



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE TAKİPLİ ERİŞKİN
HASTALARDA MİGREN KOMORBİDİTESİ VE
NÖROPSİKOLOJİK PROFİLİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagihan UZUN

KAYSERİ – 2022



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE TAKİPLİ ERİŞKİN
HASTALARDA MİGREN KOMORBİDİTESİ VE
NÖROPSİKOLOJİK PROFİLİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagihan UZUN

Danışman

Doç. Dr. Abdurrahman Soner ŞENEL

KAYSERİ - 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin her aşamasında yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr. A. Soner ŞENEL'e,

Tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Murat Gültekin hocama,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum yandalcılarımıza, asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personellerine,

Her zaman yanımda olan, bana destek veren anneme, babama, ablam Esra Tuğçe'ye ve kardeşim Alperen'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nagihan UZUN

Mart 2022, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez ve Genetik	4
2.1.4. Klinik Özellikler	6
2.1.5. Laboratuvar bulguları	11
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Ayırıcı tanı	14
2.1.8. Tedavi	15
2.2. Migren.....	18
2.2.1. Epidemiyoloji	18
2.2.2. Klinik	19
2.2.3. Migren sınıflama ve tanı kriterleri	21
2.2.4. Tedavi	23
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	27
3.1. Hasta Seçimi ve Hasta Takip Formunun Oluşturulması.....	27
3.2. Hasta Gruplarının Oluşturulması	28
3.3. Hastaların Migren Açısından Değerlendirilmesi	28
3.4. Hastaların Nöropsikolojik Profillerinin Değerlendirilmesi	29
3.4.1. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği	29
3.4.2. Eysenck Kişilik Anketi-Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu	30
3.4.3. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği.....	30

3.4.4. Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği.....	31
3.4.5. Migren Yeti Yitimi Ölçeği.....	31
3.5. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Hastaların Demografik Verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi	33
4.2. Hastaların Baş Ağrısı Ve Migren Açısından Değerlendirilmesi	42
4.3. Hastaların Nöropsikolojik Bulgular Açısından Değerlendirilmesi.....	47
4.3.1. Hastaların Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	47
4.3.2. Hastaların Eysenck Kişilik Anketi-Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu Puanlarının Değerlendirilmesi.....	50
4.3.3. Hastaların Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği Puanlarının Değerlendirilmesi.....	51
4.3.4. Hastaların Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	55
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR.....	71
KAYNAKLAR	75
EKLER	89
TEZ ONAY SAYFASI.....	99

KISALTMALAR

5-HT	: 5-hidroksi triptamin
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ASC	: Apoptoz Associated Speck Like Protein (Apoptoz İlişkili Adaptör Protein)
ASİS/FCAS	: Ailesel Soğuk Ürtiker İlişkili Sendrom
C5a	: Kompleman 5a
CaMEO	: Kronik Migren Epidemiyolojisi ve Sonuçları Çalışması
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptit
CK	: Kreatin kinaz
CRP	: C-Reaktif Protein
CSD	: Kortikal yayılan depresyon
ÇBASDÖ	: Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği
DMARDs	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
EKA-GGK	: Eysenck Kişilik Anketi-Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu
ESR	: Sedimentasyon
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HAD	: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
HIDS	: Hiperimmünglobülinemi D Periyodik Ateş Sendromu
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
ICHD-3	: Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-3
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
MEFV	: Meditarran Fever
MIDAS	: Migren Yeti Yitimi Ölçeği
MWS	: Muckle Wells Sendrom

NOMID/CINCA	: Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık/Kronik İnfanıl Nörolojik Kütanöz Ve Artiküler Sendrom
NSAII	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PAN	: Poliarteritis Nodoza
PAPA	: Piyojenik artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati Sendromu
RA	: Romatoid artrit
SAA	: Serum Amiloid A
SBÇTÖ	: Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TNF-α	: Tumor Nekrozis Faktör- α
TRAPS	: Tumor Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Sendrom
WBC	: White blood cell(beyaz küre)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Ailevi Akdeniz Ateşi'nde en yaygın genetik mutasyonlar	5
Tablo 2.	Çeşitli etnik gruplara göre en sık görülen mutasyonlar	6
Tablo 3.	Farklı popülasyonlarda AAA bulgularının prevalansı	7
Tablo 4.	Tel-Hashomer kriterleri	13
Tablo 5.	Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri	13
Tablo 6.	AAA hastalarında semptomlara göre ayırıcı tanı.....	15
Tablo 7.	ICHD-3'e göre migren alt grupları	21
Tablo 8.	ICHD-3'e göre aurasız migren tanı kriterleri.....	22
Tablo 9.	ICHD-3'e göre auralı migren tanı kriterleri.....	23
Tablo 10.	Cinsiyete göre yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı.....	34
Tablo 11.	Medeni duruma göre yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı	34
Tablo 12.	Hastaların ailede AAA öyküsü ile yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı	34
Tablo 13.	Hastaların genetik incelenmesi	35
Tablo 14.	Hastaların AAA atak sırasındaki semptomları	36
Tablo 15.	AAA semptomlarının başlama yaşına göre cinsiyet, sigara kullanma durumu, ailede AAA öyküsü ve akraba evliliği.....	36
Tablo 16.	M694V mutasyonuna göre AAA atak semptomları, baş ağrısı ve migren	37
Tablo 17.	Hastaların genetik mutasyonlarına göre AAA atak semptomları, baş ağrısı ve migren.....	38
Tablo 18.	Cinsiyete ve kolşisin kullanımına göre AAA atak sıklıkları ve atak süreleri.....	41
Tablo 19.	Migren varlığının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, AAA atak sıklığı, AAA atak süresi, genetik mutasyonlar ile ilişkisi	44
Tablo 20.	Baş ağrısı varlığının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, AAA atak sıklığı, AAA atak süresi, genetik mutasyonlar ile ilişkisi.....	46

Tablo 21. Hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	47
Tablo 22. Hastaların ÇBASDÖ puanlarının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptom başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, migren, baş ağrısı, atak sıklığı ve genetik sonuçlar ile ilişkisi	49
Tablo 23. Hastaların EKA-GGK puanlarının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyonlar ile ilişkisi	50
Tablo 24. Hastaların HAD ölçeğine göre anksiyete puan ve sıklığının değerlendirilmesi.....	52
Tablo 25. Hastaların HAD ölçeğine göre depresyon puan ve sıklığının değerlendirilmesi.....	54
Tablo 26. Hastaların SBCTÖ puanları ile cinsiyet, medeni durum, yaş, semptom başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyonların ilişkisi.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hastaların atak sıklıklarına göre değerlendirilmesi	39
Şekil 2.	Hastaların atak süresine göre dağılımı	39
Şekil 3.	Hastaların kolşisin kullanım durumuna göre dağılımı	40
Şekil 4.	Hastaların günlük kolşisin kullanım dozları	41
Şekil 5.	Hastaların AAA atağında yatağa bağlılık öyküsü ve apendektomi öyküsüne göre dağılımı	42
Şekil 6.	Hastaların baş ağrısı ve migren varlığına göre dağılımı	43
Şekil 7.	Migren saptanan hastaların migren atak sıklığına göre değerlendirilmesi	43

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE TAKİPLİ ERİŞKİN HASTALARDA MİGREN KOMORBİDİTESİ VE NÖROPSİKOLOJİK PROFİLİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) ile takip edilen erişkin hastalarda migren görülme sıklığının tespit edilmesi ve bu hastaların nöropsikolojik bulgular açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Romatoloji polikliniğine başvuran, Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı alan, 18-85 yaş aralığında olan, antipsikotik ve antidepresan kullanımı olmayan 105 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, detaylı tıbbi öyküleri, tam kan sayımı, biyokimya ve idrar tetkikleri kayıt altına alındı. Birleşik heterozigot ve homozigot mutasyonu olan hastalar bir grup, heterozigot mutasyonu olanlar ve mutasyon saptamayan hastalar bir grup olarak değerlendirildi. Ayrıca en az bir tane M694V mutasyonu içerenler ve M694V mutasyonu içermeyenler olarak ek gruplandırma yapıldı. Tüm hastalar migren varlığı açısından değerlendirildi. Hastalara nöropsikolojik değerlendirme için Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD), Eysenck Kişilik Anketi-Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu (EKA-GGK), Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ), Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği (SBÇTÖ) uygulandı. Migren saptanan hastalara ek olarak Migren Yeti Yitimi Ölçeği (MIDAS) uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 105 hastanın 73'ü (%69,5) kadın, 32'si (%30,5) erkektir. Baş ağrısı şikayeti 56(%53,3) hastada saptanmış olup 32(%30,5) hastanın baş ağrısı tipi migren kriterlerine uygundu. Baş ağrısı saptanan hastaların 49'u, migren saptanan hastaların 31'i kadın olup baş ağrısı ve migren kadınlarda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta (46 hasta) birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan gruba(59 hasta) göre migren anlamlı olarak yüksek($p:0,033$) bulunurken baş ağrısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa ($p:0,78$) da yüksek saptandı. M694V mutasyonu içermeyen hastalarda(43 hasta) en az bir tane M694V mutasyonu içerenlere(62 hasta) göre migren($p:0,011$) ve baş ağrısı ($p:0,044$) anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastaların aile, arkadaş, özel biri ve toplam algılanan sosyal destek puan ortalamaları sırasıyla

23,25±6,01, 19,20±7,36, 18,72±7,85, 61,18±16,65 olarak saptandı. EKA-GGK puanlarından dışa dönüklük ve nörotisizm ortalamaları sırasıyla 3,40±2,05 ve 3,70±1,68 olarak saptandı. Anksiyete ve depresyon puan ortalamaları sırasıyla 9,09±3,87, 7,56±3,80 olarak saptandı. Hastaların %48,6'sında depresyon, %41'inde anksiyete saptandı. Hastaların stresle başa çıkma tarzları değerlendirildiğinde aktif başa çıkma tarzlarını daha fazla kullandığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda AAA ile takipli hastalarda baş ağrısı %53,3, migren %30,5 oranında saptandı. Baş ağrısı ve migren heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan hastalarda birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan hastalara göre daha sık görüldü. Ayrıca M694V mutasyonunu içermeyen hastalarda en az bir tane M694V mutasyonu içeren hastalara göre baş ağrısı ve migrenin daha fazla görüldüğü saptandı. Bu bulgular beklenilenin aksine AAA hastalarında baş ağrısı ve migrenin inflamatuvar karakterde olmadığını, bilinmeyen patogenezele bu mutasyonların baş ağrısı ve migrenden koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Baş Ağrısı, Migren, Nöropsikolojik Değerlendirme

**EXAMINATION OF MIGRAINE COMORBIDITY AND
NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN ADULT PATIENTS
FOLLOWED WITH FAMILY MEDITERRANEAN FEVER**

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to determine the frequency of migraine in adult patients followed up with Familial Mediterranean Fever (FMF) and to evaluate these patients in terms of neuropsychological findings.

Patients and Methods: The study included 105 patients who applied to the Erciyes University Rheumatology outpatient clinic, were diagnosed with FMF according to Tel-Hashomer criteria, were between the ages of 18-85, and were not using antipsychotics or antidepressants. Demographic data, detailed medical history, complete blood count, biochemistry and urinalysis of the patients were recorded. Patients with combined heterozygous and homozygous mutations were evaluated as one group, and patients with heterozygous mutations and no mutations were evaluated as a group. In addition, additional grouping was made as those containing at least one M694V mutation and those without M694V mutations. All patients were evaluated for the presence of migraine. Hospital Anxiety Depression Scale(HAD), Eysenck Personality Questionnaire Revised Short Form(EPQR-S), Multidimensional Scale of Perceived Social Support(MSPSS), Coping with Stress Scale were administered to the patients for neuropsychological evaluation. In addition, Migraine Disability Assessment Scale(MIDAS) was applied to patients with migraine.

Results: Of the 105 patients included in our study, 73 (69.5%) were female and 32 (30.5%) were male. Headache complaint was detected in 56 (53.3%) patients, and the headache type of 32 (30.5%) patients was suitable for migraine criteria. 49 patients with headache and 31 patients with migraine were women, and headache and migraine were found to be significantly higher in women ($p<0.001$, $p<0.001$). Migraine was found to be significantly higher ($p:0.033$) in the group with heterozygous mutation/no mutation (46 patients) compared to the group with combined heterozygous/homozygous mutation (59 patients), while headache was found to be higher although it was not statistically significant ($p:0.78$). Migraine ($p:0.011$) and headache ($p:0.044$) were found to be

significantly higher in patients without M694V mutation (43 patients) compared to patients with at least one M694V mutation (62 patients). The mean scores of family, friend, special someone and total perceived social support of the patients were found to be 23.25 ± 6.01 , 19.20 ± 7.36 , 18.72 ± 7.85 , 61.18 ± 16.65 , respectively. The mean scores of extraversion and neuroticism from the EPQR-S scores were found to be 3.40 ± 2.05 and 3.70 ± 1.68 , respectively. Anxiety and depression mean scores were found to be 9.09 ± 3.87 and 7.56 ± 3.80 , respectively. Depression was detected in 48.6% of the patients and anxiety was found in 41% of the patients. When the patients' styles of coping with stress were evaluated, it was seen that they used active coping styles more.

Conclusion: In our study, headache was found in 53.3% and 30.5% in migraine in patients followed up with FMF. Headache and migraine were more common in patients with/without heterozygous mutations compared to patients with combined heterozygous/homozygous mutations. In addition, it was determined that headache and migraine were more common in patients without M694V mutation than in patients with at least one M694V mutation. These findings suggest that, contrary to expectations, headache and migraine in FMF patients are not inflammatory in character, and that these mutations are protective against headache and migraine with unknown pathogenesis.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Headache, Migraine, Neuropsychological Evaluation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ateş ve peritonit, plevrit, artrit gibi serozit ataklarıyla seyreden, kendi kendini sınırlayan otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(1). Ataklar 24-72 saat içerisinde kendiliğinden düzelmekte olup ateş ve serozite ek olarak ataklarda eripizel benzeri döküntü de görülebilmektedir(2). Ancak ataklar sırasında en sık karşılaşılan semptomlar ateş, karın ağrısı ve eklemlerle ilgili semptomlardır(3).

AAA Türk, Yahudi, Arap, Ermeni toplumlarında sık görülmektedir. AAA prevalansı değişkenlik göstermekle birlikte endemik ülkelerde 1/500 ile 1/1000 arasında olduğu bildirilmiştir(2).

AAA patogenezinin 16. kromozomun kısa kolunda yer alan, pyrin/marenostrin adlı proteini kodlayan MEFV (Mediterranean Fever) genindeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu mutasyon sonucu anormal pyrin/marenostrin proteini oluşmakta ve inflamasyon baskılanamamaktadır. İnflamasyonun baskılanamaması sonucu AAA atağı oluşmaktadır(4).

Hastaların %90'ı 20 yaşından önce %60'ı 10 yaşından önce tanı alır. Hastalarda prodromal semptomlar görülebilir (5).

Migren tipik olarak zonklayıcı, tek taraflı, genellikle şiddetli, tekrarlayıcı, bulantı, fotofobi, fonofobinin eşlik edebildiği baş ağrısı tipidir(6). Kadınlarda %20,2, erkeklerde %9,4 oranında görüldüğü düşünülmektedir(7). Klasik bir migren atağı, prodromal evre,

aura, baş ağrısı ve postdromal evreden oluşur. Ancak her atakta bu dönemlerin hepsi görülmeyebilir(8). Baş ağrısı genellikle 4-72 saat içinde sonlanmaktadır. Migren genellikle 2. dekatta başlamakta 4. dekata kadar prevalansı artmaktadır(9).

AAA ve migren ağrının ön planda olduğu ve ataklarla seyreden hastalıklardır. Stres, soğuk, menstrüal dönem, fiziksel aktivite, travma her iki hastalıkta da atakları tetikleyebilir. Bu hastalarda iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma görülmektedir. İran'da yapılan bir çalışmada 311 AAA hastası değerlendirilmiş olup bu hastaların %47,2'sinde baş ağrısı saptanmıştır(10). Uludüz ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada 378 AAA hastası değerlendirilmiştir. Baş ağrısı 173 hastada saptanmış olup 51 hasta(%29,5) migren olarak değerlendirilmiştir(11). Migren ve AAA hastaları ayrı ayrı çalışmalarda depresyon açısından değerlendirilmiş olup sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(12, 13). Bu çalışmada AAA ile takip edilen erişkin hastalarda migren görülme sıklığının tespit edilmesi ve bu hastaların nöropsikolojik bulgular açısından değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) ateş ve peritonit, artrit, plevrit gibi serozit ataklarıyla seyreden, kendi kendini sınırlayan otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(1). En yaygın monogenik periyodik ateş sendromudur(14). Ataklar 1-3 gün içerisinde kendiliğinden düzelmekte olup ataklarda ateş ve serozite ek olarak erizipel benzeri döküntü de görülebilmektedir(2). Prognozu belirleyen en önemli faktör amiloidoz gelişimidir(5).

2.1.1. Tarihçe

Ailevi Akdeniz Ateşi Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi toplumlarında sık görülmektedir(5). Literatürde ilk kez Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan ateş ve karın ağrısı olan 16 yaşında Yahudi bir kızda 1908 yılında belirtilmiştir(15). Amerikalı Siegal tarafından 1945 yılında tekrarlayan ateş ve karın ağrısı olguları Benign Paroksizmal Peritonitis olarak isimlendirilmiştir(16). Reimann tarafından 1948 yılında periyodik ateş tanımı ilk kez kullanılmıştır(17). Catton ve Mamou 1951 yılında hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmiş olup 1956 yılında aynı kişiler tarafından amiloid gelişimi olabileceği bildirilmiştir(18). Ailevi Akdeniz Ateşi tanımlaması Heller ve Sohar tarafından 1958 yılında kullanılmıştır. Heller ve Sohar 1961 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir(19, 20). Türkiye’de ilk AAA hastası Abrevaya Marmaralı tarafından 1946 yılında Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu adı ile bildirilmiştir(21). AAA tedavisinde kolşisin kullanımı 1972 yılında

bildirilmiştir(22, 23). Hastalıkla ilgili genin 16. kromozomda olduğu 1992 yılında bulunmuş olup 1997 yılında ise hastalıktan sorumlu genin MEFV geni olduğu saptanmıştır(24, 25).

2.1.2 Epidemiyoloji

AAA Türk, Arap, Ermeni, Yahudi toplumlarında sık görülmekle birlikte prevalansı endemik ülkelerde 1/500 ile 1/1000 arasında değişkenlik göstermektedir(2). Hastalığın dünya genelinde en sık Türkiye’de olduğu yönünde bilgiler mevcut olup ikinci en sık etkilenen toplumun Ermeni toplumu olduğu düşünülmektedir(5). Türk toplumundaki hastalık oranı 1/1073 olarak bildirilmiş olup olgular daha çok Orta ve Doğu Anadolu’dadır(26). Taşıyıcılık oranı Türk toplumunda 1/5, Ermenilerde 1/7, Yahudilerde 1/11’dir(27). Yapılan çalışmalarda Ermenistan’da hastalık oranı 1/500, İsrail’de 1/1000 olarak saptanmıştır(5). Son zamanlarda hastalığın daha iyi tanımlanması ile birlikte İtalya, Yunanistan, İspanya, Japonya, Avusturalya’da da AAA vakaları bildirilmeye başlanmıştır(28). Türkiye’de yapılan bir çalışmada erkek kadın oranı 1.2:1 olarak saptanmıştır(29).

2.1.3. Patogenez ve Genetik

MEFV geni 1997 yılında tanımlanmıştır(14, 24). Bu gen 16. kromozomda(16p 13.3) yer almakta olup 10 ekzon içermektedir. MEFV geni 781 aminoasitten oluşan marenostrin/pyrin adlı proteini kodlamaktadır(30). Bu protein nötrofil ve monositlerde eksprese edilmekte olup apoptoz ve inflamatuvar cevapta rol almaktadır(31). Marenostrin proteininin apoptoz ilişkili adaptör protein olan ASC(apoptoz associated speck like protein) aracılığıyla kaspaz-1 aktivasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Kaspaz-1’in IL-1 β ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve apoptozisi uyarak inflamasyonun oluşmasına yol açtığı bilinmektedir. Marenostrin ayrıca kompleman sisteminin inflamasyon mediatörü olan C5a’yı inhibe eder(32). Bağışıklık sisteminde önemli rolü olan marenostrin proteini mutasyon sonucu kontrolsüz IL-1 üretimine ve abartılı inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır(14). Kontrolsüz interlökin yapımı ve C5a’nın marenostrin proteini tarafından inhibisyonunun yetersiz olması sonucu nötrofil kemotaksisi yeterince kontrol edilemez. AAA atağında seroz sıvılar, sinovyal yüzeylerde nötrofil aktivasyonu olur ve buna bağlı semptomlar görülür(32). Marenostrin proteini stoplazmada yer alır ve mikrotübüllerde lokalize olur. Bu da

tedavide kullanılan, mikrotübüllere bağlanarak fonksiyon kaybına yol açan kolşisinin etki mekanizması için açıklayıcı olabilir(33).

