır. Özel ve arkadaşlarının AAA hastalarında yapmış olduğu farklı bir çalışmada ise, *Hp* eradikasyonu sonrası CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamış fakat IL-6 seviyelerinde istatiksel olarak anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir (5). Güngör Albayrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan 85 hastadan oluşan bir çalışmada, AAA tanılı *Hp* pozitif hastaların *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırılmış ve albümin, haptoglobulin ve fibrinojen değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Orantısal olarak HsCRP değerinde gerileme tespit edilmiş fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinde anlamlı düzeyde düşme olduğu bildirilmiştir (110). Demirtürk ve arkadaşları 32 hastayla ve CRP, ESR, ferritin, fibrinojen ve beyaz küre değerleri ile yapmış oldukları prospektif bir çalışmada; AAA tanılı *Hp* pozitif hastalarda *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak fark tespit etmemişlerdir (108). Nidorf ve arkadaşlarının stabil koroner arter hastalığı olan hastalarla yapmış oldukları bir çalışmada, kolşisin kullanımının HsCRP değerinde gerilemeye neden olduğu bildirilmiştir (120). Çalışmamızda; AAA tanılı *Hp* pozitif grup, *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. İki grup arası TNF-α, IL-6, IL-8, SAA, ESH, beyaz küre, MPV, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ayrıca kontrol grubu olan *Hp* pozitif kontrol grubu da *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı İki grup arası TNF-α , IL-6, IL-8, SAA, CRP, ESH, trombosit sayısı, albümin, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası, eradikasyon öncesine göre CRP değerinde, HsCRP değerinde, trombosit sayısında ve albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda *Hp* eradikasyonu sonrası, eradikasyon öncesine göre beyaz küre sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalış ve MPV değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Özel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada IL-6 seviyelerinde *Hp* eradikasyonu sonrası gösterilen düşüş çalışmamızda

gösterilememiştir. IL-6 ile ilişkili benzer başka çalışma olmadığından, bu durumun değerlendirilebilmesi açısından daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda TNF-α ve ön planda IL-6 aracılığıyla karaciğerden sentez edilen fibrinojenin (121, 122) hem AAA hastaları ile kontrol grupları arasında benzer değerlerde bulunması hem de *Hp* eradikasyonu sonrası düzeyinde azalma olmaması bu markerların AAA bazal enfeksiyonunu göstermeyeceğini; sadece atak dönemlerinde yükselen bir marker olabileceğini düşündürttü. Fibrinojen sentezinde AAA hastalarında patogenezden sorumlu temel mediyatör olan IL-1'in etkinliğinin minimal olması bu durumu açıklayabilir (25, 26). AAA'lı hastalarda pirin proteini genetik mutasyona uğradığı için enflamatuvar cevabın kontrol edilemediği düşünülmektedir (22). Pirin proteini, ASC'nin pirin bölgesine bağlanarak, ASC'nin interlökin-1ß (IL-1ß) sitokininin proteolitik aktivasyonundan ve apopitoz yolunun uyarılmasından sorumlu kaspaz olan kaspaz-1 (CASP1) enziminin etkileşimini engeller. Pirin fonksiyonunun bozulması sonucu hem IL-1ß tarafından düzenlenen enflamasyon basamağında, hem de CASP1 tarafından düzenlenen apopitoz yolunda oluşan bozulmanın AAA patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (24). Bu sürecin sonucunda, ön planda IL-1 ve IL-18'in ön planda olduğu enflamatuvar yanıt aracılığıyla AAA atağını indükleyen kemotaksiyi ve nötrofiliyi artıran inflamasyon mediatörleri salgılanır (25, 26). Ayrıca; AAA tedavisinde IL-1 reseptör antagonistlerinin, TNF inhibitörlerine göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (123). CRP'nin karaciğerden üretimi ise; IL-6, IL-1β, TNF-α, İnterferon-γ aracılığıyla olmaktadır (124). Hem patogenez hem de tedavi cevabı bize IL-1'in diğer enflamatuvar mediatörlere göre AAA'da enflamasyonu oluşturan temel mediyatör olduğunu göstermektedir. Bu durum IL-1 dışı enflamatuvar markerlerın patogenezde minimal öneme sahip olduğunu göstermektedir. IL-1, karaciğerden CRP sentezini artırdığından, bizim çalışmamızda CRP ve HsCRP değerleri diğer enflamatuvar göstergelere kıyasla AAA tanılı grupta kontrol gruplarına göre daha yüksek bulundu. AAA hastalığında bazal enflamasyon tespitinde CRP ve HsCRP diğer enflamatuvar göstergelere göre daha üstün olarak değerlendirilmiştir ve AAA tanılı hastaların bazal enflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılması önerilebilir. Bazal seviyeleri yüksekliği yanında ayrıca CRP ve HsCRP; *Hp* enfeksiyonu eradikasyonu sonrası anlamlı olarak azaldı. Bu durum ise *Hp* eradikasyon tedavisinin, AAA hastalarında