Bugüne kadar AAA ile ilgili yüzlerce mutasyon saptanmış olup en sık ekzon 10'da saptanan mutasyonlar görülmektedir(34). AAA ile ilgili mutasyonlar İNFEVERS veri tabanına kayıt edilmektedir (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>). Mutasyonların çoğu yanlış anlamalı mutasyon olarak bilinen nokta mutasyonlarıdır(35). AAA ile ilgili yaygın görülen mutasyonlar olan M694V, V726A, M680I, M694I ekzon 10'da, E148Q ekzon 2'de yer almaktadır(34). AAA'nın yaygın görüldüğü toplumlarda mutasyonların %85'i ekzon 2 ve ekzon 10'da yer almaktadır(1). AAA mutasyonları içinde M694V, V726A, M680I, M694I, R761H, A744S, E167D, T726I, I692del patojenik varyantlar olup E148Q, K695R, P369S, F479L, I591T mutasyonları önemi belirsiz grup olarak sınıflandırılmaktadır(Tablo 1)(36). M694V mutasyonu hastalığın ağır formu ile ilişkilendirilirken E148Q mutasyonunun hastalığın hafif seyretmesi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır(34). Bazı araştırmacılar E148Q'nun mutasyon değil polimorfizm olduğunu düşünmektedir(37).

Tablo 1. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde en yaygın genetik mutasyonlar(14)

Ekzon	2	3	5	9	10
Patojenik varyant	E167D T267I				M694V M680I V726A M694I R761H A744S I692del
Önemi belirsiz varyant	E148Q	P369S	F479L	I591T	K695R

M694V homozigot olan hastalarda diğer mutasyonlara göre hastalık daha erken yaşta başlamakta olup artrit ve artralji görülme sıklığı, amiloidoz gelişim riski artmaktadır. Amiloidoz M694V mutasyonu dışındaki mutasyonlarda daha az sıklıkla görülmektedir(30). M694V Araplar arasında daha az yaygın olmasına rağmen Doğu Akdeniz toplumlarında en yaygın görülen mutasyondur(36). Mutasyon sıklıkları toplumlara göre farklılık göstermektedir(Tablo 2).

Türkiye’de AAA çalışma grubu tarafından yapılan bir araştırmada en sık görülen mutasyonlar M694V(%51,4), M680I(%14,4), V726A(%8,6) olarak tespit edilmiştir(29). Ayrıca bu çalışmada M694V homozigot mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasında korelasyon saptanmamıştır. Farklı bir çalışmada Türk AAA hastalarının mutasyon sıklığı araştırılmış olup M694V %51,55, M680I %9,22, E148Q %3,55, V726A %2,88, M694I %0,44 oranında saptanmıştır(38).

Tablo 2. Çeşitli etnik gruplara göre en sık görülen mutasyonlar(39)

Ermeniler: M694V, M680I, V726A, E148Q
Türkler: M694V, M680I, V726A,E148Q
Araplar: V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Yahudiler
Kuzey Afrika: M694V, E148Q
Irak: V726A, M694V, E148Q, M680I
Aşkenazi: E148Q, V726A

2.1.4. Klinik Özellikler

Ailevi Akdeniz Ateşi otoinflatuvar hastalıklardan en sık görülenidir. Temel klinik özellikleri 72 saatten kısa süren serozit ve erizipel benzeri döküntünün eşlik edebildiği ateşli ataklardır(40). Genellikle ateş ve serozite bağlı karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı görülür(33). Atakların sıklık ve şiddeti bireyler arası farklılık gösterir. Fiziksel ve duygusal şiddet, soğuğa maruz kalma, yağdan zengin beslenme, menstrual dönem, enfeksiyonlar atağı tetikleyebilir(41). Ataklar genellikle 1-3 gün sürer(42). Ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir(43). Ataklar arası süre her seferinde değişkenlik gösterebilir(33). Ataklar kişinin yaşamı boyunca seyrini değiştirebilir(44). Hastaların başlangıç yaşı %90’ında 20 yaşından önce, %60’ında 10 yaşından öncedir(35).

Bazı hastalarda ataktan 1-2 gün önce prodromal semptomlar görülebilir. Bu semptomlar arasında atağın oluşacağı bölgede rahatsızlık hissi, sinirlilik, iştah artışı, tat duyusunda değişiklik, baş dönmesi gibi nöropsikolojik ve fiziksel semptomlar bulunmaktadır(27).

AAA'da başlıca bulgular ateş(%96), peritonit(%91), plörezi(%57), artrit/artralji(%45), erizipel benzeri eritem(%13), amiloidoz(%2) olup hastalarda baş ağrısı, aseptik menejit, perikardit, myalji, orşit de görülebilmektedir(45). Türk AAA çalışma grubu tarafından bildirilen bir çalışmada ateş(%92,5), peritonit(93,7), plörezi(%31,2), artrit(%47,4), amiloidoz(12,9) olarak saptanmıştır(45). Farklı popülasyonlarda AAA bulgularının görülme sıklığı değişebilmektedir(Tablo 3).

Tablo 3. Farklı popülasyonlarda AAA bulgularının prevalansı(3, 46)

	TÜRK	YAHUDİ	ARAP	ERMENİ	JAPON
Ateş	% 93	% 100	% 100	% 100	% 96
Peritonit	% 94	% 95	% 82	% 96	% 63
Artrit	% 47	% 77	% 37	% 37	% 31
Plörit	% 31	% 40	% 43	% 87	% 36
Erizipel benzeri eritem	% 21	% 46	% 3	% 8	% 8

Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalar iki fenotipe ayrılmaktadır. Fenotip I ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi tipik atakların görüldüğü hasta grubudur. Fenotip II tipik ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı gibi hastalığa özgü ataklar olmadan amiloidoz ile tanı konulan hasta grubudur(47).

Ateş: Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en sık görülen klinik bulgusu ateştir. Yalnız ateş görülen nadir ataklar olmasına karşın çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülür(28). Ateş atağın başlangıcında yükselerek atak boyunca 38°C'nin üstünde seyreder(33). Vücut sıcaklığı 40°C'ye kadar yükselebilir(28). Kolşisin tedavisi alan hastalarda atak sırasında ateş görülmeyebilir(48)

Karın ağrısı: AAA'da görülen en sık rastlanan semptomlardan biri de karın ağrısıdır. Ateşten sonra en sık görülen semptomdur(49). Karın ağrısı bir kadrana lokalize ya da tüm karında yaygın olabilir. Genellikle 12-24 saat içinde şiddeti azalır, 2-3 gün içerisinde tamamen geriler(48). Bulantı, kusma görülebilir(49). Atak sırasında genellikle konstipasyon görülürken %10-20 hastada atak sonrası ishal görülebilmektedir(1). Atak sırasında erişkinlerde konstipasyon, çocuklarda ishal daha sık eşlik eder(49). Fizik muayenede karında rebound, hassasiyet, distansiyon, bağırsak seslerinde azalma saptanabilir(48). Klinik tablo ve laboratuvar bulguları akut batın ile

uyumlu olabilir. Ayakta batin grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Akut batin düşünülerek laparotomi yapılan çok sayıda olgu mevcuttur(50). Atak sırasında cerrahi yapılan hastalarda peritonda hiperemi ve az miktarda nötrofilden zengin eksuda saptanır(48).

Eklem bulguları: Ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü semptomdur. Ateş ve karın ağrısı olmadan da görülebilmektedir. Artrit/artralji çocuklarda daha fazla görülür(30). Genellikle alt ekstremiteyi tutan gezici olmayan, eklemde hasara yol açmayan, sekel bırakmayan monoartiküler ya da oligoartiküler tutulum şeklindedir(51). Çoğunlukla ayak bileği veya diz eklemi tutan monoartrit şeklinde görülür. Kalça, el bileği, omuz ve dirsekler de etkilenebilir. Birkaç gün ya da 1-2 hafta içinde kendiliğinden geriler. AAA'da semptomlar genellikle 72 saat içinde kendiliğinden gerilerken eklem tutulumu birkaç ay devam eden hastalar bildirilmiştir(28). Hastaların %95'inde akut artrit atakları görülürken %5'inde kronik artrit eşlik edebilir(51). AAA artrit genellikle sekelsiz iyileşmekle birlikte nadiren özellikle kalça ekleminde yıkıcı bir seyir gösterip protez ihtiyacı doğurabilir(52). Sinovyal sıvı incelemesinde yüksek nötrofil sayısı saptanır ve septik artrit taklit eder. Ancak kültürü negatiftir(53). M694V mutasyonu ile artrit sıklığının arttığı tespit edilmiştir(52). Bazı hastalarda sakroileit saptanabilir. Bu hastalar genelde HLAB27 negatif olup Ankilozan Spondilit'ten ayırım yapmak zordur. AAA olgularının %7'sinde seronegatif spondiloartropati saptanabilir(48).

Plevrit: AAA'da plevral tutulum görülme oranı %30-40 civarındadır(54). Plevral mayi genellikle örnekleme yapılacak boyutta olmaz. Sekel bırakmadan 2-3 gün içinde kendiliğinden iyileşir. Plevral mayi polimorfonükleer lökositlerden zengindir ve sterilidir. Genellikle tek taraflı tutulum olmakla birlikte akciğer grafisinde tek taraflı ya da bilateral sıvı görülebilir(27, 54). Hastaların %5'inde plevral atak ilk bulgu olarak saptanabilir. Tutulan plevra tarafında nefes almakla artan ağrı, solunum seslerinde azalma görülür(48).

Perikardit: AAA'da nadir görülen bir durum olan perikardit retrosternal ağrı ile karakterizedir. Elektrokardiyografide yükselmiş ST segmenti, ekokardiyografide perikardiyal mayi, radyografide kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir. Nadiren AAA'da tek bulgu olarak saptanabilir(30). Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre

hastaların hastalıkları süresinde %2,4 oranında en az bir kez perikardit atağı geçirdiği saptanmıştır(55).

Cilt bulguları: AAA'da en sık karakteristik cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Tek taraflı pembe-mor renkli yaklaşık 10-15 cm çapında ciltten hafif kabarık döküntülerdir(51). Genellikle ayak sırtında, malleollar üzerinde, tibia ön yüzünde ortaya çıkan bu döküntülere ağrı, şişlik, ısı artışı eşlik eder. Semptomlar çoğunlukla 48-72 saat içinde kendiliğinden geriler(51). Bu lezyon genellikle ayak bileği artritine eşlik eder. Erizipel benzeri eritem dışında purpura, makülopapüler döküntü, cilt altı nodül, ürtiker de görülebilmektedir(28).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde görülen diğer bulgular

AAA seyri sırasında vaskülit görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. En sık görülen vaskülitik sendrom Henoch Schönlein Purpurası(HSP)'dir. Normal popülasyona göre AAA'da artmış sıklıkta saptanan bir diğer vaskülitik sendrom Poliarteritis Nodosa(PAN)'dir. Çocukluk ve gençlik yıllarında ortaya çıkan PAN saptanan hastalarda mutlaka AAA sorgulaması yapılmalıdır. AAA'da saptanan diğer bir vaskülitik tablo da uzamış febril miyaljidir(28, 56).

Uzamış febril miyalji sendromu AAA tanılı hastalarda ilk kez 1994 yılında tanımlanmış olup ateş, miyalji, normal kas enzimleriyle karakterize bir hastalıktır. Yüksek ateş, karın ağrısı, ishal, artrit veya artralji, şiddetli-ağır paralize edici miyalji, geçici vaskülitik döküntü görülür(57, 58). Elektromyografi, kas biyopsisi normaldir(51). Genellikle eklem bulgusu saptanmaz. Önemli laboratuvar bulgularından biri hipergamaglobülinemi olmasıdır.(28). Kortikosteroidlerle tedavi edilmezse 4-6 haftaya kadar uzayabilir(56).

AAA ile takipli hastalarda ayrıca egzersiz sonrası oluşan kas ağrısı görülebilir. Genellikle alt ekstremitelerde görülür. Ateş ve akut faz reaktanlarında artış eşlik etmez(5).

AAA'da diğer bir miyalji sebebi de tedavide kullanılan kolşisinin yan etkisi olarak görülen miyopatidir. Proksimal kaslarda güçsüzlük, serum kreatin kinaz(CK) düzeyinde artış görülür. Bu bulgular ilaç kesildikten sonra 3-4 hafta içinde düzelir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kolşisine bağlı miyopati gelişme riski daha fazladır(59).

AAA hastalarında ataklar sırasında nörolojik tutulum nadir de olsa olabilir(51). Nörolojik açıdan karşılaşılan en sık bulgu baş ağrısıdır. AAA ile takipli pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada %45 oranında baş ağrısı saptanmıştır (11). Nadiren hastalığın seyri sırasında aseptik menenjit atakları görülebilir(28). Psödotümör serebri ve kranial sinir tutulumu olan olgular da bildirilmiştir(51). Ayrıca AAA ve multiple skleroz birlikteliğini bildiren yayınlar da mevcuttur(60).

AAA ile takipli kadın hastalarda peritonit ataklarına bağlı gelişen peritoneal adezyonların infertiliteye neden olduğu 1970'li yılların başında düşünülmüştür. AAA ile takipli kadın hastalarda yapılan birkaç çalışmada infertilite nedeni olarak overyan yetmezlik saptanmış olup bu çalışmalar kolşisinin tedavide kullanılmasından önce yapıldığı için overlerin amiloidozunun infertiliteye neden olduğu düşünülmüştür. Kolşisinin tedavide kullanılmasıyla birlikte AAA'lı kadınlarda infertilitenin daha nadir olduğu saptanmıştır. AAA ile takipli erkek hastalarda testislerde amiloid birikime bağlı ve nadiren kolşisin kullanımı sonrası gelişen azospermiye bağlı infertilite oluşabileceği düşünülmektedir(61).

AAA ile takipli hastalarda yapılan bazı çalışmalarda atopi prevalansının genel popülasyona göre daha düşük olduğu saptanmıştır(62).

Literatürde AAA'da asit gelişen bazı vakalar bildirilmiştir. Bu vakalar incelendiğinde bu hastalarda en az bir tane M694V mutasyonu olduğu saptanmıştır. Kolşisin tedavisi sonrası bazı hastalarda asit tamamen kaybolurken bazı hastalarda asit miktarının azaldığı ancak tamamen kaybolmadığı görülmüştür(63).

Akut skrotal ataklar genellikle çocuk ve erişkinlerde görülür. Kızarıklık, şişlik ve ağrı görülür. Genellikle tek taraflıdır(5).

Yapılan bazı çalışmalar AAA ile takipli hastalarda depresyon ve anksiyete prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir(64). Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada AAA takipli hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre depresyon puanları daha yüksek bulunmuş olup anksiyete açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Depresyon puanı ile AAA hastalık şiddet puanı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(12).

Amiloidoz: AAA ile takipli hastalarda en önemli ve ciddi komplikasyon amiloidoz gelişimidir. Karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanı olan serum amiloid proteininin parçalanma ürünü varsayılan amiloid A(SAA) birikimi ile meydana gelmektedir(65). Amiloidoz prognozu belirleyen en önemli komplikasyondur. Özellikle tedavi almayan hastalarda AA tipi amiloidoz gelişimi görülmektedir. Renal amiloidozda mikroalbüminüri erken bulgu olabilir. Ağır proteinüri, son dönem böbrek yetmezliğine yol açan ilerleyici nefropati ile kendini gösterir. AAA'da ilk ve tek belirti olarak amiloidoz görülebilir.(Tip II fenotip) Amiloidoz saptanan hastalarda atakların başlama yaşının amiloidoz olmayan hastalara göre daha erken olduğu saptanmıştır. Hastalığın başlangıcı ile tanı arasındaki sürenin uzaması amiloidoz gelişim riskini arttırmaktadır (30). Amiloidoz prevalansı etnik köken, genotip, cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Erkek cinsiyet, serum amiloid A1 geninin α/α genotipi amiloidoz için risk faktörüdür (3). M694V mutasyonu olanlarda amiloidoz gelişiminin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(30). Ancak Türkiye'de yapılan bir çalışmada M694V homozigot mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasında korelasyon saptanmamıştır (29). Aynı çalışmada Türkiye'de amiloidoz %12,9 oranında saptanmıştır.

Amiloidozda böbrek, gastrointestinal sistem, kalp, karaciğer, dalak, testis, sinir ve eklem, sürrenal bez tutulabilir (66). Pulmoner amiloidoz saptanan nadir vakalar bildirilmiştir (67).

Amiloidoz tanısında renal, karaciğer, kemik iliği, rektal, testis, karın cildi biyopsisi kullanılabilir. Kolşisin amiloidoz gelişimini engellemede ve gelişen amiloidozu geriletmede kullanılan etkin bir tedavidir (66). Kolşisin öncesi dönemde AAA ile takipli 40 yaş üstü hastalarda amiloidoz oranının %60-75 gibi yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir (68).

AAA ile takipli hastalarda amiloidoz dışında böbrek tutulumu olarak mezengiokapiller glomerülonefrit, fokal diffüz glomerülonefrit, hızlı ilerleyici glomerülonefrit, IgA nefropatisi görülebilmektedir.(66).

2.1.5. Laboratuvar bulguları

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu laboratuvar tetkiki yoktur. Atak sırasında beyaz küre(WBC), sedimentasyon(ESR), C-reaktif protein(CRP), fibrinojen, SAA gibi inflamatuvar parametrelerin yükselmesi atak sonrası bu değerlerin normale dönmesi tanıda yardımcı olur(51, 65). Atakların üçte ikisinde bu değerler normale dönmese bile anlamlı düşüş göstermektedir. Bu durum subklinik inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada atak sırasında CRP'nin tüm hastalarda arttığı, ESR'nin hastaların %88'inde, fibrinojenin %63'ünde arttığı saptanmış. Aynı çalışmada hastaların %50'sinde lökositöz saptanmakla birlikte trombosit ve ferritin düzeylerinde artış görülmemiştir(69). AAA ataklarla seyreden bir hastalık olmasına rağmen ataklar arası semptomsuz dönemde de subklinik inflamasyonun devam ettiği düşünülmektedir. SAA subklinik inflamasyonu saptamada en önemli belirteçtir(65). Hastalarda hematüri veya proteinüri görülebilir. Proteinüri amiloidoz açısından uyarıcıdır. Hastalara kontrollerde düzenli idrar tahlili yapılmalıdır(5). İdrar proteini 0,5 gr/gün olduğunda böbrek biyopsisi yapılması açısından değerlendirilmelidir(70, 71).

2.1.6. Tanı

AAA tanısı klinik bulgular, aile öyküsü, biyokimyasal ve genetik laboratuvar tetkikleri, tedaviye yanıt, diğer periyodik ailesel ateş sendromlarının ekarte edilmesi ile konulmaktadır. Genetik analiz tanı için destekleyici kriter olup kesin tanı koydurucu kriter değildir(51). Genetik analizin negatif olması tanıyı dışlatmaz. Klinik tablonun AAA'yı düşündürdüğü durumlarda genetik analiz negatif olsa bile kolşisin tedavisi denenmesi önerilmektedir. Tedavi ile semptomların kaybolması AAA tanısını doğrular(30). Tanı için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir(2). En yaygın kullanılan tanı kriteri Tel-Hashomer kriterleridir(Tablo 4). Bu kriterlere göre kesin tanı için 2 major kriter veya 1 major kriterle birlikte 2 minör kriter olması, olası tanı için 1 major kriterle beraber 1 minör kriterin olması yeterlidir(72). Bu tanı kriterlerine ek olarak Livneh ve arkadaşları AAA tarafından geliştirilen tanı kriterleri de mevcuttur(Tablo 5).