bazal enflamasyonda azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Bazal enflamasyondaki gerilemenin sonucu olarak; biz AAA hastalarında *Hp* eradikasyonunun klinik semptomlarda ve amiloidoza gidişte azalmaya neden olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda yer almayan IL-1'in benzer çalışmalarda değerlendirilmesinin; hem CRP ve HsCRP'nin bazal enflamasyonu göstermede ne derece önemli bir marker olabileceğini hem de AAA patogenezinde CRP, HsCRP ve IL-1'in öneminin anlaşılmasına fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca daha büyük grupları içeren, daha geniş çaplı ve klinik takip süresi daha uzun çalışmalar yapılması ile; *Hp* enfeksiyonu ile AAA kliniği ve enflamasyon ilişkisi daha iyi anlaşılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

M694V homozigot mutasyonu olan hastaların CRP ve HsCRP değeri, tüm mutasyonlar içerisinde en yüksek olarak saptandı. M694V homozigot gen mutasyonu olanlarda ortalama HsCRP değeri, M694V heterozigot + M680I heterozigot birleşik, M680I heterozigot, M694V heterozigot ve E148Q heterozigot mutasyonları olanlara göre yüksek saptandı.

Çalışmamızda AAA tanılı 64 hastanın % 43,75'inde *Hp* enfeksiyonu tespit edildi. Toplam eradikasyon oranı % 88,8 olarak tespit edildi. Birinci seride eradikasyon oranı ise % 83,3 olarak tespit edildi.

AAA tanılı *Hp* pozitif grup ile AAA tanılı *Hp* negatif grup arasında ortalama atak sıklığı, geçirilen atakların ortalama süresi ve geçirilen atakların şiddet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca semptomların varlığı ve atak süreleri açısından da (karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve artralji, ateş ve döküntü) farklılık yoktu.

AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçiren hasta sayısı % 60 azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası atak geçirme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu öncesi ve *Hp* eradikasyonu sonrası geçirilen atakların ortalama süresinde, geçirilen atakların şiddet skorunda ve semptomların varlığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda; AAA tanılı *Hp* pozitif grup, AAA tanılı *Hp* negatif grup, *Hp* pozitif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arası TNF-α, IL-6, IL-8, SAA, ESH, beyaz küre, trombosit sayısı, MPV, albümin, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Gruplar arası CRP ve HsCRP değerleri istatistiksel olarak farklı saptandı. AAA tanılı grupta CRP ve HsCRP değerleri, her iki kontrol grubundan da istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Bu durum bazal enflamasyonun göstergesidir.