Tablo 4. Tel-Hashomer kriterleri

Major kriterler
• Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği ateşli ataklar • Predispozan bir hastalık olmadan AA tipi amiloidoz • Düzenli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör kriterler
• Tekrarlayan ateşli ataklar olması • Erizipel benzeri eritem olması • Birinci derece akrabalarında AAA öyküsü olması

Kesin tanı: 2 majör kriter veya 1 majör kriterle birlikte 2 minör kriter, Olası tanı: 1 majör kriter ve 1 minör kriter

Tablo 5. Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri(72)

Majör kriterler
• Tipik atak kriterlerine uygun peritonit(generalize) • Tipik atak kriterlerine uygun tek taraflı plörit ya da perikardit • Tipik atak kriterlerine uygun monoartrit(kalça,diz, ayak bileği) • Tipik atak kriterlerine uygun izole ateş • İnkomplet abdominal atak
Minör kriterler
• İnkomplet göğüs atakları • İnkomplet artrit atakları • Egzersizle bacak ağrısı olması • Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Destekleyici bulgular
• Ailede AAA öyküsü olması • Etnik köken • Atakların 20 yaşından önce başlaması • Atağın yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması • Atağın kendiliğinden geçmesi • Ataklar arası semptomsuz dönem olması • Ailede akraba evliliği öyküsü olması • Lökosit, ESR, SAA, fibrinojen artışı • Aralıklı proteinüri, hematüri olması • Apendektomi ya da tanısal laparotomi öyküsü olması

Tipik atak: Tekrarlayan(3 veya daha fazla atak), ateş(38°C ve üzeri rektal ateş), 12 saat ile 3 gün arası devam eden atak

İnkomplet atak: Tekrarlayan, ateşin 38°C'den düşük olduğu, tipik bir ataktan daha uzun ya da daha kısa süreli olan(6 saatten kısa ve 7 günden uzun olmayan), peritonit bulgusu olmayan, lokalize karın ağrısı olan, kalça, diz ve ayak bileğinden başka yerde artrit bulgusu olan atak

Kesin tanı için 1 veya daha fazla majör kriter veya en az 2 minör kriter veya 1 minör kritere ek olarak 5 destekleyici kriter veya 1 minör kritere ek olarak ilk 5 destekleyici kriterden en az dördünün olması gerekmektedir.

2.1.7. Ayırıcı tanı

AAA klinik ve laboratuvar bulgularının benzerliği nedeniyle birçok hastalıkla karışabilir(Tablo 6). Bu da hastalarda tanı gecikmesine yol açmaktadır. Tipik atak kliniği ile gelen hastalarda tanı koymak daha kolay olmasına rağmen periyodik ateş sendromlarının dışlanması gerekir(73, 74).

Tekrarlayan periyodik ateş sendromları(74)

- Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
- Hiperimmünglobülinemi D Periyodik Ateş Sendromu (HIDS)
- Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (NOMID/CINCA)
- Ailesel Soğuk Ürtiker İlişkili Sendrom (ASİS/FCAS)
- Muckle Wells Sendrom (MWS)
- Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati (PFAPA)
- Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom (PAPA)

Tablo 6. AAA hastalarında semptomlara göre ayırıcı tanı(73)

Abdominal atak (peritonit olan)	Abdominal atak (peritonit olmayan)
Apandisit	Peptik ülser
Divertikülit	Renal kolik
Kolesistit	İrritable Bağırsak Sendromu
Pyelonefrit	Menstrüal ağrı
Pelvik İnflamatuvar Hastalık	
Pankreatit	
Göğüs ağrısı atakları	Eklem atakları
Pulmoner emboli	Gut
Plörit(enfeksiyöz, idiyomatik, otoimmün)	Psödogut
Perikardit(idiyomatik, otoimmün, enfeksiyöz)	Juvenil İdiyopatik Artrit
	Spondiloartropati
Ateş atakları	Sistemik hastalıklar (2 ve daha fazla sistemi içeren ateşli ataklar)
Lenfoma	Erişkin Still Hastalığı
Enfeksiyonlar	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
PFAPA	HIDS
	TRAPS
	Akut İntermittan Porfiri
	Behçet Hastalığı
	Sistemik Lupus Eritamatozus

2.1.8. Tedavi

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde tedavinin hedefleri atak sıklığını, şiddetini, süresini azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, kronik/subklinik inflamasyonu en aza indirerek uzun dönem komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önlemektir. Atakların türü ve şiddeti hastadan hastaya göre değişmektedir. Bu nedenle hastalarda takip ve tedavi kişiselleştirilmelidir(2).

Kolşisin: Goldfiner ve Özkan tarafından 1972'de kolşisinin AAA ataklarındaki etkinliği tanımlanmıştır (22, 23). Güz çiğdemi (Colchicum autumnale) isimli bitkiden

elde edilen kolşisin 1970'lerden beri AAA tedavisinde kullanılmaktadır. Kolşisin metafaz sırasında mikrotübülleri inhibe edip, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltarak etki gösterir(1). Kolşisin başlangıç dozu net olmamakla birlikte erişkin hastalarda 1 mg/gün dozunda başlanır. 5 yaşından küçükler için $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş çocuklar için 0,5-1,0 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler için 1,0-1,5 mg/gün dozunda başlanması önerilmektedir (75). Atak sıklığı, şiddetine göre doz arttırılır. Yan etki saptanan hastalarda doz azaltılması ya da doz bölünmesi yapılabilir. Amiloidoz saptanan hastalarda atak sıklık ve şiddetinden bağımsız olarak kolşisinin 2 mg/gün dozunda kullanması önerilir. Gfr<10 ml/dk olan hastalarda dozun %50 azaltılması önerilir(76). Kolşisin dar terapötik aralığa sahiptir. Yetişkinlerde günlük maksimum doz 3 mg olup çocuklarda günlük maksimum doz 2 mg'dır(42). Kolşisin atak sıklık ve şiddetini azaltır, subklinik inflamasyonu baskılayarak amiloidoz gelişimini önler. Özçakar ve arkadaşları tarafından AAA hastalarının ataksız dönemdeki semptomlarını ve kolşisinin bu semptomlara ve subklinik inflamasyona etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada hastalar kolşisin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Kolşisin sonrası yaşam kalitesinin arttığı (iştahsızlık, uyku, halsizlik, günlük aktivite açısından değerlendirilmiş), laboratuvar bulguların düzeldiği(kolşisin kullanımı sonrası ataksız dönemde sedimentasyon, beyaz kürede düşüş, hemoglobinde artış) saptanmıştır(77).

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) önerilerine göre AAA tanısı konulduktan sonra kolşisin tedavisine hemen başlanmalıdır. Tolerans ve uyuma bağlı olarak tek ya da bölünmüş dozlarda verilebilir. Ataklar veya subklinik inflamasyon devam ediyorsa doz arttırmak gerekir. Etki, toksisite ve uyum 6 ayda bir izlenmelidir. Kolşisin gebelik ve emzirme döneminde kesilmemelidir. 5 yıldan daha uzun süredir atak geçirmeyen ve akut faz reaktanlarında yükseklik olmayan hastalarda kolşisin doz azaltımı planlanabilir. Amiloidoz saptanan vakalarda kolşisine ek olarak gerektiğinde biyolojik ajanlarla tedavinin yoğunlaştırılması önerilmektedir(78).

Kolşisinin en sık görülen yan etkisi terapötik dozda dahi görülebilen bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlardır. Hastalarda daha nadir olarak, kemik iliği süpresyonu, nöropati, miyopati, alopesi, azospermi, anjionörotik ödem gibi yan etkiler de görülebilir (48). Kolşisin karaciğer enzim yüksekliğine sebep olabilir. Normalin üst sınırının iki katından daha fazla yükselirse kolşisin dozu azaltılmalıdır. Ayrıca

proksimal kaslarda güçsüzlük, CK enzim yüksekliği de yapabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kolşisin intoksikasyon riski daha fazladır(78, 79).

Hastaların %5-10 kadarı maksimum tolere edilebilen dozda kolşisin kullanmasına rağmen kolşisine yanıt vermez (42, 80). Lidar ve arkadaşları 2004 yılında 2 mg/gün kolşisine rağmen 3 ayda birden fazla atak geçirmeyi kolşisin direnci olarak belirtmiştir. Ancak bu tanım bazı hastalarda intolerans nedeniyle kolşisin dozu 2 mg/gün'e çıkılamadığı için bu hastalarda yetersiz kalmaktadır. Özen ve arkadaşları 2016 yılında en az 6 ay boyunca tolere edilebilen maksimum dozda kolşisin kullanımına rağmen ayda en az bir atak geçirmeyi kolşisin direnci olarak tanımlamışlardır(42, 81).

AAA hastalarında Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-8 yüksekliği saptanmış olup kolşisin dirençli vakalarda bu sitokinleri hedefleyen biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır(82).

Anakinra: IL-1a ve IL-1p'nin IL-1 reseptörüne bağlanmasını inhibe eden rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Günlük cilt altı enjeksiyon olarak uygulanır(14).

Rinalocept: IL-1a ve IL-1p'nin hücre dışı alanlarını bağlayan IL-1 antagonisti füzyon proteinidir. 320 mg yükleme dozu sonrası haftalık 160 mg cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanır(14)

Canakinumab: Spesifik olarak IL-1 β 'ya karşı olan insan IgG₁ monoklonal antikorudur. 4-8 haftada bir subkutan olarak uygulanır(14)

Tocilizumab: IL-6 reseptör blokörüdür(83)

TNF inhibitörü ilaçlar(etanercept, infliximab), talidomidin de kolşisin dirençli AAA ve amiloidozda tedavide olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(84, 85)

Ayrıca uzamış febril miyaljide steroid başta olmak üzere nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAII) ve anti IL-1 tedavileri, kronik artritte hastalık düzenleyici romatizmal ilaçlar (DMARDs), biyolojik ajanlar ve eklem içi steroid enjeksiyonları, eforla ortaya çıkan bacak ağrısında NSAII kullanılabilir (78).

2.2. Migren

Baş ağrısı polikliniklere başvuru sebepleri arasında en yaygın görülen semptomlardan biridir. Tanıda anamnez, fizik muayene gerekirse görüntüleme yöntemleri kullanılarak primer ya da sekonder baş ağrısı ayrımı yapılır. Baş ağrılarının %90'ı primerdir(86).

Migren orta ya da şiddetli baş ağrısı atakları olan, 4-72 saat süren, bulantı ve/veya kusmanın eşlik edebildiği, ışığa veya sese karşı artan hassasiyet görülebilen, tekrarlayan primer baş ağrısıdır. Migren baş ağrısı genellikle tek taraflı ve zonklayıcıdır. Fiziksel hareket ile semptomlarda kötüleşme görülebilir(87).

2.2.1. Epidemiyoloji

Migren hastaların yaşam kalitesini, iş kalitesini azaltan ve sosyal hayatlarını etkileyen özellikle genç-orta yaşta görülen bir hastalıktır. Ekonomik ve toplumsal etkisi büyüktür (88).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada migrenin bir yıllık prevalansı erkeklerde %6, kadınlarda %17,2 olarak saptanmıştır. Prevalansın en yüksek 30-49 yaşları arasında olduğu görülmüştür(89). Kronik Migren Epidemiyolojisi ve Sonuçları Çalışması'nda (CaMEO) migren görülme oranı % 20,8 olarak saptanmıştır. Bunlardan %8,8'i kronik migren, %91,2'si epizodik migren olarak değerlendirilmiştir(90).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada bir yıllık migren prevalansı % 16,4 saptanmıştır. Yine aynı çalışmada auralı migren oranı %21,5 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda prevalans %24,6 iken erkeklerde %8,5 olarak bulunmuştur. Prevalansın özellikle 35-40 yaş kadınlarda yüksek olduğu, erkeklerde yaşa göre belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Sosyoekonomik duruma göre değerlendirildiğinde ev hanımları ve işsizlerde prevalans daha yüksek bulunmuştur(91). Zencir ve arkadaşlarının 11-18 yaş arası çocuklarda yaptığı bir çalışmada genel migren prevalansı %8,8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada cinsiyete göre dağılım kızlarda %11, erkeklerde %6,7 oranında bulunmuştur(92). Börü ve arkadaşlarının reproduktif çağıdaki kadınlarda (15-45 yaş) yaptığı prevalans çalışmasında migren % 15.8 oranında saptanmıştır(93).

Migren ergenlik öncesi erkeklerde daha sık görülür. Yetişkinlerde kadınlarda 3 kat daha sık görülür. Prevalans beşinci dekata doğru pik yapar. Altıncı ve yedinci dekata doğru belirgin azalır, 80 yaş ve üzerinde nadirdir(94).

2.2.2. Klinik

Migren nörolojik, gastrointestinal, otonom semptomların eşlik ettiği primer baş ağrısıdır(95). Migren baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı, orta ya da şiddetlidir. 4-72 saat sürer. Fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma gibi semptomlar farklı kombinasyonlar şeklinde eşlik edebilir. Hastalar fiziksel hareketle semptomlarda kötüleşme tarif eder(87). Migren genellikle 2. dekatta başlamakta 4. dekata kadar prevalansı artmaktadır(9).

Migren atak sıklığına göre epizodik migren ve kronik migren olarak iki gruba ayrılır. Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması'na(ICHHD-3) göre 3 ay veya daha uzun süre ayda 15 günden daha fazla süren baş ağrısı atakları olması ve bu atakların en az 8 tanesinin migrenöz karakterde olması kronik migren olarak tanımlanmaktadır. Ayda 15 günden daha az baş ağrısı olması epizodik migren olarak tanımlanır(96, 97). Kronik migren prevalansının %2-3 arasında olduğu düşünülmektedir(98).

Migren atağı çeşitli çevresel ve hormonal faktörlerle tetiklenebilir. Bu tetikleyici faktörler arasında aşırı karbonhidratlı beslenme, fiziksel egzersiz, parlak ışık, açlık, alkol, gürültü, tiamini bol peynir çeşitleri, sıcak hava, vazodilatör ilaç kullanma, monosodyum glutamat içeren besinler, sigara, menstrüal dönem, koku, öne eğilmek, boyun hareketleri, alkol, ilaçlar(nifedipin, östrojen), stres yer alır(99, 100). Yapılan bir çalışmada auralı ve aurasız migren hastaları birlikte değerlendirildiğinde stres %94,5, öğün atlama %89, yükses ses %87,9, yetersiz uyku %87,4, yorgunluk %86,3, parlak ışık %79,1, besinler %79,1, menstrüasyon %77,3, güçlü koku %69,2, hava şartları %65,4 oranında migreni tetikleyici olarak saptanmıştır(101).

Migren oluşumu ile ilgili çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Yaş, genetik ve cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yer alır. Ebeveynlerden birinde migren olan kişide migren ihtimali %40, ebeveynlerden ikisinde de migren olan kişide migren olma ihtimali %75 olarak saptanmıştır(94).

Migren klinik tablosu prodromal evre, aura, baş ağrısı evresi, postromal evre olarak 4 evreye ayrılır (8). Ancak her atakta bu evrelerin hepsi görülmeyebilir.

Prodromal evre: Migrenlilerin çoğu baş ağrısı başlamadan önce uyarıcı semptomlar yaşar. Bu semptomlar baş ağrısı başlamadan saatler önce başlar. Bu süre 3 güne kadar uzayabilir. Bu evrede yorgunluk, kas ağrısı, sinirlilik, ruh halinde değişkenlik, iştah artışı, esneme gibi semptomlar görülür. Bu semptomlar postromal döneme kadar görülebilir(102, 103).

Aura evresi: Migren hastalarının yaklaşık üçte biri migren aurası olan geçici nörolojik defisitler yaşar. Aura semptomları baş ağrısı evresinden önce başlayıp baş ağrısı evresine kadar sürebilir. Hatta baş ağrısına da eşlik edebilir. Her bir aura semptomu en az 5 dakika içinde gelişir, en fazla 60 dakika sürer. Motor aura semptomları olanlarda aura semptomları genellikle daha uzun sürelidir ve 72 saate kadar uzayabilir. Aura ile ilişkili baş ağrısı genellikle 1 saat içinde ortaya çıkar. Ancak bazı auralarda baş ağrısı görülmeyebilir. Korteksin geçici nöronal depolarizasyon dalgası olan kortikal yayılan depresyonun(CSD) migren aurasının altında yatan patofizyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir. CSD'nin nörofizyolojik özellikleri, görsel korteks üzerindeki retinopatik yayılımı migren aurasından CSD'nin sorumlu olabileceği ile ilişkilendirilmiştir (94, 103). Auranın en sık görülen şekli görsel semptomlardır. Hastaların % 90'ından fazlasında görsel aura bulunur. Bunu duyuşsal bozukluklar ve daha az sıklıkla konuşma bozuklukları izler. Duyuşsal bozukluklar dilin, vücudun, yüzün bir tarafını etkileyen karıncalanma hissi şeklinde olabilir. Uyuşma eşlik edebilir. Konuşma bozuklukları genellikle afaziktir(104).

Baş ağrısı evresi: Migren tipi baş ağrısı genellikle 4 saatten uzun 72 saatten kısadır. Tek taraflı, zonklayıcı özellikte, orta veya ağır şiddettedir. Fiziksel aktivite ile şiddetlenir. Ağrı %40 iki taraflı olabilir, %15 oranında ağrı devamlı aynı taraftadır. Ağrı frontotemporal ve oküler bölgede daha sık görülmekle birlikte paryetal ve oksipital bölgede de görülebilir. Atakların %85'inde zonklayıcı tarzda ağrı görülür. Çocuklarda 2-72 saat süren, genellikle bilateral ve frontotemporal migren görülür(105).

Postdromal evre: Baş ağrısı evresinden sonra görülen bu evre belirtilerin azalarak düzelmeye başladığı evredir. Yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, boyun sertliği gibi semptomları içerir (106).

2.2.3. Migren sınıflama ve tanı kriterleri

Migren tanısı için spesifik laboratuvar testi ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Ayrıntılı öykü almak tanı koymada önemlidir. Baş ağrısı yapabilen diğer etyolojilerin dışlanması için ileri tetkiklerin yapılmasına ihtiyaç duyulabilir. Baş Ağrısı Sınıflaması Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu tarafından 2018 yılında ICHD-3 olarak tanı kriterleri revize edilmiştir. Primer baş ağrıları 4 ana gruba ayrılmış olup migren bu grup içinde yer almaktadır. Migrenin auralı ve aurasız olmak üzere 2 majör alt tipi vardır. ICHD-3'e göre migren sınıflandırılması Tablo 7'deki gibidir(107).

Tablo 7. ICHD-3'e göre migren alt grupları(107)

1. Aurasız Migren
2. Auralı Migren • Tipik Auralı a. Baş Ağrılı Tipik Aura b. Baş Ağrısız Tipik Aura • Beyin Sapı Auralı Migren • Hemiplejik Migren a. Familial Hemiplejik Migren I. Familial Hemiplejik Migren tip 1 II. Familial Hemiplejik Migren tip 2 III. Familial Hemiplejik Migren Tip 3 IV. Familial Hemiplejik Migren diğer lokalizasyonlar b. Sporadik Hemiplejik Migren • Retina Migreni
3. Kronik Migren
4. Migren Komplikasyonları • Migren Statusu • İnfarktsız Uzun Aura • Migrenöz İnfarkt • Migren Aurasının Tetiklediği Nöbet
5. Olası Migren • Olası Auralı Migren • Olası Aurasız Migren
6. Migren İle İlişkili Olabilecek Epizodik Sendromlar • Tekrarlayıcı Gastrointestinal Bozukluk a. Siklik Kusma Sendromu b. Abdominal Migren • Benign Paroksizmal Vertigo • Benign Paroksizmal Tortikollis

Migren baş ağrılarının %80-85'i aurasız, %15-20'si auralıdır(108).

Aurasız Migren: 4-72 saat süren baş ağrısı ataklarıyla karakterizedir. Baş ağrısının tipik özelliği tek taraflı, orta veya şiddetli yoğunlukta olması, rutin fiziksel hareketle şiddetlenmesidir. Bulantı, fotofobi, fonofoni eşlik edebilir(107). Aurasız migren tanı kriterleri Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. ICHD-3'e göre aurasız migren tanı kriterleri(107)

A. B ve D kriterlerini sağlayan en az 5 atak olması
B. 4-72 saat süren baş ağrısı olması(tedavi edilmemiş ya da başarısız tedavili)
C. Baş ağrısının aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesini içermesi • Tek taraflı olması • Zonklayıcı özellikte olması • Orta veya ağır şiddette olması • Rutin fiziksel aktivite ile ağrıda artma veya aktiviteden kaçınma
D. Baş ağrısının aşağıdakilerden en az birini içermesi • Bulantı ve/veya kusma • Fotofobi ve fonofobi
E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile açıklanamaması

Auralı Migren: Tek taraflı, tamamen geri dönüşümlü görsel, duyuşal veya santral sinir sisteminin diğer semptomlarını içeren, tekrarlayıcı baş ağrısı ataklarıdır. Aura dakikalar içinde yavaş yavaş gelişir. Genellikle yaklaşık 5-20 dakikada gelişir ve 60 dakikadan daha kısa sürer(108). Auralı migren tanı kriterleri Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. ICHD-3’e göre auralı migren tanı kriterleri(107)

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az 2 atak olması
B. Tamamen düzelen aşağıdaki aura semptomlarından 1 ya da daha fazla olması • Görsel belirtiler • Duysal belirtiler • Konuşma ve/veya dil bozuklukları • Motor belirtiler • Beyin sapı belirtileri • Retinal belirtiler
C. Aşağıdaki dört özellikten en az ikisi olması • En az bir aura semptomunun 5 dakika ya da daha uzun bir sürede yavaş yavaş gelişmesi ve/veya iki veya daha fazla aura semptomunun olması • Her bir aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi • En az bir aura semptomunun tek taraflı olması(afazi her zaman tek taraflı kabul edilir.) • Aurayla beraber ya da auradan sonra 60 dakika içinde baş ağrısının gelişmesi
D. Başka bir ICHD-3 tanısı ile açıklanamaması ve geçici iskemik atağın dışlanması

2.2.4. Tedavi

Migren tedavisinin ilk basamağında yaşam tarzı değişiklikleri ve tetikleyici faktörlerden kaçınma yer alır. Medikal tedavi atağın tipine, şiddetine, hastanın ek komorbid hastalıklarına, yaşam kalitesine etkisine ve hastanın beklentisine göre şekillendirilir. Medikal tedavi akut ve profilaktik tedaviyi içerir(109).

Profilaktik tedavi: Migrende akut tedaviye profilaktik tedavi eklenmesiyle hastalarda poliklinik ve acil servis başvurularında azalma, görüntüleme yöntemleri sayısında azalma olduğu görülmüş(110). Ayda 4 ve daha fazla baş ağrısı yaşayan hastalarda, akut tedavinin kontrendike olduğu hastalarda, aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı olan hastalarda,

hemiplejik migren, beyin sapı auralı migreni olanlarda, migrenöz enfarkt olanlarda profilaktik tedavi önerilir. Migren profilaktik tedavisinde kullanılan ilaçlar kısaca aşağıda özetlenmiştir(108, 111-114).

- Beta blokörler(propranolol, metoprolol, timolol, atenolol): Propranolol en sık kullanılan beta blokör ajandır. 120-240 mg/gün dozlarda etkindir. Hipertansiyon, anjina ve anksiyetesi olan hastalarda öncelikli tercih edilebilir. Astım, KOAH, bradikardi, reynaud hastalığı, hipotansiyon varlığında dikkatli olunmalıdır.
- Antiepileptikler(topiramat, valproik asit): Epilepsi, anksiyete, bipolar hastalığı, nöropatik ağrısı olanlarda ilk tercih edilecek gruptur. En sık topiramat ve valproik asit kullanılır. Lamotrijin özellikle uzamış aurası olanlarda öncelikli tercih edilir. Depresyon, reynaud, astım gibi beta blokörlerin kullanılamadığı durumlarda antiepileptik grup tercih edilebilir.
- Antidepresanlar(amiltriptirin, nortriptilin, protriptilin gibi trisiklik antidepresanlar): Amiltriptilin migren profilaksisinde en sık kullanılan antidepresandır. Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete gibi eşlik eden durumlarda öncelikli tercih edilebilir.
- Kalsiyum kanal blokörleri(verapamil, flunarizin): Ailesel hemiplejik migren, baziler tip migren, hipertansiyon, anjina, reynaud fenomeni, astımda tercih edilebilir.
- Anjiyotensin reseptör blokörleri(kandesartan)
- Anjiyotensin coverting enzim II inhibitörleri(lizinopril)
- Kalsitonin gen ilişkili peptit(CGRP) antikorları(erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab):Erenumab CGRP reseptörüne bağlanan IgG₂ monoklonal antikordur. Ayda bir kez subkutan olarak uygulanır. Etkinlik için 3-6 ay sonra değerlendirme yapılmalıdır.
- OnabotulinumtoksinA: Kronik migrenlilerde baş ağrılı gün sayısını azalttığı tespit edilmiş. Etkinlik için 6-9 ay sonra değerlendirme yapılmalıdır.

Akut tedavi: Akut tedavinin hedefi başlamış olan atağın süresinin, şiddetinin azaltılması ve atağın sonlandırılmasıdır. Baş ağrısı ile birlikte diğer semptomların

sonlandırılması da amaçlanır(108). Akut atak tedavisi ilaçları migrene spesifik olan ve olmayan ilaçlar olarak iki gruptan oluşur. Triptanlar ve ergotamin migren spesifik ilaç grubunda yer alır. Migren akut tedavisinde kullanılan ilaçlar kısaca aşağıda özetlenmiştir(108, 109, 112, 115, 116).

- Basit analjezikler, asetaminofen, asetilsalisilik asit, ibuprofen, naproksen, diklofenak gibi NSAII ve kombine analjezikler: Hafif ve orta dereceli migren atakları için birinci basamakta kullanılabilir. Kafeinle kombinasyonlu olanları da tercih edilebilir.
- Triptanlar (sumatriptan, almotriptan, eletriptan, zolmitriptan): Orta ve şiddetli migren için birinci basamak tedavidir. Selektif 5-hidroksitriptamin reseptör(5-HT) agonistleri olan bu grup migren için spesifiktir. Göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi yapabilir. İskemik kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon gibi hastalıklarda kullanımını önerilmez. Tekrarlayan nüksü önlemek için NSAII ile kombine kullanılabilir.
- Ergotamin: Triptanlar gibi seratonerjik reseptörlere bağlanan migren için spesifik ilaçlardır. Bulantı önemli yan etkisidir. Hem 5-HT₁ hem 5-HT₂ reseptörüne bağlanır. Dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlere de bağlanırlar. Vazokonstriktif etkisi mevcuttur. Gebelerde kontrendikedir. Triptan kullanımından sonra 24 saat boyunca vazokonstriktif ajandan kaçınılmalıdır. Kafein içeren kombinasyonları daha az yan etkiye sahiptir.
- Antiemetikler: Dopamin antagonistleri klorpromazin, metaklopramid migren akut tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır. Aynı zamanda bulantı ve kusmada da etkililerdir. Ekstrapiramidal yan etkileri unutulmamalıdır.
- Opioidler: Rutin tedavide yeri yoktur. İskemik kalp hastalığı gibi migren spesifik ilaçların kullanılamadığı, diğer nonspesifik migren ilaçlarına yanıt vermeyen hastalarda veya migren statusunda(72 saatten uzun süren ataklar) tercih edilebilir.
- Lasmiditan: 5-HT_{1F} reseptörünün selektif agonisti olan lasmiditan triptanlardan farklı olarak 5-HT_{1B} reseptörüne etki etmediği için serebral ve koroner vazokonstriksiyona neden olmaz.

- CGRP reseptör antagonisti(ubrogepant ve rimegepant): Triptanlar gibi vasküler hemodinami üzerine etki göstermez. Koroner arter ve periferik arter hastalıklarında kullanılabilir. Telcegepantın hepatotoksik etkisi nedeniyle üretimi durudurulmuştur.

Diğer tedaviler:

Akupunktur, davranış terapileri, sinir blokajları, melatonin, magnezyum, koenzim Q, riboflavin migren tedavisinde kullanılabilen diğer tedavilerdir(108, 112).



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma 16.12.2020 tarihinde Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 2020/628 karar numarası ile onaylandı.

3.1. Hasta Seçimi ve Hasta Takip Formunun Oluşturulması

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniğine başvuran Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı alan 105 hasta dahil edildi. Hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya 18-85 yaş arasında olan, çalışma için gönüllü olan ve antipsikotik-antidepresan kullanımı olmayan AAA hastaları dahil edildi.

Hasta dışlama kriterleri 18 yaşından küçük ya da 85 yaşından büyük olmak, antipsikotik-antidepresan kullanmak olarak belirlendi. Çalışmaya 3 hasta gebe olduğu için, 1 hasta psödötümör cerebri tanısı ve 1 hasta da hipofiz adenom tanısı olduğu için dahil edilmedi. Analjezik kullanımı olan ve baş ağrısı olmayan 6 hasta baş ağrısı net değerlendirilemeyeceği için çalışmadan dışlandı. Analjezik kullanımı olmasına rağmen baş ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca R202Q mutasyonu benign olarak değerlendirildiği için hastaların genetik mutasyonlarında sadece R202Q homozigot ve heterozigot olanlar çalışmaya dahil edilmedi. İki farklı mutasyon içeren hastalardan R202Q mutasyonu içerenlerde R202Q mutasyonu dikkate alınmadı ve tek mutasyon içeriyor olarak değerlendirildi.

Hastaların detaylı anamnezi alınarak ad, soyad, yaş, cinsiyet, genetik mutasyon, semptomların başlama yaşı, hastanın tanı sırasındaki yaşı, ek kronik hastalıkları,

kullandığı ilaçlar, atak sıklıkları, atak süreleri, atak sırasındaki semptomları, anne-baba arasında akrabalık ilişkisi, ailede AAA öyküsü, kolşisin kullanım süresi, baş ağrısı varlığı, ek şikayetleri hasta takip formuna kaydedildi. AAA ile takipli hastaların rutin poliklinik değerlendirilmesinde bakılan kan tetkiklerinden WBC, ESR, hemoglobin, kreatinin, GFR(glomerül filtrasyon hızı), spot idrarda mikroprotein/kreatinin oranı, CRP düzeyleri hasta takip formuna kayıt edildi.

Hasta takip formu Ek-1’de verilmiştir.

3.2. Hasta Gruplarının Oluşturulması

Hasta grupları oluşturulurken hastalar genetik mutasyonlarına göre öncelikle heterozigot, birleşik heterozigot, homozigot mutasyonu olanlar ve mutasyon saptanmayanlar olarak gruplandırıldı. Hasta sayısı az olduğu için çift allel içeren hastalar(birleşik heterozigot ve homozigot mutasyonu olanlar) bir grup, tek allel içeren hastalar(heterozigot mutasyonu olanlar) ve mutasyon saptamayan hastalar bir grup olarak değerlendirildi.

Bu gruplamaya ek olarak hastalar genetik mutasyonlarına göre en az bir tane M694V mutasyonu içerenler ve M694V mutasyonu içermeyenler olarak ayrıca gruplandırılarak değerlendirme yapıldı.

Hastalar yaşa göre değerlendirilirken 35 yaş ve altı ile 36 yaş ve üzeri olarak iki gruba ayrıldı. Kolşisin kullanımına göre hastalar düzenli kullanan-düzensiz kullanan-kullanmayanlar olarak gruplandırıldı. Kolşisin düzenli kullanımı hekim tarafından hastaya önerilen günlük tedavi dozunun alınması olarak belirlendi. Yeni AAA tanısı olan 2 hasta ve önceden AAA tanısı almasına rağmen kendiliğinden kolşisin kullanımını bırakan 2 hasta kolşisin kullanmayan grupta değerlendirildi.

3.3. Hastaların Migren Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalar migren varlığı açısından değerlendirildi. Migren tanısı konulurken aşağıdaki tanı kriterleri kullanıldı.

- A. Geçmişte B ve D kriterlerini karşılayan en az 5 atak geçirmiş olmak
- B. Baş ağrısı ataklarının 4-72 saat sürmesi
- C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en az 2 tanesini içermesi

1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakter
 3. Orta veya şiddetli ağrı
 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D. Baş ağrısına aşağıdaki semptomlardan 1 ya da daha fazlasının eşlik etmesi
1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Baş ağrısına neden olan altta yatan başka bir durumun olmaması

Migren tanısı konulan hastalar ayda geçirdikleri atak sayısına göre 2 ve daha az atak geçirenler ile 3 ve daha fazla atak geçirenler olarak gruplandırıldı.

3.4. Hastaların Nöropsikolojik Profillerinin Değerlendirilmesi

Görüşmeci(araştırma görevlisi-iç hastalıkları) tarafından hasta takip formları doldurulan ve migren varlığı açısından değerlendirilen tüm hastalara nöropsikolojik değerlendirme için 4 farklı ölçek uygulandı. Ayrıca migren tanı kriterlerini karşılayan AAA hastalarına ek olarak Migren Yeti Yitimi Ölçeği (MIDAS) uygulandı. Ölçekler hakkında bilgi verildikten sonra hastalardan bu ölçekleri kendilerinin okuyup doldurması istendi.

3.4.1. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği(HAD) bedensel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu tarayarak risk grubunu belirlemek için geliştirilmiştir. Bu ölçek 1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş olup geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır(117). Toplam 14 soru ve iki alt ölçekten oluşan bu ölçeğin 7 sorusu depresyonu, 7 sorusu anksiyeteyi değerlendirmektedir. Tek sayılı sorular anksiyeteyi, çift sayılı sorular depresyonu değerlendirmek için kullanılır.

Her soru için 4 farklı cevap seçeneği mevcuttur. Hastalardan kendilerine en yakın gelen seçeneği işaretlemesi istendi. Puanlamada 0, 1, 2, 3 puanları kullanılır. Sorulardan 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11 ve 13 numaralı olanlar giderek azalan şiddet gösterir ve 3, 2, 1, 0 şeklinde puanlanırken 2, 4, 7, 9, 12, 14 numaralı olanlar ise 0, 1, 2, 3 olarak puanlanır. HAD ölçeği dörtlü Likert tipi bir ölçektir. Anksiyete alt ölçeği için 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. soruların puanları toplanırken depresyon alt ölçeği için 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. soruların

puanları toplanır. Her bir alt ölçek için alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir. Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Türkçe formunun kesme noktası anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır(118).

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği Ek-2'de verilmiştir.

3.4.2. Eysenck Kişilik Anketi-Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu

Eysenck ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek dışa dönüklük(12 madde), nörotisizm(12 madde), psikotisizm(12 madde) ve yalan(12 madde) alt ölçeklerinden oluşur. Francis ve arkadaşları tarafından 1992 yılında 48 maddelik ölçek kısaltılarak 24 maddelik Eysenck Kişilik Anketi Gözden Geçirilmiş/Kısaltılmış(EKA-GGK) formu oluşturulmuştur. EKA-GGK her biri 6 maddeden oluşan nörotisizm, psikotisizm, dışa dönüklük ve yalan alt ölçeklerinden oluşur. Yalan alt ölçeği ile anketin uygulanması sırasındaki yanlışlığı önlemek ve geçerliliği ile ilgili kontrol amaçlanmaktadır. Dışa dönüklük alt ölçeği sosyallığı ve dürtüsellığı, nörotisizm alt ölçeği duygusal tutarsızlık ve aşırı tepkisel davranışları, psikotisizm alt ölçeği soğukluğu temsil etmektedir. Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karancı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 24 maddeden oluşan bu ölçekte katılımcılardan evet ya da hayır şeklinde cevapları doldurmaları istenir. Her bir alt ölçek için alınabilecek en düşük puan 0 iken en yüksek puan 6'dır. Ölçekten alınabilecek toplam puan en düşük 0 iken en yüksek 24'tür(119, 120).

Bu çalışmada ölçeğin sadece dışa dönüklük (6 madde) ve nörotisizm(6 madde) alt ölçekleri kullanıldı. Toplam 12 maddeden oluşan çalışma ölçeğimizde 8. ve 10. maddelerde evet 0 puan, hayır 1 puan olarak değerlendirilirken diğer maddelerde evet 1 puan, hayır 0 puan olarak değerlendirilir. Dışa dönüklük alt ölçeğini 2, 3, 6, 8, 10 ve 12. maddeler, nörotisizm alt ölçeğini 1, 4, 5, 7, 9 ve 11. maddeler oluşturmaktadır.

Eysenck Kişilik Anketi Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu'nun dışa dönüklük ve nörotisizm alt ölçeklerini içeren 12 maddelik çalışma ölçeğimiz Ek-3'te verilmiştir.

3.4.3. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği

Zimet ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen bu ölçeğin Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1995 yılında Eker ve Arkar tarafından yapılmıştır. Aile, arkadaş ve özel bir insandan alınan desteğin değerlendirildiği üç alt ölçekten

oluşmaktadır. Her bir alt ölçek 4 madde içermekte olup ölçek toplam 12 maddeden oluşur. Ölçeğin 3, 4, 8 ve 11. maddeleri aile, 6, 7, 9 ve 12. maddeleri arkadaş, 1, 2, 5 ve 10. maddeleri özel bir insandan alınan desteği değerlendirir. Her maddede kesinlikle hayır(1 puan) ve kesinlikle evet(7 puan) arasında değerlendirilen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 olarak artan derecede seçenek belirtilmiştir. Bu ölçek yedili Likert tipi bir ölçektir. Her bir alt ölçek için alınabilecek en düşük puan 4 en yüksek puan 28'dir. Alt ölçeklerin toplanmasıyla elde edilen toplam ölçek puanı 12-84 arasında değişir. Elde edilen puanların yüksek olması algılanan sosyal desteğin yüksek olduğunu gösterir(121, 122).

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği(ÇBASDÖ) Ek-4'te verilmiştir.

3.4.4. Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği

Folkman ve Lazarus tarafından 1980 yılında geliştirilen ve 68 maddeden oluşan dörtlü Likert tipi bir ölçektir. Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şahin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Şahin ve Durak tarafından 1995'te ölçeğin 30 maddelik kısa formu oluşturulmuştur. Ölçek kendine güvenli yaklaşım, çaresiz yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, iyimser yaklaşım ve sosyal destek arama olmak üzere 5 faktörü değerlendirir. Kendine güvenli yaklaşım 8, 10, 33, 14, 16, 20, 23, 26 numaralı maddelerle, çaresiz yaklaşım 3, 7, 11, 19, 22, 25, 27, 28 numaralı maddelerle, iyimser yaklaşım 2, 4, 6, 12, 18 numaralı maddelerle, boyun eğici yaklaşım 5, 13, 15, 17, 21, 24 numaralı maddelerle, sosyal destek arama 1, 9, 29, 30 numaralı maddelerle değerlendirilir. Kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım, sosyal destek arama faktörlerinden elde edilen puanların yüksek olması kişinin aktif başa çıkma tarzlarını kullandığını, boyun eğici yaklaşım ve çaresiz yaklaşım faktörlerinden elde edilen puanların yüksek olması pasif başa çıkma tarzlarını kullandığını göstermektedir. Dörtlü Likert tipi olan bu ölçekte maddeler 0, 1, 2 veya 3 olarak puanlanmaktadır(0 hiç uygun değil, 3 tamamen uygun). Ancak 1 ve 9. maddeler ters puanlanmaktadır. Her bir alt ölçekten alınan toplam puan ölçekteki madde sayısına bölünerek ilgili alt ölçeğin puanı hesaplanır. Alt ölçekten alınan puanın yüksek olması kişinin ilgili başa çıkma tarzını daha fazla kullandığını gösterir(123).

Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği(SBÇTÖ) Ek-5'te verilmiştir.

3.4.5. Migren Yeti Yitimi Ölçeği

Migren hastalarında ağrıya bağlı yeti kaybını değerlendiren bu ölçek Stewart ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ertaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin puanlanan 5 sorusu vardır. Ölçekteki sorularla iş yeri, okul, ev işleri gibi yerlerde son üç ayda kaç gün kayıp yaşadığı ve verimliliğin en az yarı yarıya azaldığı gün sayısı ölçülür ve gün sayısına göre migrenin şiddeti değerlendirilir. Hesaplanan toplam gün sayısı ile MIDAS skoru elde edilir. Bu ölçek 5 soruya ek olarak baş ağrısı sıklığı ve şiddetini değerlendiren iki soruyu daha içermesine rağmen bu iki soruya verilen cevaplar MIDAS skoruna eklenmez(124-126). Bazı hastaların okul ve iş hayatı olmadığı için bu çalışmada migren yeti yitimini değerlendirmek için sadece son bir aydaki baş ağrılı gün sayısı kullanıldı.