Çalışmamızda; AAA tanılı *Hp* pozitif grup, *Hp* eradikasyonu öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında; İki grup arası TNF-α, IL-6, IL-8, SAA, ESH, beyaz küre, MPV, fibrinojen, ferritin, transferrin, haptoglobulin, kreatinin, BUN ve spot idrarda proteinüri değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. AAA tanılı *Hp* pozitif grupta *Hp* eradikasyonu sonrası, eradikasyon öncesine göre CRP, HsCRP, trombosit sayısında ve albumin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. *Hp* pozitif kontrol grubunda *Hp* eradikasyonu sonrası, eradikasyon öncesine göre beyaz küre sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalış ve MPV değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Atak dışında da enflamasyonun devam ettiği AAA tanılı hastalarda, farklı çalışmalarla birçok hastalık ile ilişkilendirilmiş olan *Hp* enfeksiyonunun AAA tanılı her hastada tespiti için araştırma yapılması ve *Hp* enfeksiyonu pozitif tespit edilen AAA hastalarına *Hp* eradikasyon tedavisi verilmesi önerilebilir. *Hp* eradikasyon endikasyonları içerinde AAA tanısı olması değerlendirilebilir. Bununla birlikte daha iyi sonuçlar açısından her iki hastalıkla ilişkili enflamatuvar sitokinlerin etkileşimini değerlendirebilecek ve hastaların uzun süreli takip edilerek *Hp* eradikasyonunun amiloidozu önlemede etkinliğinin gösterilebileceği farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca AAA hastalarında bazal enflamasyonun göstergesi olarak CRP ve HsCRP'nin diğer göstergelere göre daha ön planda kullanılması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kastner DL. Sistemik Otoinflamatuvar Hastalıklar. In: Gertz MA, editor. Goldman's Cecil Medicine. 24 ed. Ankara Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p1668-9.
2. Kastner DL. Ailevi Akdeniz Ateşi. In: Gertz MA, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 ed. İstanbul: Nobel Tip Kitabevi; 2013. p2142-5.
3. Erden G, Bal C, Güngör Torun O, et al. Ailesel Akdeniz Ateşi (Fmf) Düşünülen Olgularda Mefv Gen Mutasyonları Sıklığının İncelenmesi. Türk Hij Den Biyol 2008; 65(1): 1-5.
4. DL K. Amiloidoz. In: Gertz MA, editor. Goldman's Cecil Medicine. 24 ed. Ankara Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p1243-6.
5. Ozel AM, Demirturk L, Aydogdu A, et al. Effect of Helicobacter pylori infection and eradication therapy on interleukin-6 levels in patients with Familial Mediterranean Fever. Int J Clin Pract 2008; 62(5): 754-61.
6. Uyanık MH, Aktaş O. Helicobacter pylori'nin mikrobiyolojik tanısı. Eurasian J Med 2007; 39(3): 205-9.
7. Group ES. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The Lancet 1993; 341(8857): 1359-63.
8. Tüzün A, Erdil A, Yeşilova Z, et al. Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Helicobacter Pylori İnfeksiyonu. J Gastroenterohepatol 2003; 14(2): 82-5.
9. Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Hastalığında Akut Faz Yanıtı İle Tümör Nekrozis Faktör-İnterlökin-8 ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Ankara Univ Tıp Fak Mecm 2002; 55(02).
10. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340(6): 448-54.
11. Ayar Y, Ersoy A, Yıldız A, et al. Böbrek Tutulumlu Amiloidoz Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi The Evaluation of Amyloidosis Cases with Renal Involvement: A Single-Center Experience. Turk Neph Dial Transpl 2015; 24(1): 68-73.

12. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediter ranean fever. The Lancet 1999; 353(9162): 1415.
13. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. Turk Nefrol Diyal Transplant Derg 2003; 12(1): 1-7.
14. Kastner DL. Hereditary Recurrent Fever Syndromes. In: Siegel RM, editor. Goldman-Cecil Medicine. 24 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p1739-44.
15. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. ASH Education Program Book 2005; 2005(1): 74-81.
16. Janeway TC, Mosenthal H. An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allıed To Recurrent Vomıtıng: Wıth A Study Of The Nıtrogen Metabolısm. Arch Intern Med 1908; 2(3): 214-25.
17. Roda PI. Genetics of familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 1999; 130(9): 780.
18. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tip Cem Mec No 1946; 12.
19. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Med Genet 2001; 9(7): 553.
20. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial mediterranean fever. Acta Medica 2014; 57(3): 97-104.
21. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005; 84(1): 1-11.
22. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood 2000; 95(10): 3223-31.
23. 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 Rheumatism 2004; 50(11): 3679-89.
24. Wang DQ, Bonfrate L, de Bari O, et al. Familial Mediterranean fever: from pathogenesis to treatment. , J Genet Syndr Gene Ther 2014; 5(5): 1.
25. Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(8): 9-11.

26. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol 2016; 17(8): 914.
27. Gang N, Drenth J, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1999; 26(4): 890-7.
28. Touitou I. International Society Of Systemic Auto-inflammatory Diseases MEFV Sequence Variants 2019 [cited 2019 3 Eylül]. Available from: https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1.
29. Mneimneh S, Naous A, Naja Z, et al. Familial Mediterranean Fever: Clinical and Genetic Characteristics among Lebanese Pediatric Population. Open J Rheumatol Autoimmune Dis 2016; 6(03): 63.
30. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Med Genet 2001; 9(7): 473.
31. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? Arthritis Rheum 2009; 60(6): 1851-61.
32. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. Ann Rheum Dis 2006; 65(11): 1427-32.
33. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. Eur J Rheumatol 2014; 1(1): 21.
34. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever Arthritis Rheum. Arthritis Rheum 1997; 40(10): 1879-85.
35. Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. J Rheumatol 2010; 37(4): 865-9.
36. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism 1996; 26(3): 612-27.
37. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. Arthritis and Rheumatism 1992; 22(3): 139-50.
38. Drenth JP, Van Der Meer JW. Hereditary periodic fever. N Engl J Med 2001; 345(24): 1748-57.

39. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, et al. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. Clin Rheumatol 2015; 34(9): 1503-11.
40. Cosan F, Üstek D, Oku B, et al. Association of familial Mediterranean fever–related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheumatism 2010; 62(11): 3232-6.
41. Van Der Hilst J, Simon A, Drenth J. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Int J Clin Exp Med 2005; 5(3): 87-98.
42. 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(2): 227-53.
43. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. Isr J Med Sci 1968; 4(5): 995.
44. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. Rheumatology 2013; 53(4): 741-5.
45. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2007; 56(5): 1706-12.
46. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever—are they more frequent? Semin Arthritis Rheum 2007; 36(5): 316-21.
47. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. Fertil Steril 1983; 40(3): 369-72.
48. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol 2011; 7(2): 105.
49. Etem E, Erol D, Huseyin Y, Arslan A. Mediterranean fever gene mutation analysis in infertile Turkish males. Genet Mol Res 2010; 9(2): 611-9.
50. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-α level in familial Mediterranean fever patients. Clin Rheumatol 2003 May 01; 22(2): 99-101.

51. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar Derleme. Turk Pediatr Ars 2006; 41(1): 9-17.
52. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111(12): 1805-12.
53. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz R. Phylogenetic perspectives in innate immunity. Science 1999; 284(5418): 1313-8.
54. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Clin Chem 2001; 47(3): 418-25.
55. Yucel D. C-Reactive protein vs. high-sensitivity C-reactive protein: What is the difference? Turk J Biochem 2014; 39: 43-4.
56. Conkbayır UDC, Ongun UDA, Beton O, et al. Akut Koroner Sendromlu Bireylerde C-Reaktif Protein (CRP) ve Homosistein Düzeylerinin Çok Damar Hastalığı ile İlişkisi. MN Cardiology 2006; 13(1): 4-14.
57. Kocabay G, Telci A, Tütüncü Y, et al. Serum Hs-Crp Levels Do Not Indıcate The Severıty Of Lıver Damage In Non-Alcoholıc Steatohepatıtıs Patıents Wıth Type-2 Dıabetes Mellıtus. Helicobakcter 2010; 53: 56.
58. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Am J Med 1985; 78(6): 1001-9.
59. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever. Platelets 2008; 19(6): 405-8.
60. Lash A, Saleem A. Iron metabolism and its regulation. A review. Ann Clin Lab Sci 1995; 25(1): 20-30.
61. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. Hepatology 1988; 8(2): 385-401.
62. Kocabafl RN, Baflol G. Proteinüri ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Tr Biokim Derg 2006; 4(3): 133-45.
63. Yıldız S, Güçlü A, Yalçın N, et al. Ailesel Akdeniz Ateşi Öyküsü Olmayan Sekonder Amiloidoz Hastalarında MEFV Gen Mutasyon Analizi Yapılmalı mıdır? Turkiye Klinikleri J Nephrol 2010; 5(2): 60-3.
64. Set T, Şahin EM. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. Surek Tıp Egit Derg 2003; 12: 344.

65. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972; 287(25): 1302-.
66. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1974; 291(18): 932-4.
67. Dinarello CA, Wolfe SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a double-blind trial. N Engl J Med 1974; 291(18): 934-7.
68. Goldsteın RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study. Ann Intern Med 1974; 81(6): 792-4.
69. Wrıght DG, Wolff SM, Faucı AS, Allıng DW. Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 1977; 86(2): 162-5.
70. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, et al. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? Arthritis Rheum 2013; 65(6): 1654-62.
71. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, et al. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. Orphanet J Rare Dis 2014; 9(1): 3.
72. Paschke S, Weidner AF, Paust T, et al. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. J Leukoc Biol 2013; 94(5): 1091-6.
73. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Seminars in arthritis and rheumatism 2015; 45(3): 341-50.
74. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016; 75(4): 644-51.
75. Lidar M, Scherrmann J-M, Shinar Y, et al., editors. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. Seminars in arthritis and rheumatism; 2004: Elsevier.