Migren Yeti Yitimi Ölçeği Ek-6'da verilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri bilgisayar ortamında Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programı kullanılarak kaydedilmiş ve analizler aynı programda yapılmıştır. Araştırma verileri ve analizlerinde tanımlayıcı istatistikler için frekans ve yüzde, ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Katagorik verilerin istatistiksel analizi için Pearson Ki kare testi ve dört gözlü tablolarda beşin altındaki değerler için Fisher's Exact Testi kullanılmış, nicel verilerin istatistiksel analizi için normal dağılım gösterenler için Unpaired t testi ve tek yönlü ANOVA testi (post hoc Tukey), normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis (post hoc Dunn's test) varyans analizi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak farkın önemliliği $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen 105 hastanın yaş ortalaması $36,89 \pm 12,52$ (min-max:19-70) yıl olup 73'ü (%69,5) kadın, 32'si (%30,5) erkektir. Kadınların yaş ortalaması $38,08 \pm 12,23$ (min-max:20-70) iken erkeklerin yaş ortalaması ise $34,18 \pm 12,96$ (min-max:19-63) yıldır.

Hastaların 67'si (%63,8) evli, 38'i (%36,2) bekardır. Sigara kullanma durumuna göre 25'i aktif içici (%23,8), 78'i hiç sigara kullanmamış (%74,3), 2'si (%1,3) daha önce sigara kullanmış olup şuan sigara kullanmamaktadır. Hastaların 76'sının (%72,4) ailesinde AAA hastalığı mevcut olup 18 hastanın (%17,1) anne-babası akraba evliliği yapmıştır.

Hastaların semptomlarının başlama yaşı ortalama $19,06 \pm 12,03$ (min-max:3-58), tanı yaşı ortalama $27,77 \pm 13,3$ (min-max:4-61) yıldır. Tanıda gecikme süreleri ortalama $8,67 \pm 9,36$ (min-max:0,2-41) yıldır.

Cinsiyete göre yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da tüm bu değerler kadınlarda daha yüksektir (Tablo 10).

Tablo 10. Cinsiyete göre yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı

	Cinsiyet		p
	Kadın (n:73)	Erkek (n:32)	
Yaş ortalaması	38,08±12,23	34,18±12,96	0,143
Semptomların başlama yaşı	20,43±12,27	15,93±11,02	0,078
Tanı alma yaşı	29,43±12,92	23,96±13,58	0,052
Tanıda gecikme yılı	8,98±9,30	7,97±9,62	0,614

Hastalar medeni durumlarına göre değerlendirildiğinde evli olanlarda yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$)(Tablo 11).

Tablo 11. Medeni duruma göre yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı

	Medeni durum		p
	Evli (n:67)	Bekar (n:38)	
Yaş ortalaması	42,29±10,26	27,36±10,36	<0,001
Semptomların başlama yaşı	21,28±12,39	15,15±10,41	0,011
Tanı alma yaşı	31,83±12,26	20,60±12,11	<0,001
Tanıda gecikme yılı	10,50±10,64	5,45±5,28	0,007

Hastalar ailede AAA öyküsüne göre değerlendirildiğinde aile öyküsü ile yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı arasında anlamlı bir fark görülmedi($p>0,05$)(Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların ailede AAA öyküsü ile yaş ortalaması, semptomların başlama yaşı, tanı alma yaşı ve tanıda gecikme yılı

	Ailede AAA öyküsü		p
	Var (n:76)	Yok (n:29)	
Yaş ortalaması	38,34±12,79	33,10±11,14	0,055
Semptomların başlama yaşı	19,30±11,93	18,44±12,47	0,747
Tanı alma yaşı	28,44±13,32	26,00±13,32	0,402
Tanıda gecikme yılı	9,07±9,30	7,63±9,61	0,485

Hastaların genetik mutasyonlarına göre yapılan değerlendirmede 16 hasta homozigot, 41 hasta heterozigot, 43 hasta birleşik heterozigot mutasyona sahip olup 5 hastada mutasyon saptanmadı. Ayrıca M694V mutasyonuna göre değerlendirildiğinde 11 hasta M694V homozigot, 22 hasta M694V heterozigot, 29 hasta M694V içeren birleşik heterozigot mutasyona sahipken mutasyon saptanmayan 5 hasta ile toplam 43 hastada M694V mutasyonu görüldü (Tablo 13).

Çalışmamızda hastalar değerlendirilirken genetik mutasyonlarına göre heterozigot mutasyon içerenler/mutasyon saptanmayanlar (n:46&%43,8) ve birleşik heterozigot/homozigot mutasyon içerenler (n:59&%56,2) olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca M694V mutasyonuna göre en az bir tane M694V mutasyonu içerenler (n:62&%59,0) ve M694V mutasyonu içermeyenler (n:43&%41,0) şeklinde ek gruplama yapıldı.

Tablo 13. Hastaların genetik incelenmesi

Tüm genetik sonuçlar		
	n	%
Heterozigot	41	39,0
Homozigot	16	15,2
Bileşik heterozigot	43	41,0
Mutasyon saptanmayan	5	4,8
M694V mutasyonuna göre		
	n	%
Heterozigot	22	21,0
Homozigot	11	10,5
Bileşik heterozigot	29	27,6
İçermeyen	38	36,2
Mutasyon saptanmayan	5	4,8

Hastalarda atak sırasında görülen en sık semptom karın ağrısı ve ateştir. AAA atağı sırasında görülen semptomlar karın ağrısı %89,5, ateş %82,9, artralji %75,2, artrit %26,7, göğüs ağrısı %20, nefes darlığı %6,7, erizipel benzeri eritem %2,9 olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların AAA atak sırasındaki semptomları

Semptomlar	n	%
Karın ağrısı	94	89,5
Ateş	87	82,9
Artralji	79	75,2
Artrit	28	26,7
Göğüs ağrısı	21	20,0
Nefes darlığı	7	6,7
Erizipel	3	2,9

Semptomların başlama yaşı olarak erken başlangıç yaşı 20 yaş altı kabul edildiğinde 58 hastanın (%55,2) semptomları erken başlangıçlıdır. Semptomların erken başlangıç durumu cinsiyet, sigara kullanma durumu, ailede AAA varlığı ve akraba evliliğine göre değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 15).

Tablo 15. AAA semptomlarının başlama yaşına göre cinsiyet, sigara kullanma durumu, ailede AAA öyküsü ve akraba evliliği

Özellik		Semptomların başlama yaşı		p
		20 yaş altı	20 yaş ve üzeri	
		n (%)*	n(%)*	
Cinsiyet	Kadın	37 (50,7)	36(49,3)	0,156
	Erkek	21 (65,6)	11(34,4)	
Sigara kullanma durumu	Kullanıyor	13 (52,0)	12(48,0)	0,289**
	Kullanmıyor	45(57,7)	33(42,3)	
	Bırakmış	0(0,0)	2 (100,0)	
Ailede AAA öyküsü	Var	41(53,9)	35(46,1)	0,667
	Yok	17(58,6)	12(41,4)	
Akraba evliliği	Evet	12(66,7)	6(33,3)	0,284
	Hayır	46(52,9)	41(47,1)	

* Pearson Chi-square test/satır yüzdesi kullanılmıştır.** Fisher's Exact Test

Hastaların atak sırasındaki semptomları genetik sonuçlarına göre M694V mutasyonu içerenler ve içermeyenler arasında değerlendirildi. AAA atak semptomlarından sadece artrit M694V mutasyonu içerenlerde anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. M694V mutasyonuna göre AAA atak semptomları, baş ağrısı ve migren

Semptomlar		Genetik mutasyon				p
		M694V				
		İçerenler		İçermeyenler		
		n	%	n	%	
Karın ağrısı	Var	53	85,5	41	95,3	0,193*
	Yok	9	14,5	2	4,7	
Ateş	Var	49	79,0	38	88,4	0,212**
	Yok	13	21,0	5	11,6	
Artralji	Var	48	77,4	31	72,1	0,534**
	Yok	14	22,6	12	27,9	
Artrit	Var	24	38,7	4	9,3	0,001**
	Yok	38	61,3	39	90,7	
Göğüs ağrısı	Var	12	19,4	9	20,9	0,843**
	Yok	50	80,6	34	79,1	
Nefes darlığı	Var	4	6,5	3	7,0	0,606*
	Yok	58	93,5	40	93,0	
Erizipel benzeri eritem	Var	3	4,8	0	0,0	0,268*
	Yok	59	95,2	43	100,0	
Migren	Var	13	21,0	19	44,2	0,011**
	Yok	49	79,0	24	55,8	
Baş ağrısı	Var	28	45,2	28	65,1	0,044**
	Yok	34	54,8	15	34,9	

* Fisher's Exact Test,** Pearson Chi-square (sütun yüzdesi kullanılmıştır.)

Hastalar genetik mutasyonlarına göre heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan ve birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olanlar olarak iki gruba ayrılıp AAA atağı sırasındaki semptomlarla ilişkisi değerlendirildi. AAA atağı

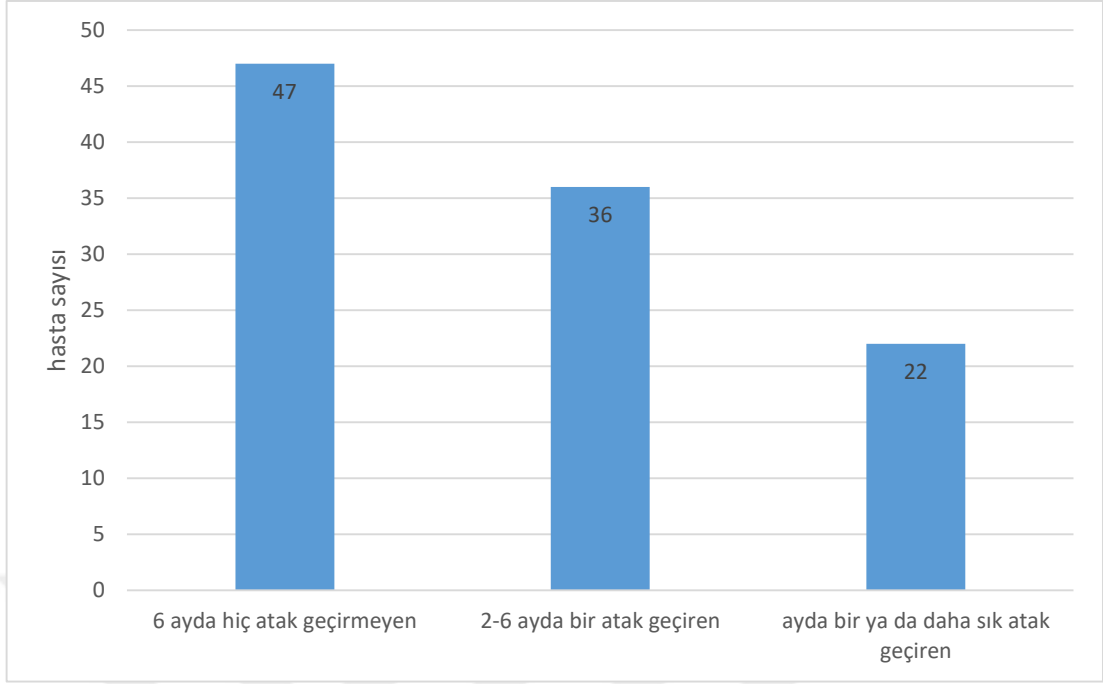
sırasındaki semptomlardan sadece artrit birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da karın ağrısı heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan hastalarda biraz daha yüksek sıklıkta saptandı(Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların genetik mutasyonlarına göre AAA atak semptomları, baş ağrısı ve migren

Semptomlar		Genetik mutasyon				p
		Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan		Birleşik heterozigot ya da homozigot		
		n	%	n	%	
Karın ağrısı	Var	44	95,7	50	84,7	0,065*
	Yok	2	4,3	9	15,3	
Ateş	Var	39	84,8	48	81,4	0,795**
	Yok	7	15,2	11	18,6	
Artralji	Var	35	76,1	44	74,6	0,522**
	Yok	11	23,9	15	25,4	
Artrit	Var	7	15,2	21	35,6	0,019**
	Yok	39	84,8	38	64,4	
Göğüs ağrısı	Var	11	23,9	10	16,9	0,463**
	Yok	35	76,1	49	83,1	
Nefes darlığı	Var	4	8,7	3	5,1	0,696*
	Yok	42	91,3	56	94,9	
Erizipel benzeri eritem	Var	1	2,2	2	3,4	0,593*
	Yok	45	97,8	57	96,6	
Migren	Var	19	41,3	13	22,0	0,033**
	Yok	27	58,7	46	78,0	
Baş ağrısı	Var	29	63,0	27	45,8	0,078**
	Yok	17	37,0	32	54,2	

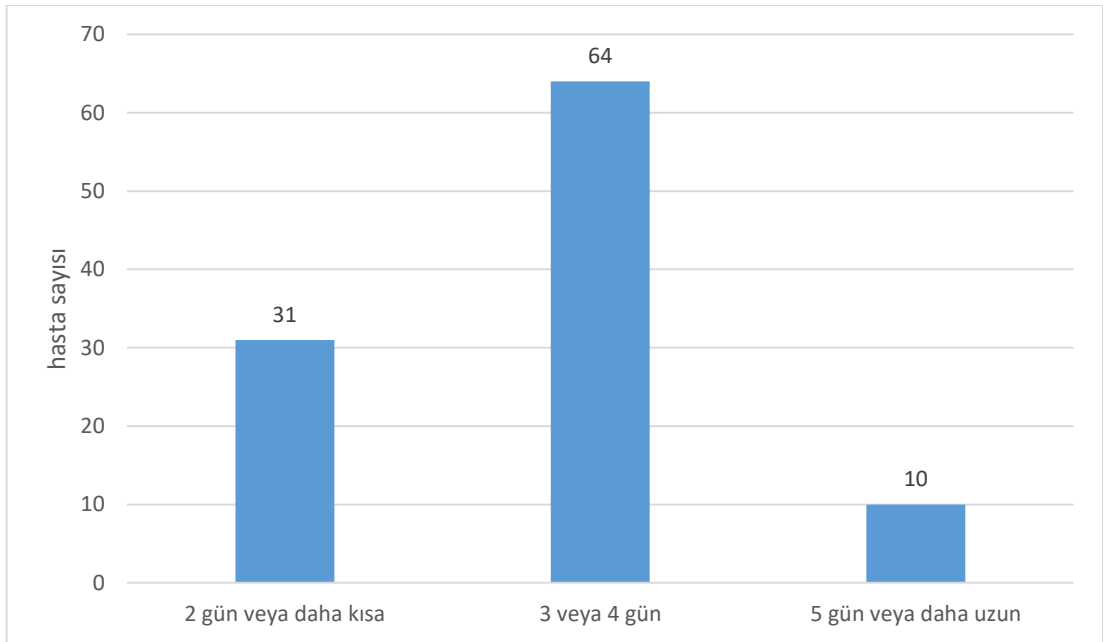
* Fisher's Exact Test, ** Pearson Chi-square (sütun yüzdesi kullanılmıştır.)

Hastalar AAA atak sıklıklarına göre değerlendirildiğinde son 6 ayda hiç atak geçirmeyen 47 hasta (%44,8), 2-6 ayda bir atak geçiren 36 hasta (%34,3), ayda 1 veya daha sık atak geçiren ise 22 (%21,0) hasta vardır (Şekil 1).



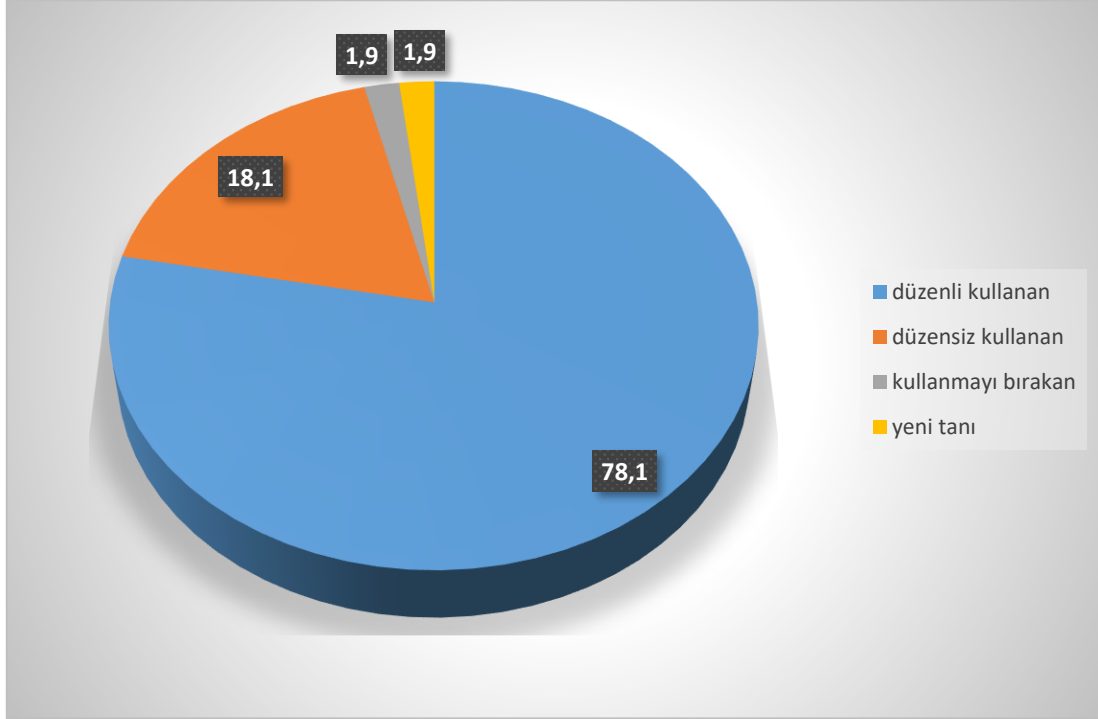
Şekil 1. Hastaların atak sıklıklarına göre değerlendirilmesi

Hastaların AAA atak süreleri ortalama $2,97 \pm 1,08$ (min-max:1-7) gündür. Kadınlarda ortalama atak süresi $3,01 \pm 1,16$ iken erkeklerde bu süre $2,87 \pm 0,90$ gündür (p:0,550). Hastalar AAA atak sürelerine göre değerlendirildiğinde atakları beş gün ve uzun süren 10 hasta (%9,5), iki günden fazla 5 günden az süren 64 hasta (%61,0), iki gün ve daha az süren 31 hasta (%29,5) vardır (Şekil 2).



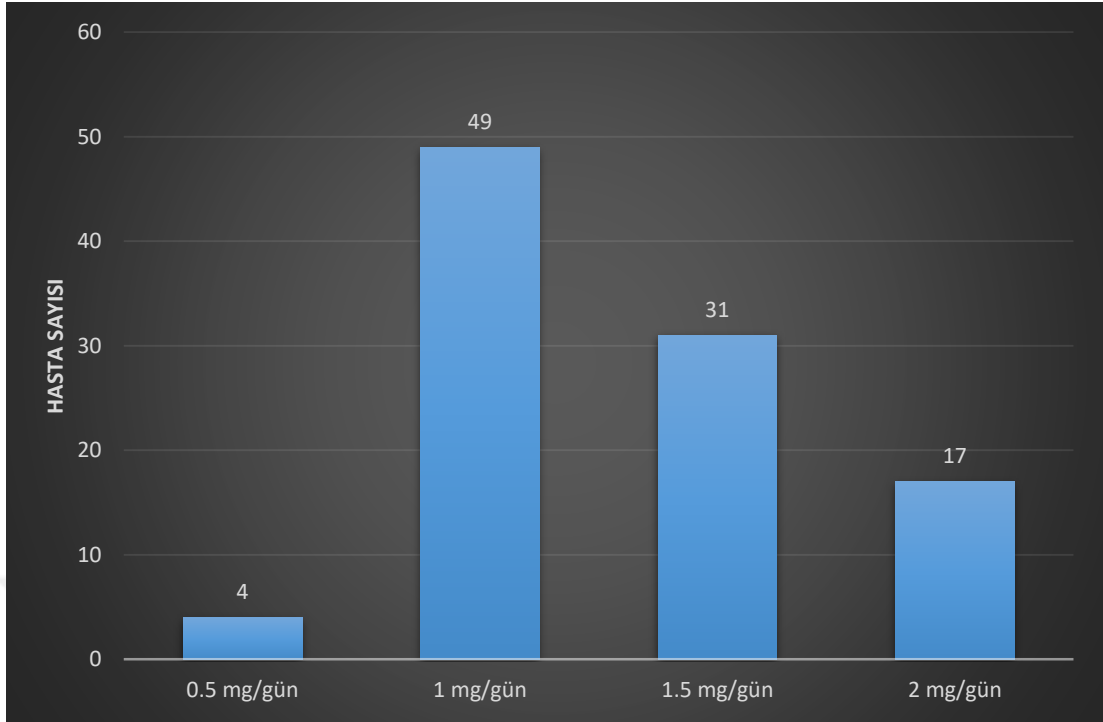
Şekil 2. Hastaların atak süresine göre dağılımı

Hastalar kolşisin kullanımına göre değerlendirildiğinde düzenli kolşisin kullanan 82 hasta(%78,1), düzensiz kolşisin kullanan 19 hasta(%18,1), kolşisin kullanmayan 4 hasta(%3,8) vardır. Kolşisin kullanmayan 4 hastanın 2'si yeni tanı olup diğer 2 hasta önceden kolşisin kullanıp kendi isteğiyle kolşisin kullanmayı bırakmıştır(Şekil 3). Çalışmamızdaki kolşisin kullanan 101 hastanın ortalama kolşisin kullanma yılı $8,94 \pm 7,02$ (min-max:0,08-30) yıldır.