76. Gül A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Arthritis Res Ther 2015; 17(1): 243.
77. Van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologics 2016; 10: 75.
78. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or-intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 157(8): 533-41.
79. Sarı A, Karadağ Ö. Ailesel Akdeniz Ateşi: Amiloidozis. Turkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2017; 10(1): 25-9.
80. Goodwin C, Worsley B. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin N 1993; 22(1): 5-19.
81. Amieva MR, El–Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2008; 134(1): 306-23.
82. Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori enzymes. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(Sup1): 65-71.
83. Pounder R, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 33-9.
84. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. Turk J Gastroenterol 2012; 11(1): 24-8.
85. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347(15): 1175-86.
86. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of Helicobacter Pylori basic research to patient care. Gastroenterology 2006; 130(1): 188-206.
87. Logan R. Adherence of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(Sup1): 3-15.
88. Mobley H. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(Sup1): 57-64.

89. Slomiany B, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic Activity of Campylobacter pylori: Effect of Colloidal Bismuth Subcitrate (De-Nol). Am J Gastroenterol 1989; 84(10).
90. Hazell S. Urease and catalase as virulence factors of Helicobacter pylori. Helicobacter pylori: Springer; 1991. p3-12.
91. Lamarque D, M. Peek Jr R. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2003; 8: 21-30.
92. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102(8): 1808.
93. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. Am J Surg Pathol 2006; 30(3): 357-61.
94. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori: a topographic study of H. pylori density and distribution. Gastrointest Endosc 1994; 40(3): 342-5.
95. Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2007; 20(2): 280-322.
96. Leide-Svegborn S, Stenström K, Olofsson M, et al. Biokinetics and radiation doses for carbon-14 urea in adults and children undergoing the Helicobacter pylori breath test. Eur J Nucl Med 1999; 26(6): 573-80.
97. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol Suppl 1998; 93(12): 2330.
98. Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman J. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 2000; 95(7): 1691.
99. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2017; 112(2): 212.
100. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology 2016; 151(1): 51-69. e14.

101. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012; 61(5): 646-64.
102. Vakil N. Primary and secondary treatment for Helicobacter pylori in the United States. Rev Gastroenterol Disord 2005; 5(2): 67-72.
103. İnce AT, Sezikli M. Helikobakter pilori'de Bakterioloji, Kim Ne Zaman, Nasıl Test Edilmeli? Güncel Gastroenterol Derg 2010; 14(1): 13-8.
104. Yılmaz K. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla helicobacter pylori'nin ilişkisi. Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg 2001; 23: 105-9.
105. Atay AA, Kesik V, Candemir G, et al. Akut immün trombositopenik purpuralı olgularımızın retrospektif analizi. Gulhane Med J 2005; 47: 272-4.
106. Gu Q, Wu Z, Fang Y, et al. A case of endoscopic ultrasound diagnosis of gastric amyloidosis. Turk J Gastroenterol 2012; 23(6): 769-72.
107. Das K, Ghoshal U, Jain M, et al. Primary gastric lymphoma and Helicobacter pylori infection with gastric amyloidosis. Indian J Gastroenterol 2005; 24(5): 220-2.
108. Demirtürk L, Özel AM, Cekem K, et al. Co-existence of Helicobacter pylori infection in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) and the effect of Helicobacter pylori on the frequency and severity of FMF attacks. Dig Liver Dis 2005; 37(3): 153-8.
109. Çağlar A, Özçelik G, Nurver A. Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi. Behcet Uz Cocuk Hast Derg 2018; 8(2): 144-50.
110. Güngör Albayrak E. Ailevi akdeniz ateşi hastalığında helicobacter pylori eradikasyonu sonrası sensitif C-reaktif protein yanıtının değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016, Erzurum (Danışman: Prof.Dr. Fatih Albayrak).
111. Twig G, Livneh A, Vivante A, et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in inherited autoinflammation. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(10): E2123-E8.
112. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, editors. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. Semin Arthritis Rheum; 2004: Elsevier.

113. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. Cocuk Sag Hast Derg 2006; 49: 283-90.
114. Çakmak E, Ece A, Kelekçi S, et al. Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması. Clin Exp Invest 2013; 4(2): 213-8.
115. Albayrak F, Selcuk NY, Odabas AR, et al. Genotype–phenotype correlation in patients with familial mediterranean fever in East Anatolia (Turkey). Genet Test Mol Bioma 2010; 14(3): 325-8.
116. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean Fever in childhood: a single-center experience. Rheumatol Int 2018; 38(1): 67-74.
117. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, et al. Bölgemizde Helicobacter pylori sıklığı. Akad Gastroenterol Derg 2016; 15(1): 1-4.
118. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Saltik IN, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children with familial Mediterranean fever: is it a cause of persistent inflammation? Clin Rheumatol 2004; 23(2): 186-7.
119. Korkmaz C, Özdogan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2002; 61(1): 79-81.
120. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. Am J Cardiol 2007; 99(6): 805-7.
121. Özoran K, Tulek N, Duzgun N. Romatoid Artrit (Ra) Ve Sitokinler: İnterlökin-1 (Il-1), İnterlökin-6 (Il-6), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (Tnf-A) Ve İnterferon Gama (Ifn-Y). Ank Üni Tıp Fak Mecm 1994; 47(03).
122. Akyol G, Şengil Z, Baysal B. İnterlökinler. S Ü Tıp Fak Derg 1994; 10: 117-23.
123. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. Clin Rheumatol 2010; 29(2): 209.
124. Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). J Pediatr Inf 2017; 11(1): 53-5.

8. EKLER

EK-1. Tedavi Öncesi Klinik Değerlendirme Anketi

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA **TEDAVİ ÖNCESİ KLİNİK DEĞERLENDİRME ANKETİ**
1. Adı - Soyadı :
2. Cinsiyeti : □ Erkek □ Kadın
3. Doğum Tarihi : …...../……/…….
4. Boy : …….. m 5. Kilo: …….. kg
5. Ailenizde sizden başka Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı olan var mı? **□ Evet □ Hayır** **6. Varsa kimler olduğunu belirtiniz** **…… Diyalize giriyor mu? □ Evet □ Hayır** **…… Diyalize giriyor mu? □ Evet □ Hayır** **…… Diyalize giriyor mu? □ Evet □ Hayır**
6. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığınıza tanı konulduğunda kaç yaşındaydınız? ……..
7. Ayda kaç atak geçiriyorsunuz? …… **8. Ataklarınız ne kadar sürüyor? ……..**
9. Ataklarınızın şiddetine puan verecek olursanız kaç puan verirsiniz? (1 puan en hafif, 10 puan en şiddetli) **□ 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ 5** **□ 6 □ 7 □ 8 □ 9 □ 10**
10. Atak sırasında karın ağrınız olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
11. Atak sırasında göğüs ağrınız olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? ……**

12. Atak sırasında eklem ağrınız olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
13. Atak sırasında ateşiniz olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
14. Atak sırasında ciltte döküntü olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
15. Başka bilinen bir hastalığınız var mı? □ Evet □ Hayır **16. Varsa hangi hastalıklar olduğunu belirtiniz** **……** **……** **……** **……**
17. Sürekli kullandığınız ilaçlar nelerdir? **……** **……** **……** **……**
18. Diyalize giriyor musunuz? **□ Evet □ Hayır** **19. Diyalize giriyor iseniz kaç yıldır olduğunu belirtiniz ……**
20. Kolşisini düzenli kullanıyor musunuz? **□ Evet □ Hayır**
21. Kolşinini hangi dozda kullanıyorsunuz **……**
22. Sigara kullanıyor musunuz? **□ Evet □ Hayır**

EK-2. Tedavi Sonrasi Klinik Değerlendirme Anketi

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA **TEDAVİ SONRASI KLİNİK DEĞERLENDİRME ANKETİ**
23. Adı - Soyadı :
24. Son 3 Ayda kaç atak geçirdiniz? …… **25. Son 3 Ayda Ataklarınız ne kadar sürdü? …….**
26. Son 3 aydaki ataklarınızın şiddetine puan verecek olursanız kaç puan verirsiniz? **(1 puan en hafif, 10 puan en şiddetli)** **□ 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ 5** **□ 6 □ 7 □ 8 □ 9 □ 10**
27. Atak sırasında karın ağrınız olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
28. Atak sırasında göğüs ağrınız olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
29. Atak sırasında eklem ağrınız olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
30. Atak sırasında ateşiniz olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**
31. Atak sırasında ciltte döküntü olur mu? □ Evet □ Hayır **Oluyor ise ne kadar sürüyor? …….**