Şekil 3. Hastaların kolşisin kullanım durumuna göre dağılımı

Kolşisin kullanan 101 hastadan 17 hasta 2 mg/gün, 31 hasta 1,5 mg/gün, 49 hasta 1 mg/gün, 4 hasta 0,5 mg/gün dozunda kolşisin kullanmaktadır. Çalışmamızda AAA tedavisi için biyolojik ajan kullanan hasta bulunmamaktadır(Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların günlük kolşisin kullanım dozları

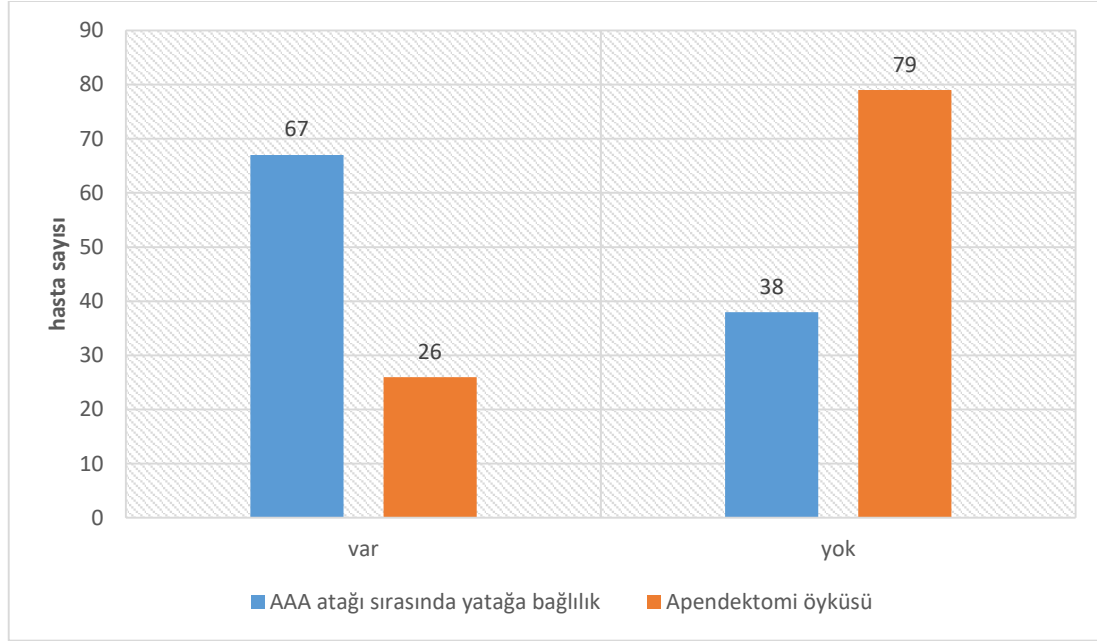
Çalışmamızda hastalar cinsiyet ve kolşisin kullanımına göre AAA atak sıklık ve süresi açısından değerlendirilmiştir. Cinsiyete göre atak sıklık ve atak süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kolşisin kullanım durumuna göre atak sıklıklarına bakıldığında düzensiz kullananlarda atak sıklıkları daha yüksek bulunmuşken atak gün sayısı açısından anlamlı fark görülme de düzenli kullananlarda daha düşük olduğu görüldü(Tablo 18).

Tablo 18. Cinsiyete ve kolşisin kullanımına göre AAA atak sıklıkları ve atak süreleri

Özellik		Atak sıklığı			Atak süresi
		Son 6 ayda hiç n (%)	2-6 ayda bir n (%)	Ayda bir veya daha sık n (%)	Gün ort./std
Cinsiyet	Kadın (n:73)	34 (46,6)	23(31,5)	16(21,9)	3,01±1,16
	Erkek (n:32)	13 (40,6)	13(40,6)	6(18,8)	2,87±0,90
p*:0,663					p**:0,550
Kolşisin kullanma	Düzenli	43(52,4)	29(35,4)	10(12,2)	2,90±1,07
	Düzensiz	3(15,8)	5(26,3)	11(57,9)	3,21±1,13
	Kullanmayan	1(25,0)	2(50,0)	1(25,0)	3,25±1,25
p***<0,001					p:0,474****
Toplam (n:105)		47(44,8)	36(34,3)	22(21,0)	2,97±1,08

Satır yüzdesi kullanılmıştır. * Pearson Chi-square ** Student t Test,*** Fisher's Exact Test****Oneway Anova

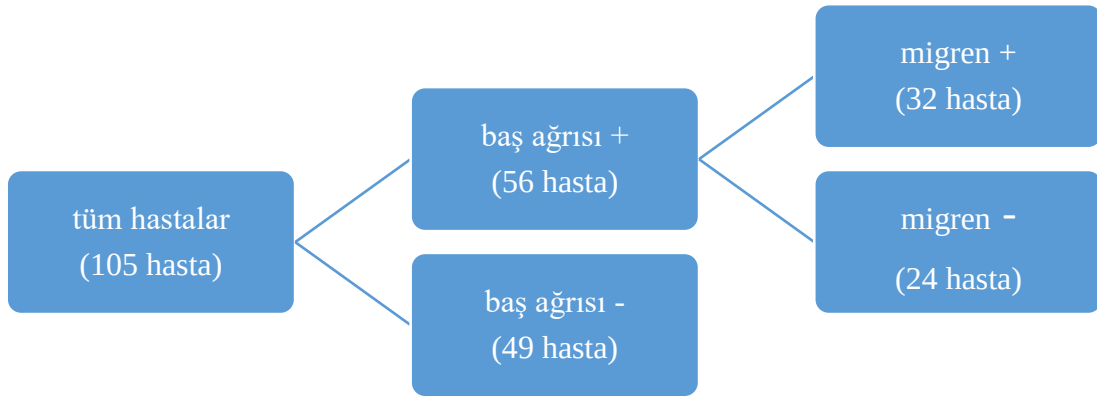
Çalışmamızdaki hastaların 67'si (%63,8) AAA atağı sırasında yatağa bağımlı olduğunu belirtti. Ayrıca 26 hastanın(%24,8) apendektomi öyküsü olup 24 hastanın apendektomi operasyonu AAA tanısı almadan önce, 2 hastanın apendektomi operasyonu AAA tanısı aldıktan sonraydı(Şekil 5).



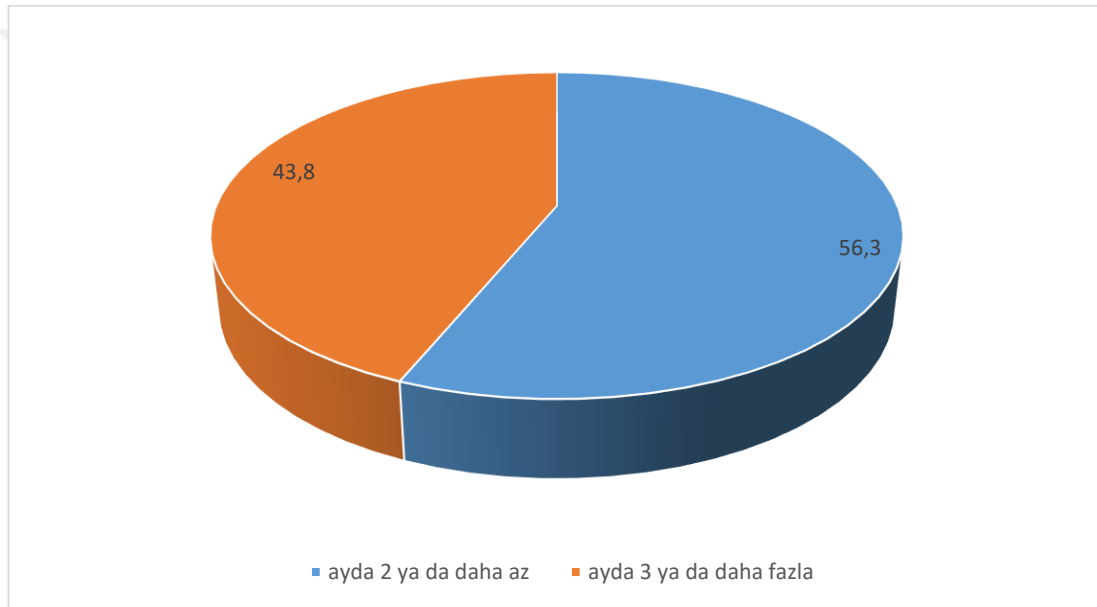
Şekil 5. Hastaların AAA atağında yatağa bağımlılık öyküsü ve apendektomi öyküsüne göre dağılımı

4.2. Hastaların Baş Ağrısı Ve Migren Açısından Değerlendirilmesi

Hastalar baş ağrısı ve migren varlığı açısından değerlendirildiğinde baş ağrısı yaşayan hasta sayısı 56(%53,3) olup baş ağrısı özellikleri migren ile uyumlu olan hasta sayısı 32'dir (%30,5) (Şekil 6). Migren saptanan hastaların 18'i (%56,3) ayda 2 veya daha az migren atağı yaşarken, 14'ü (%43,8) ayda 3 veya daha fazla migren atağı yaşamaktadır (Şekil 7). Migreni olan hastaların son bir ayda baş ağrılı gün sayısı ortalama $4,78 \pm 5,21$ (min-max:0-25)'dir. Ayda 2 veya daha az migren atağı yaşayanların son bir aydaki baş ağrılı ortalama gün sayısı $2,44 \pm 1,54$ iken ayda üç veya daha fazla migren atağı yaşayanların son bir aydaki baş ağrılı gün sayısı $7,78 \pm 6,67$ olup istatistiksel olarak fark anlamlıdır (p:0,02).



Şekil 6. Hastaların baş ağrısı ve migren varlığına göre dağılımı



Şekil 7. Migren saptanan hastaların migren atak sıklığına göre değerlendirilmesi
Hastalarda migren varlığı ile hastaların medeni durumu, semptomların başlama yaşı, kolşisin kullanma durumu, sigara alışkanlığı, AAA atak sıklığı ve AAA ataklarının gün sayısı değerlendirilmiş olup anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 19).

Migren cinsiyete göre değerlendirildiğinde 32 migren hastasının 31'i (%96,9) kadın olup kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Migren yaşa göre değerlendirildiğinde 36 yaş ve üzerinde olan hastalarda 35 yaş ve altında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Genetik mutasyonlara göre değerlendirildiğinde migreni olan 32 hastanın 19'u(%59,4) heterozigot/mutasyon saptanmayan gruptayken migreni olmayan 73 hastanın 46'sı

(%63,0) birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olan grupta yer almaktadır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,033$ & $X^2:4,530$).

Migren M694V mutasyonuna göre değerlendirildiğinde M694V mutasyonu içeren hastalarda migren sıklığı %21,0 (n:13), M694V mutasyonu içermeyenlerde ise migren sıklığı %44,2 (n:19)'dir ($p:0,011$ & $X^2:6,460$). Migreni olan hastalarda M694V mutasyonu içermeye sıklığı %40,6 iken migreni olmayan hastalarda bu mutasyonu içermeye sıklığı %67,1'dir.

Tablo 19. Migren varlığının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, AAA atak sıklığı, AAA atak süresi, genetik mutasyonlar ile ilişkisi

Özellik		Migren		p
		Var (%)	Yok (%)	
Cinsiyet	Kadın	96,9	57,5	<0,001*
	Erkek	3,1	42,5	
Medeni durum	Evli	68,8	61,6	0,485*
	Bekar	31,3	38,4	
Yaş	35 yaş ve altı	31,3	53,4	0,036*
	36 yaş ve üzeri	68,8	46,6	
Semptom başlama yaşı	20 yaş altı	50,0	57,5	0,475*
	20 yaş ve üzeri	50,0	42,5	
Sigara kullanımı	Kullanıyor	21,9	24,7	0,758*
	Kullanmıyor	78,1	75,3	
Kolşisin kullanım durumu	Düzenli	78,1	78,1	0,967**
	Düzensiz	18,8	17,8	
	Kullanmayan	3,1	4,1	
Atak sıklığı	Son altı ayda hiç	43,8	45,2	0,174*
	2-6 ayda bir	25,0	38,4	
	Ayda bir veya daha sık	31,3	16,4	
Atak gün sayısı	2 günden az	37,5	26,0	0,313*
	3 veya 4 gün	50,0	65,8	
	5 günden fazla	12,5	8,2	
Genetik mutasyon	Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan	59,4	37,0	0,033*
	Birleşik heterozigot ya da homozigot	40,6	63,0	
M694V	İçerenler	40,6	67,1	0,011*
	İçermeyenler	59,4	32,9	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır. * Pearson Chi-square ** Fisher's exact test

Migreni olan 32 hastadan 18'i (%56,3) ayda 2 ya da daha az migren atağı yaşarken, 14'ü (%43,8) ise ayda 3 ve daha fazla migren atağı yaşamaktaydı. Bu 32 migren hastasının aydaki migren atak sayısına göre yaşı, medeni durumu, sigara ve kolşisin kullanma durumu, AAA atak sıklığı, semptomların başlama yaşı, genetik mutasyonlarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Ayda 2 ya da daha az migren atağı olan 18 hastanın %66,7'si heterozigot mutasyonu olan ya da mutasyon saptanmayan grupta iken ayda 3 ya da daha fazla migren atağı olan 14 hastanın %50,0'ı heterozigot mutasyonu olan ya da mutasyon saptanmayan gruptadır($p:0,341$).

Hastalarda baş ağrısının hastaların yaşı, medeni durumu, semptomların başlama yaşı, kolşisin kullanımı, sigara kullanımı, atak sıklığı ve atakların gün sayısı ile ilişkisi değerlendirilmiş olup anlamlı ilişki bulunmadı(Tablo 20).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde baş ağrısı anlamlı olarak kadınlarda yüksek bulundu ($p<0,001$ & $X^2:18,301$). Baş ağrısı olduğunu ifade eden 56 hastanın 49'u (%87,5) kadındır.

Baş ağrısı olan hastaların 29'u(%51,8) heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta iken baş ağrısı olmayan 49 hastanın 32'si (%65,3) birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olan grupta yer almaktadır($p:0,078$).

Ayrıca baş ağrısı yaşayan hastaların 28'i (%50,0) M694V mutasyonunu içerirken baş ağrısı olmayan hastaların 34'ü (%69,4) M694V mutasyonunu içermektedir($p:0,044$). Bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Tablo 20. Baş ağrısı varlığının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, AAA atak sıklığı, AAA atak süresi, genetik mutasyonlar ile ilişkisi

Özellik		Baş ağrısı		p
		Var (%)	Yok (%)	
Cinsiyet	Kadın	87,5	49,0	<0,001*
	Erkek	12,5	51,0	
Medeni durum	Evli	66,1	61,2	0,606*
	Bekar	33,9	38,8	
Yaş	35 yaş ve altı	42,9	51,0	0,403*
	36 yaş ve üzeri	57,1	49,0	
Semptom başlama yaşı	20 yaş altı	55,4	55,1	0,979*
	20 yaş ve üzeri	44,6	44,9	
Sigara kullanımı	Kullanıyor	21,4	26,5	0,540*
	Kullanmıyor	78,6	73,5	
Kolşisin kullanım durumu	Düzenli	78,6	77,6	0,484**
	Düzensiz	19,6	16,3	
	Kullanmayan	1,8	6,1	
Atak sıklığı	Altı ayda hiç	39,3	51,0	0,117*
	2-6 ayda bir	32,1	36,7	
	Ayda bir veya daha sık	28,6	12,2	
Atak gün sayısı	2 günden az	30,4	28,6	0,964*
	3 veya 4 gün	60,7	61,2	
	5 günden fazla	8,9	10,2	
Genetik mutasyon	Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan	51,8	34,7	0,078*
	Birleşik heterozigot ya da homozigot	48,2	65,3	
M694V	İçerenler	50,0	69,4	0,044
	İçermeyenler	50,0	30,6	

Sütun yüzdesi kullanılmıştır. * Pearson Chi-square ** Fisher's exact test

Çalışmamızda hastaların CRP, ESR, hemoglobin, WBC, kreatinin, GFR, spot idrarda mikroprotein/kreatin değerlerine bakılmış olup ortalama, minimum ve maximum değerleri hesaplandı(Tablo 21). Çalışmamızda amiloidoz öyküsü olan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 21. Hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Ortalama	Std.	Min	Max
CRP (mg/L)	11,12	31,19	0,2	207,0
Sedimentasyon (mm/s)	9,6	8,04	2,0	34,0
Hemoglobin (g/dl)	14,18	1,81	8,80	18,20
WBC (10 ³ /μL)	7,51	2,60	4,04	21,06
Proteinüri	0,089	0,045	0,04	0,31
Kreatinin (mg/dl)	0,73	0,14	0,48	1,15
GFR	108,81	16,32	67,00	142,00

4.3. Hastaların Nöropsikolojik Bulgular Açısından Değerlendirilmesi

4.3.1. Hastaların Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Tüm hastaların ÇBASDÖ aile, arkadaş ve özel bir insandan algılanan destek puanları ve ölçek toplam puanları değerlendirilmiş olup Tablo 22’de verilmiştir. Normal dağılıma uymadığı için non-parametrik testlerden yararlanıldı. Karşılaştırmalar için ayrıca ortalama değerler de verildi.

Hastaların algılanan aile sosyal destek puan ortalaması 23,25±6,01, algılanan arkadaş sosyal destek puan ortalaması 19,20±7,36, algılanan özel biri sosyal destek puan ortalaması 18,72±7,85, toplam algılanan sosyal destek puan ortalaması 61,18±16,65 olarak saptandı.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde sadece algılanan arkadaş desteği anlamlı olarak erkeklerde yüksektir. Cinsiyet ile algılanan aile desteği, özel birinden algılanan destek ve ölçek toplam puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Medeni duruma göre değerlendirildiğinde evli olanlarda algılanan aile desteği anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Medeni durum ile algılanan arkadaş desteği, özel birinden algılanan destek ve toplam ölçek puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anlamlı ilişki saptanmasa da bekarlarda algılanan arkadaş desteği daha yüksek saptandı.

Hastalar yaşa göre değerlendirildiğinde 35 yaş ve altında algılanan arkadaş, özel biri desteği ve toplam ölçek puanı anlamlı olarak yüksek bulundu. Yaş ile algılanan aile desteği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Atak sıklığına göre değerlendirildiğinde ayda bir veya daha fazla atak geçirenlerde son altı ayda hiç atak geçirmeyenlere göre algılanan özel biri desteği ve ölçek toplam puanı anlamlı yüksek saptandı. Algılanan aile ve arkadaş desteği ile anlamlı ilişki saptanmadı. 2-6 ayda bir atak geçiren hastalarla diğer atak sıklıkları arasında ölçek puanları açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

ÇBASDÖ puanlarının semptomların başlama yaşı, sigara kullanma durumu, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca genetik mutasyon değerlendirilmesinde heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grup ile birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan grup arasında ÇBASDÖ puanları açısından anlamlı ilişki gösterilemedi.

M694V mutasyonuna göre değerlendirildiğinde M694V mutasyonunu içerenlerde algılanan arkadaş desteği anlamlı olarak yüksektir. M694V mutasyonu ile algılanan aile, özel biri desteği ve ölçek toplam puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anlamlı bir fark olmasa da M694V genini içerenlerde ölçek toplam puanı daha yüksek bulundu.

Tablo 22. Hastaların ÇBASDÖ puanlarının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptom başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, migren, baş ağrısı, atak sıklığı ve genetik sonuçlar ile ilişkisi

Özellik		ÇBASDÖ			
		Aile	Arkadaş	Özel biri	Toplam puan
		Ort±sdt.(Median)	Ort±sdt.(Median)	Ort±sdt.(Median)	Ort±sdt.(Median)
Cinsiyet	Kadın	23,20±5,82 (26,0)	18,09±7,57(19,0)	18,60±7,40 (20,0)	59,90±16,44 (63,0)
	Erkek	23,37±6,50 (26,5)	21,71±6,27 (24,0)	19,00±8,91 (22,0)	64,09±17,00 (66,0)
	p*	0,146	0,018	0,600	0,172
Medeni durum	Evli	23,82±6,08 (26,0)	18,16±7,64 (20,0)	19,14±7,45 (20,0)	61,13±17,7 (64,0)
	Bekar	22,26±5,83 (24,0)	21,02±6,56 (23,5)	17,97±8,56 (19,0)	61,26±14,84 (62,5)
	p*	0,037	0,052	0,656	0,714
Yaş	35 yaş ve altı	23,63±5,55 (26,0)	21,22±6,93 (24,0)	20,22±8,40 (22,0)	65,08±15,36 (66,0)
	36 yaş ve üzeri	22,92±6,41 (25,5)	17,42±7,43 (18,0)	17,41±7,15 (19,0)	57,76±17,11 (62,5)
	p*	0,800	0,003	0,018	0,034
Semptom başlama yaşı	20 yaş altı	23,87±5,90 (26,0)	20,03±7,00 (22,0)	19,56±8,05 (21,0)	63,48±15,14 (63,5)
	20 yaş ve üzeri	22,48±6,11 (25,0)	18,17±7,74 (20,0)	17,68±7,55 (19,0)	58,34±18,10 (64,0)
	p*	0,119	0,204	0,103	0,237
Sigara kullanımı	Kullanıyor	22,08±7,59 (26,0)	20,32±5,82 (22,0)	19,72±8,18 (22,0)	62,12±17,43 (68,0)
	Kullanmıyor	23,62±5,42 (26,0)	18,85±7,78 (20,5)	18,41±7,77 (19,5)	60,88±16,50 (63,0)
	p*	0,619	0,678	0,352	0,614
Migren	Var	22,78±6,48 (25,0)	18,34±7,03 (19,5)	18,12±7,96 (20,0)	59,25±18,79 (64,0)
	Yok	23,46±5,82 (26,0)	19,57±7,52 (22,0)	18,98±7,84 (20,0)	62,02±15,68 (63,0)
	p*	0,648	0,289	0,662	0,759
Baş ağrısı	Var	22,51±6,14 (25,0)	18,58±7,62 (20,5)	18,69±8,01 (20,0)	59,80±17,44 (64,0)
	Yok	24,10±5,80 (26,0)	19,89±7,08 (22,0)	18,75±7,74 (20,0)	62,75±15,72 (63,0)
	p*	0,092	0,379	0,982	0,548
Kolşisin kullanım durumu	Düzenli	22,76±6,10 (25,0)	18,95±7,69 (22,0)	18,13±7,64 (19,0)	59,85±17,33 (63,0)
	Düzensiz	24,73±5,91 (28,0)	19,31±6,21 (20,0)	21,10±7,97 (24,0)	65,15±13,48 (67,0)
	Kullanmayan	26,25±2,06 (26,5)	23,75±4,78 (25,0)	19,50±11,35 (23,0)	69,50±12,97 (69,5)
	p**	0,101	0,409	0,225	0,373
Atak sıklığı	Son altı ayda hiç	21,97±6,87 (24,0)	18,17±7,82 (19,0)	17,00±8,35 (16,0) ^a	57,14±19,18 (60,0) ^a
	2-6 ayda bir	23,77±4,86 (25,5)	19,44±7,85 (22,5)	18,80±8,01 (20,5) ^{a,b}	62,02±15,48(63,5) ^{a,b}
	Ayda bir veya daha sık	25,13±5,30 (28,0)	21,00±5,12 (21,5)	22,27±5,04 (22,5) ^b	68,40±8,66 (66,5) ^b
	p**	0,102	0,324	0,032	0,029
Genetik mutasyon	Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan	23,45±5,44 (25,0)	19,36±7,02 (22,0)	19,36±6,58 (20,0)	62,19±14,32 (65,0)
	Birleşik heterozigot ya da homozigot	23,10±6,45 (26,0)	19,06±7,68 (20,0)	18,22±8,73 (20,0)	60,38±18,34 (63,0)
	p*	0,740	0,972	0,711	0,839
M694V	İçerenler	23,17±5,77 (26,0)	20,40±7,19 (23,0)	19,37±8,00 (20,5)	62,95±16,70 (65,0)
	İçermeyenler	23,37±6,41 (26,0)	17,46±7,35 (18,0)	17,79±7,61 (19,0)	58,62±16,42 (62,0)
	p*	0,637	0,025	0,219	0,164
Tüm hastaların toplam		23,25±6,01 (26,0)	19,20±7,36 (21,0)	18,72±7,85 (20,0)	61,18±16,65 (64,0)

*Mann Whitney U Test** Kruscall Wallis Test (post hoc: Dunn's test a,b aynı harfi taşımayan gruplar arasında fark anlamlıdır.)

4.3.2. Hastaların Eysenck Kişilik Anketi-Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu Puanlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda EKA-GGK'nın sadece dışa dönüklük ve nörotisizm alt ölçekleri kullanılmıştır. Hastaların ölçek puanlarından dışa dönüklük ve nörotisizm ortalamaları sırasıyla $3,40 \pm 2,05$ ve $3,70 \pm 1,68$ 'dir.

Hastaların ölçek puanları değerlendirildiğinde nörotisizm ve dışa dönüklük ile cinsiyet, medeni durum, yaş, semptom başlama yaşı, sigara, migren, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 23).

Baş ağrısı ile dışa dönüklük ve nörotisizm arasındaki ilişki değerlendirildiğinde baş ağrısı yaşayan hastaların nörotisizm puanları anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak dışa dönüklük ile baş ağrısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 23. Hastaların EKA-GGK puanlarının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyonlar ile ilişkisi

Özellik		EKA-GGK	
		Dışa dönüklük	Nörotisizm
		Ort $\pm$ sdt. (Median)	Ort $\pm$ sdt. (Median)
Cinsiyet	Kadın	3,50 $\pm$ 2,00 (4,0)	3,84 $\pm$ 1,62 (4,0)
	Erkek	3,18 $\pm$ 2,16 (3,0)	3,37 $\pm$ 1,79 (3,5)
	p*	0,468	0,240
Medeni durum	Evli	3,40 $\pm$ 2,00 (3,0)	3,82 $\pm$ 1,55 (4,0)
	Bekar	3,42 $\pm$ 2,16 (4,0)	3,50 $\pm$ 1,88 (3,0)
	p*	0,906	0,399
Yaş	35 yaş ve altı	3,73 $\pm$ 1,91 (4,0)	3,51 $\pm$ 1,88 (4,0)
	36 yaş ve üzeri	3,12 $\pm$ 2,14 (3,0)	3,87 $\pm$ 1,47 (4,0)
	p*	0,142	0,373
Semptomların başlama yaşı	20 yaş altı	3,60 $\pm$ 1,99 (4,0)	3,60 $\pm$ 1,80 (4,0)
	20 yaş ve üzeri	3,17 $\pm$ 2,11 (3,0)	3,82 $\pm$ 1,52 (4,0)
	p*	0,274	0,621
Sigara kullanımı	Kullanıyor	3,24 $\pm$ 2,00 (3,0)	3,70 $\pm$ 1,76 (4,0)
	Kullanmıyor	3,46 $\pm$ 2,07 (4,0)	3,70 $\pm$ 1,66 (4,0)
	p*	0,596	0,807

Tablo 23. Hastaların EKA-GGK puanlarının cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyonlar ile ilişkisi (devamı)

Migren	Var	3,53±2,07 (3,0)	4,06±1,54 (4,0)
	Yok	3,35±2,05 (4,0)	3,54±1,72 (4,0)
	p*	0,693	0,175
Baş ağrısı	Var	3,25±1,98 (3,0)	4,12±1,52 (4,0)
	Yok	3,59±2,13 (4,0)	3,22±1,73 (4,0)
	p*	0,339	0,011
Kolşisin kullanım durumu	Düzenli	3,24±2,00 (3,0)	3,68±1,65 (4,0)
	Düzensiz	3,94±2,04 (4,0)	3,94±1,87 (4,0)
	Kullanmayan	4,25±2,87 (5,5)	3,00±1,41 (3,5)
	p**	0,227	0,477
Atak sıklığı	Altı ayda hiç	3,10±2,15 (3,0)	3,72±1,84 (4,0)
	2-6 ayda bir	3,61±2,12 (4,0)	3,75±1,62 (4,0)
	Ayda bir veya daha sık	3,72±1,63 (3,5)	3,59±1,43 (4,0)
	p**	0,422	0,873
Genetik mutasyon	Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan	3,52±1,87 (3,5)	3,91±1,39 (4,0)
	Birleşik heterozigot ya da homozigot	3,32±2,19 (3,0)	3,54±1,86 (4,0)
	p*	0,724	0,386
M694V	İçerenler	3,67±1,98 (4,0)	3,54±1,78 (4,0)
	İçermeyenler	3,02±2,10 (3,0)	3,93±1,51 (4,0)
	p*	0,117	0,308
Tüm hastaların toplam		3,40±2,05 (3,0)	3,70±1,68 (4,0)

*Mann Whitney U Test** Kruscall Wallis Test

4.3.3. Hastaların Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği Puanlarının Değerlendirilmesi

Hastaların HAD ölçeğine göre anksiyete puan ortalaması 9,09±3,87 puan olarak saptandı.

Anksiyete puanları cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyon sonuçlarına göre değerlendirildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Baş ağrısı olan hastaların anksiyete puanları anlamlı olarak yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlılık görülme de kolşisini düzenli kullanan hastaların anksiyete puanları daha düşük bulundu.

Anksiyete alt ölçeği için kesim noktası 10 puan olarak alındığında hastaların %41’inde anksiyete saptandı.

Anksiyete varlığı ile cinsiyet, medeni durum, yaş, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyon sonuçlarının ilişkisi değerlendirilmiş olup anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların HAD ölçeğine göre anksiyete puan ve sıklığının değerlendirilmesi

Özellik		Anksiyete			X ^{2****}
		Ort±sdt.	Yok (%)	Var (%)	
Cinsiyet	Kadın	9,32±3,84	56,2	43,8	0,823
	Erkek	8,56±3,94	65,6	34,4	
	p*	0,360	0,364		
Medeni durum	Evli	9,28±4,13	58,2	41,8	0,054
	Bekar	8,76±3,38	60,5	39,5	
	p*	0,511	0,816		
Yaş	35 yaş ve altı	8,51±3,58	61,2	38,8	0,180
	36 yaş ve üzeri	9,60±4,07	57,1	42,9	
	p*	0,149	0,671		
Semptomların başlama yaşı	20 yaş altı	8,56±3,50	63,8	36,2	1,207
	20 yaş ve üzeri	9,74±4,23	53,2	46,8	
	p*	0,123	0,272		
Sigara kullanımı	Kullanıyor	8,96±4,01	48,0	52,0	1,656
	Kullanmıyor	9,13±3,85	62,5	37,5	
	p*	0,843	0,198		
Migren	Var	9,31±4,24	62,5	37,5	0,227
	Yok	9,00±3,72	57,5	42,5	
	p*	0,706	0,634		
Baş ağrısı	Var	9,82±3,84	55,4	44,6	0,676
	Yok	8,26±3,77	63,3	36,7	
	p*	0,039	0,411		
Kolşisin kullanım durumu	Düzenli	8,65±3,59	64,6	35,4	5,068
	Düzensiz	10,84±4,64	36,8	63,2	
	Kullanmayan	9,75±4,11	50,0	50,0	
	p**	0,080	0,079		
Atak sıklığı	Altı ayda hiç	8,85±4,08	61,7	38,3	0,945
	2-6 ayda bir	9,30±3,81	61,1	38,9	
	Ayda bir veya daha sık	9,27±3,65	50,0	50,0	
	p**	0,847	0,623		
Genetik mutasyon	Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan	9,76±3,65	52,0	47,8	1,600
	Birleşik heterozigot ya da homozigot	8,57±3,99	64,4	35,6	
	p*	0,071	0,144		
M694V	İçerenler	8,67±3,86	56,5	43,5	0,422
	İçermeyenler	9,69±3,85	62,8	37,2	
	p*	0,304	0,328		
Tüm hastaların toplam		9,09±3,87	%59,0	%41,0	

*Student t Test **Anova Test,*** Pearson Chi-square (Satır Yüzdesi Kullanılmıştır)

Hastaların HAD ölçeğine göre depresyon puan ortalaması 7,56±3,80 puan olarak saptandı.

Depresyon puanları cinsiyet, yaş, medeni durum, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyon sonuçlarına göre değerlendirildi.

Cinsiyet, yaş, semptomların başlama yaşı, medeni durum, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, migren, baş ağrısı, atak sıklığı ile depresyon puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalardan migreni, baş ağrısı olanların ve kolşisini hiç kullanmayanların depresyon puanları istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da yüksektir(Tablo 25).

Depresyon puanları genetik mutasyonlara göre değerlendirildiğinde heterozigot mutasyon saptanan/mutasyon saptanmayan hastalarda birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca M694V mutasyonuna göre değerlendirildiğinde M694V mutasyonu içermeyenlerde M694V mutasyonu içerenlere göre depresyon puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Depresyon alt ölçeği için kesme puanı 7 puan alındığında hastaların %48,6'sında depresyon saptandı.

Depresyon varlığı cinsiyet, yaş, medeni durum, semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisin kullanımı, migren, baş ağrısı, atak sıklığı, genetik mutasyon sonuçlarına göre değerlendirildi.

Kolşisin kullanmayan ve düzensiz kullananlarda, baş ağrısı olanlarda anlamlı olmasa da depresyon sıklığı daha yüksek saptandı. AAA atak sıklığı ile depresyon sıklığı arasında bir ilişkiye rastlanmasa da ayda birden fazla atak geçirenlerde depresyonun daha sık olduğu görüldü.

Depresyon sıklığı genetik mutasyonlara göre değerlendirildiğinde heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanan grupta depresyon sıklığı birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekken M694V mutasyonu ile depresyon sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 25. Hastaların HAD ölçeğine göre depresyon puan ve sıklığının değerlendirilmesi

Özellik		Depresyon			X ^{2**}
		Ort±sdt.	Yok(%)	Var (%)	
Cinsiyet	Kadın	7,47±3,90	54,8	45,2	1,086
	Erkek	7,75±3,62	43,8	46,3	
	p*	0,739	0,203		
Medeni durum	Evli	7,38±3,98	53,7	46,3	0,393
	Bekar	7,86±3,51	47,4	52,6	
	p*	0,537	0,336		
Yaş	35 yaş ve altı	7,12±3,38	55,1	44,9	0,496
	36 yaş ve üzeri	7,94±4,13	48,2	51,8	
	p*	0,271	0,306		
Semptomların başlama yaşı	20 yaş altı	7,56±3,50	50,0	50,0	0,106
	20 yaş ve üzeri	7,55±4,18	53,2	46,8	
	p*	0,983	0,449		
Sigara kullanımı	Kullanıyor	7,64±3,72	52,0	48,0	0,04
	Kullanmıyor	7,53±3,84	51,2	48,8	
	p*	0,907	0,565		
Migren	Var	8,15±4,62	50,0	50,0	0,038
	Yok	7,30±3,38	52,1	47,9	
	p*	0,292	0,846		
Baş ağrısı	Var	8,14±3,88	46,4	53,6	1,201
	Yok	6,89±3,64	57,1	42,9	
	p*	0,095	0,329		
Kolşisin kullanım durumu	Düzenli	7,32±3,81	56,1	43,9	6,124
	Düzensiz	7,73±3,58	42,1	57,9	
	Kullanmayan	11,50±3,10	0.0	100,0	
	p***	0,098	0,054		
Atak sıklığı	Altı ayda hiç	4,09±0,59	48,9	51,1	4,523****
	2-6 ayda bir	3,84±0,64	36,1	63,9	
	Ayda bir veya daha sık	3,19±0,68	22,7	77,3	
	p***	0,855	0,120		
Genetik mutasyon	Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan	8,32±3,21	28,3	71,7	4,002
	Birleşik heterozigot ya da homozigot	6,96±4,14	47,5	52,5	
	p*	0,028	0,045		
M694V	İçerenler	6,90±3,39	43,5	56,5	1,289
	İçermeyenler	8,51±4,19	32,6	67,4	
	p*	0,033	0,311		
Tüm hastaların toplam		7,56±3,80	%51,4	%48,6	

*Student t Test ** Fisher's exact test (Satır Yüzdesi Kullanılmıştır), *** Anova Test, **** Pearson Chi-square

4.3.4. Hastaların Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

SBCTÖ alt ölçek ortalama puanları değerlendirildiğinde kendine güvenli yaklaşım $2,26 \pm 0,53$, çaresiz yaklaşım $1,42 \pm 0,62$, boyun eğici yaklaşım $1,31 \pm 0,58$, iyimser yaklaşım $1,71 \pm 0,52$, sosyal destek arama $1,70 \pm 0,66$ puan olarak saptandı.

Ölçek puanları cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda çaresiz yaklaşım anlamlı olarak yüksek saptandı. Cinsiyet ile kendine güvenli yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, iyimser yaklaşım, sosyal destek arama arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İstatistiksel bir anlamlılık bulunmasa da sosyal destek arama kadınlarda daha yüksek saptandı.

Medeni durumuna göre değerlendirildiğinde evlilerde hem boyun eğici hem de iyimser yaklaşım anlamlı olarak daha yüksektir. Medeni durum ile kendine güvenli yaklaşım, çaresiz yaklaşım, sosyal destek arama arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yaşa göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak yaş grupları arasında ölçek puanlarında anlamlı fark olmasa da 36 yaş ve üzerinde boyun eğici yaklaşım biraz daha yüksektir.

Semptomların başlama yaşı, sigara kullanımı, kolşisini kullanımı ve atak sıklığı ile ölçek puanları arasında bir ilişki bulunmadı.

Ölçek puanları migrene göre değerlendirildiğinde migreni olan hastalarda çaresiz yaklaşım anlamlı yüksek bulundu. Migren ile kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, sosyal destek arama arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ölçek puanları baş ağrısına göre değerlendirildiğinde baş ağrısı olmayan hastalarda kendine güvenli bir yaklaşım, baş ağrısı olan hastalarda çaresiz yaklaşım anlamlı olarak yüksek bulundu. Baş ağrısı ile iyimser yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, sosyal destek arama arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Genetik mutasyona göre değerlendirildiğinde heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan gruba göre çaresiz yaklaşım puanı anlamlı yüksekken diğer ölçek puanları ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. M694V mutasyonuna göre değerlendirildiğinde M694V mutasyonu içerenlerde M694V mutasyonu içermeyenlere göre çaresiz yaklaşım puanları anlamlı olarak daha düşüktür. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da M694V mutasyonunu içermeyenlerde boyun eğici yaklaşım puanları daha yüksek iken M694V mutasyonu içerenlerde kendine güvenli yaklaşım puanları daha yüksek bulundu(Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların SBCTÖ puanları ile cinsiyet, medeni durum, yaş, semptom başlama yaşı, sigara kullanımı, migren, baş ağrısı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik mutasyonların ilişkisi

Özellik		SBCTÖ				
		Kendine güvenli yaklaşım	Çaresiz yaklaşım	Boyun eğici yaklaşım	İyimser yaklaşım	Sosyal destek arama
		Ort±sdt.	Ort±sdt.	Ort±sdt.	Ort±sdt.	Ort±sdt.
Cinsiyet	Kadın	2,25±0,51	1,54±0,60	1,34±0,62	1,71±0,51	1,78±0,66
	Erkek	2,29±0,57	1,14±0,57	1,26±0,49	1,72±0,54	1,53±0,65
	p*	0,697	0,002	0,539	0,880	0,074
Medeni durum	Evli	2,29±0,51	1,46±0,59	1,42±0,59	1,79±0,49	1,70±0,59
	Bekar	2,20±0,55	1,35±0,67	1,13±0,52	1,57±0,54	1,71±0,79
	p*	0,408	0,377	0,013	0,039	0,969
Yaş	35 yaş ve altı	2,28±0,53	1,36±0,65	1,20±0,51	1,63±0,58	1,70±0,75
	36 yaş ve üzeri	2,24±0,52	1,47±0,59	1,41±0,63	1,79±0,45	1,70±0,59
	p*	0,658	0,410	0,068	0,119	0,965
Semptomların başlama yaşı	20 yaş altı	2,30±0,52	1,40±0,67	1,31±0,53	1,72±0,57	1,68±0,71
	20 yaş ve üzeri	2,21±0,53	1,44±0,55	1,32±0,64	1,70±0,45	1,73±0,61
	p*	0,376	0,736	0,867	0,885	0,659
Sigara kullanımı	Kullanıyor	2,30±0,57	1,36±0,72	1,17±0,56	1,76±0,56	1,61±0,76
	Kullanmıyor	2,25±0,51	1,44±0,59	1,36±0,55	1,70±0,50	1,73±0,64
	p*	0,632	0,561	0,155	0,591	0,408
Migren	Var	2,26±0,50	1,68±0,55	1,44±0,69	1,75±0,45	1,75±0,68
	Yok	2,26±0,54	1,30±0,62	1,26±0,52	1,70±0,54	1,68±0,66
	p*	0,994	0,004	0,137	0,674	0,610
Baş ağrısı	Var	2,16±0,50	1,57±0,61	1,36±0,63	1,65±0,49	1,72±0,66
	Yok	2,37±0,54	1,25±0,59	1,26±0,53	1,78±0,54	1,68±0,68
	p*	0,048	0,009	0,353	0,210	0,738
Kolşisin kullanım durumu	Düzenli	2,29±0,50	1,39±0,62	1,33±0,57	1,75±0,50	1,68±0,64
	Düzensiz	2,21±0,62	1,52±0,62	1,23±0,65	1,64±0,55	1,89±0,71
	Kullanmayan	1,96±0,55	1,59±0,71	1,41±0,44	1,37±0,73	1,18±0,82
	p**	0,436	0,603	0,769	0,307	0,138
Atak sıklığı	Altı ayda hiç	2,27±0,61	1,50±0,62	1,44±0,62	1,75±0,52	1,71±0,65
	2-6 ayda bir	2,21±0,50	1,30±0,62	1,24±0,49	1,71±0,52	1,65±0,74
	Ayda bir veya daha sık	2,32±0,38	1,43±0,62	1,17±0,59	1,63±0,52	1,76±0,60
	p**	0,759	0,366	0,134	0,680	0,847
Genetik mutasyon	Heterozigot ya da mutasyon saptanmayan	2,19±0,47	1,57±0,60	1,28±0,61	1,62±0,54	1,79±0,63
	Birleşik heterozigot ya da homozigot	2,31±0,57	1,30±0,61	1,34±0,56	1,78±0,49	1,63±0,68
	p*	0,246	0,027	0,576	0,116	0,245
M694V	İçerenler	2,34±0,50	1,26±0,60	1,23±0,58	1,71±0,57	1,66±0,71
	İçermeyenler	2,14±0,55	1,65±0,58	1,43±0,57	1,71±0,44	1,77±0,59
	p*	0,065	0,002	0,083	0,995	0,402
Tüm hastaların toplam		2,26±0,53	1,42±0,62	1,31±0,58	1,71±0,52	1,70±0,66

*Student t Test ** Anova Test

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) ateş ve peritonit, artrit, plevrit gibi serozit ataklarıyla seyreden, kendi kendini sınırlayan otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Atak 24-72 saat içinde kendiliğinden geriler. En önemli ve prognoz belirleyici komplikasyonu amiloidoz gelişimidir(14, 30)

Migren tipik olarak zonklayıcı, tek taraflı, genellikle şiddetli, tekrarlayıcı, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobinin eşlik edebildiği baş ağrısıdır. Baş ağrısı genellikle 4-72 saat içinde sonlanmaktadır(6).

AAA ve migren ağrının ön planda olduğu ve ataklarla seyreden hastalıklardır. Stres, soğuk, menstrüal dönem, fiziksel aktivite, travma her iki hastalıkta da atakları tetikleyebilir. Literatüre baktığımızda AAA'da baş ağrısı ve migren sıklığını değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Uludüz ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada 378 AAA hastası değerlendirilmiş olup 173 hastada baş ağrısı, 51 hasta(%29,5) migren saptanmıştır(11).

AAA ile takipli hastalarda ağrının şiddeti, süresi, sıklığına göre iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma görülmektedir. Bu nedenle hastalığa erken tanı koymak, atakları kontrol altında tutmak önemlidir. AAA ile takipli hastaların yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada AAA hastalarının toplam yaşam kalitesi skoru sağlıklı kontrollerinkinden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Yaşam kalitesi son bir yıldaki AAA atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile ters orantılı olup yaygın ağrı, uyku bozuklukları ve baş ağrıları olan hastaların yaşam kalitesi skorları bunlar olmayan

hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur(127). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA tanılı hastalarda yaşam kalitesi kısa form-36 ile değerlendirilmiş olup çalışmaya 100 AAA tanılı hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması, mental sağlık, ağrı ve genel sağlık parametreleri hasta grubunda anlamlı düşük çıkmıştır(128). İş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma, atak geçirme korkusu AAA hastalarında anksiyete ve depresyonu tetikleyebilir. AAA ve migren hastaları ayrı ayrı çalışmalarda depresyon açısından değerlendirilmiş olup sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır(12, 13).

Bu çalışmada AAA ile takip edilen erişkin hastalar hem migren varlığı hem de nöropsikolojik bulgular açısından değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $36,89 \pm 12,52$ (min-max:19-70) yıl olup kadın erkek oranı 2,8/1 olarak saptanmıştır. Hastaların semptom başlama yaşı ortalama $19,06 \pm 12,03$, tanı yaşı ortalama $27,77 \pm 13,3$, tanı gecikme süresi ortalama $8,67 \pm 9,36$ yıldır. Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada 2838 hasta değerlendirilmiş olup erkek kadın oranı 1,2/1, ortalama yaş 23 yıl, tanı gecikme süresi 6,9 yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı 9,6 yıl, ortalama tanı yaşı 16,4 yıl olarak saptanmıştır(29). Çalışmamızda kadın erkek oranı, hastaların yaş ortalaması, semptom başlama zamanı ve tanı yaşı daha yüksektir. Tanı yaşının yüksek olmasının çalışmamıza sadece erişkin hastaların alınmasından ve hasta semptomlarının AAA çalışma grubuna göre daha geç başlamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Üreten ve arkadaşlarının çalışmasında kadın erkek oranı 1,85/1 olarak saptanmış olup ortalama hastalık başlangıç yaşı 17,21, tanı gecikme süresi 9,39 yıl olarak saptanmıştır(129). Çalışmamızdaki tanı gecikme süresi ve semptom başlama yaşı Üreten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olsa da çalışmamızdaki kadın erkek oranı daha yüksektir. Bu oranın yüksek olması erkek hastaların çalışmaya katılmak istememesi ile ilişkili olabilir. 105 AAA hastasını değerlendirdiğimiz çalışmamızda kadın erkek oranı diğer çalışmalara göre belirgin yüksek saptanmış olup bu konuda yapılan daha geniş çaplı epidemiyolojik çalışmaların sonuçları dikkate alınmalıdır. AAA ülkemizde sık görülmesine rağmen tanı gecikme süresi oldukça yüksektir. Tanı

gecikme süresinin uzamasının hastaların eğitim düzeyi, sosyokültürel düzeyi ve hekimin deneyimi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çeşitli çalışmalarda AAA ataklarında karın ağrısı ve ateş en sık görülen semptomlar olarak saptanmıştır. AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artralji %49,7, artrit %47,4 olarak saptanmıştır(29). Torun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karın ağrısı görülme oranı (%69,81) diğer çalışmalara göre daha düşük olsa da yine en sık görülen semptomdur. Aynı çalışmada ateş %58,58, eklem ağrısı %60 oranında saptanmıştır(130).

Bazı çalışmalarda karın ağrısı bazı çalışmalarda ateş AAA'da en sık görülen semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalkan ve arkadaşları tarafından AAA tanılı 258 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %90'ında ateş, %82'sinde karın ağrısı, %17'sinde artrit saptanmıştır(131). Çalışmamızda atak sırasındaki semptomlar incelendiğinde karın ağrısı %89,5, ateş %82,9, artralji %75,5, artrit %26,7 olarak bulundu. Çalışmamızda benzer şekilde karın ağrısı ve ateş en sık görülen semptomlardır.

Yapılan bir çalışmada 260 AAA tanılı hasta değerlendirilmiş olup erizipel benzeri eritem görülme oranı %28,6 olarak saptanmıştır(129). Çalışmamızda erizipel benzeri eritem sadece 3 hastada görülmüş olup %2,9 oranında saptandı. AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada erizipel benzeri eritem %20,9 olarak saptanmıştır(29). Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarına, yaşadıkları yerlere, genetik mutasyon farklılıklarına göre klinik bulgu oranları değişebilmektedir. Hastalığın kliniğinde genetik özelliklerin yanında çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda artralji oranı yüksek olup eklem ağrısı ile başvuran erişkin hastalarda AAA'nın ayırıcı tanıda düşünülmesi ve AAA için farkındalık oluşturulması gerekmektedir.

Çalışmamızda atak semptomları ile genetik mutasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup semptomlardan sadece artrit M694V mutasyonu taşıyan hastalarda M694V mutasyonu taşımayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda yine sadece artrit heterozigot/homozigot mutasyonu olan hastalarda heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada M694V homozigot mutasyonu ile artrit ve artralji sıklığı arasında ilişki saptanmıştır(29). Ancak bizim çalışmamızda M694V

mutasyonu (Homozigot, birleşik heterozigot ve heterozigot mutasyonu olanlar birlikte değerlendirildi.) ile artrit arasında ilişki saptanırken artralji arasında anlamlı fark bulunmadı.

AAA otozomal resesif geçişli hastalık olduğu için akraba evliliği hastalık riskini arttırmaktadır. Hastaların yakınlarında AAA öyküsü ile sıkça karşılaşmaktadır. Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında akraba evliliği oranı %33,39, ailede AAA öyküsü oranı %61,1 saptanmıştır(132). Abuhandan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %26,9'unda akraba evliliği, %25,8'inde akrabalarında AAA öyküsü olduğu görülmüştür (133). Çalışmamızda hastaların %72,4'ünde ailede AAA öyküsü olduğu, %17,1'inde anne baba arasında akrabalık olduğu saptandı. Çalışmamıza katılan hastalarda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda ailede AAA öyküsü olduğu saptandı. Ailede AAA öyküsünün yüksek olması hasta değerlendirmelerinde aile öyküsü sorgulanmasının önemini göstermektedir.

Kronik Migren Epidemiyolojisi ve Sonuçları Çalışması'nda migren görülme oranı %20,8 olarak saptanmıştır(90). Türkiye'de yapılan bir çalışmada bir yıllık migren prevalansı %16,4 saptanmış olup kadınlarda prevalans %24,6 iken erkeklerde %8,5 olarak bulunmuştur (91). Börü ve arkadaşlarının reproduktif çağıdaki kadınlarda(15-45 yaş) yaptığı prevalans çalışmasında migren %15,8 oranında saptanmıştır(93). Çalışmamızda 105 AAA hastasının 32'sinde(%30,5) migren saptandı. Migren saptanan 32 hastanın 31'i kadın olup kadınlarda anlamlı yüksek saptandı. Çalışmamız normal popülasyon migren prevalans çalışmalarına göre değerlendirildiğinde AAA hastalarında migren oranı yüksek bulunmuştur. Bu durum kronik hastalıkların bireyler için stres faktörü olmasından, migren patogenezi net aydınlatılamamış olsa da patogenezinde AAA'da olduğu gibi proinflamatuvar sitokinlerin de yer almasından kaynaklanıyor olabilir.

AAA'da baş ağrısı ve migrenin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. İran'da yapılan bir çalışmada yaşları 3-78 yaş arasında değişen 311 AAA hastası nörolojik bulgular açısından değerlendirilmiş olup bu hastaların % 47,2'sinde baş ağrısı, %6,1'inde migren saptanmıştır(10). Uludüz ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada 378 AAA hastası değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 173 (%45,7) hastada baş ağrısı saptanmış olup 51 hasta (%29,5) migren olarak

değerlendirilmiştir(11). Canpolat ve arkadaşlarının çalışmasında AAA ile takipli çocuklarda nörolojik bulgular değerlendirilmiş olup nörolojik bulgu saptanan 22 hastanın 16'sında(%72,7) baş ağrısı saptanmıştır(134). Aydın'da yapılan cinsiyet ve fenotip-genotip korelasyonları ile AAA genindeki mutasyonların sıklığı adlı çalışmada baş ağrısı oranı %15,6 olarak bulunmuştur(135). Çalışmamızda baş ağrısı görülme oranı %53,3, migren görülme oranı %30,5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki migren oranı Uludüz ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer saptandı.

Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 220 migren hastası ve 228 sağlıklı kontrol grubunda MEFV mutasyonları değerlendirilmiştir. Migren ve kontrol grubu arasında toplam MEFV mutasyon taşıma oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre homozigot ve birleşik heterozigot taşıyıcılığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (136).

Salehzadeh ve arkadaşları tarafından İran'da yapılan çalışmada AAA tanısı olan hastalar MEFV mutasyonu içerip içermemesine göre iki gruba ayrılmış ve hastalarda nörolojik bulgular değerlendirilmiştir. Mutasyon saptanmayan grupta baş ağrısı daha yüksek saptanmıştır (10).

Cezayir'de yapılan en az bir mutasyonu olan 31 AAA hastası ile mutasyonu olmayan 40 AAA hastasının değerlendirildiği çalışmada en az bir mutasyonu olan hastalarda baş ağrısı oranı %1 iken mutasyonu olmayan grupta baş ağrısı oranı %4,5 saptanmıştır(137).

Bektaş tarafından Osmangazi Üniversitesi'nde yapılan AAA tanısı ile takip edilen pediatrik hastalarda nörolojik bulgu ve semptomların araştırıldığı çalışmada hastalar mutasyon tipine göre homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot olarak 3 gruba ayrılmış ve genetik mutasyonlar ile nörolojik semptom görülme durumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Heterozigot mutasyona sahip hastalarda nörolojik semptom görülme sıklığı diğer mutasyon tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. En az bir allelde M694V mutasyonu olan hasta grubunda M694V mutasyonu olmayanlara göre nörolojik semptom görülme oranı anlamlı düşük saptanmıştır. E148Q mutasyonu olanlarda E148Q mutasyonu içermeyenlere göre nörolojik semptom görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Hastaların %23,2'sinde nörolojik semptom %11,8'inde baş ağrısı saptanmıştır(138).

Canpolat ve arkadaşlarının çalışmasında AAA hastalarında nörolojik belirtiler değerlendirilmiş olup nörolojik belirtileri olan hasta grubunda olmayan gruba göre M694V homozigot görülme oranı daha yüksek olsa da anlamlı ilişki saptanmamıştır(134).

Çalışmamızda baş ağrısı olan hastaların %51,8'i heterozigot mutasyonu olan/ mutasyon saptanmayan grupta iken baş ağrısı olmayan hastaların %65,3'ü birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olan grupta yer almaktadır(p:0,078). Ayrıca baş ağrısı olan hastaların %50'si M694V mutasyonu içerirken baş ağrısı olmayan hastaların %69,4'ü M694V mutasyonu içermekteydi(p:0,044). Çalışmamızda migreni olan hastaların %59,4'ü heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta iken migreni olmayan hastaların %63,0'ü homozigot/birleşik heterozigot mutasyonu olan grupta yer almakta olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Migreni olan hastalarda M694V mutasyonu %40,6 oranında görülürken migreni olmayan hastalarda M694V mutasyonu %67,1 oranında saptandı. M694V mutasyonu içermeyen grupta migren anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızda mutasyon saptanmayan ya da tek allele mutasyon saptanan AAA hastalarında çift allele mutasyonu olan hastalara göre migren ve baş ağrısının daha fazla görüldüğü saptandı. Buna ek olarak AAA mutasyonları içinde hastalığın ağır formu ile ilişkilendirilen M694V mutasyonunu içermeyen hastalarda M694V mutasyonu içeren hastalara göre migren ve baş ağrısının daha fazla görüldüğü saptandı. Bu durum AAA hastalarında bu mutasyonların baş ağrısı ve migrenden koruyucu olduğunu düşündürmektedir. M694V mutasyonu olanlarda inflamasyon daha şiddetli olup artrit, amiloidoz riski daha fazladır. Beklenilenin aksine baş ağrısı ve migrenin M694V mutasyonu içermeyenlerde ve birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olanlarda daha az görülmesi AAA'da baş ağrısı ve migren patogenezinde inflamasyon dışında farklı mekanizmaların rol aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda baş ağrısı ve migren varlığı ile yaş, cinsiyet, medeni durum, AAA semptomlarının başlama yaşı, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve atak süresi ilişkisi değerlendirildi. Migren kadınlar ile 36 yaş ve üstü hastalarda, baş ağrısı kadın hastalarda anlamlı yüksek saptanırken diğer özelliklerle anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda toplum prevalans çalışmalarına benzer şekilde migren kadınlarda daha

fazla saptandı. Bu durum hormonal faktörlerin de migren patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Büyükörük tarafından yapılan 201 migren hastası ve 201 gönüllünün değerlendirildiği vaka kontrol çalışmasında medeni durum açısından migreni olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(139). Çalışmamızda da benzer şekilde medeni durumla migren arasında ilişki saptanmamıştır.

Nazari ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasına sadece kadın hastalar dahil edilmiş olup migren ile sigara arasında ilişki saptanmamıştır(140). Taşçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içimi ile Identity Migren Testi pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır(141). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sigara ile migren arasında ilişki saptanmamıştır. Aras ve arkadaşlarının çalışmasında migren hastalarında sigaranın atak sıklığına etkisi değerlendirilmiş olup sigara ile migren atak sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(142). Çalışmamızda migren atak sıklığı ile sigara arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki migren saptanan hasta sayısı 32 olup migren atak sıklığına göre gruplama yapıldığında gruptaki hasta sayısı 18(ayda iki veya daha az atak geçiren) ve 14(ayda üç veya daha fazla atak geçiren) olarak bulundu. Grup hasta sayıları az olduğu için sigara ve atak sıklığı ilişkisi için değerlendirmemiz yetersiz olabilir.

AAA çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %80'i kolşisini düzenli kullandığını, %17'si düzensiz kullandığını, %2,4'ü kullanmadığını, %0,6'sı yalnızca atak sırasında kolşisin kullandığını belirtmiştir(29). Çalışmamızda düzenli kolşisin kullanan hastalar %78,1, düzensiz kolşisin kullanan hastalar %18,1, kolşisin kullanmayan hastalar %3,8 oranında saptandı. Çalışmamızdaki hastaların kolşisin kullanma durumu AAA çalışma grubunun çalışmasıyla benzer bulundu.

Kolşisin mikrotübülleri inhibe ederek monosit ve nötrofil kemotaksisini engeller. AAA atak sıklık ve şiddetini azaltır, subklinik inflamasyonu baskılayarak AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önler. Özçakar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AAA hastaları kolşisin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş olup kolşisin sonrası yaşam kalitesinin arttığı saptanmıştır(77). Kolşisinin subklinik inflamasyonu baskılaması, kolşisin kullanan hastalarda yaşam kalitesinin artması dikkate alındığında kolşisin düzenli kullanan hastalarda migren görülme sıklığının

kolşisin düzenli kullanmayanlara göre daha düşük olması beklenebilir. Çalışmamızda hastalar kolşisin kullanım durumuna göre migren varlığı açısından değerlendirildi. Ancak kolşisin kullanım durumu ile migren arasında ilişki saptanmadı. Bektaş tarafından yapılan çalışmada kolşisin düzenli kullanımı ile nörolojik semptom görülme durumu incelenmiş olup kolşisin düzenli kullanan hastalar ile düzenli kullanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Aynı çalışmada AAA atak sıklığı, atak süresi ile nörolojik semptom görülme sıklığı da değerlendirilmiş olup anlamlı ilişki saptanmamıştır(138). Çalışmamızda da benzer şekilde baş ağrısı ve migren ile AAA atak sıklığı ve atak süresi ile ilişki saptanmadı.

Depresyon toplumda yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardan olup yaşam boyu prevalansı %4,4-19,6 olup bu oran kadınlar için %10-25, erkeklerde %5-12 civarındadır(143, 144). Kronik hastalıklar iş ve sosyal hayatı etkilemektedir. AAA tanılı hastalarda depresyon ve anksiyete çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. AAA ile takipli hastalarda egzersiz, stres, enfeksiyon ile atakların tetiklenmesi, atak geçirme korkusu sosyal hayattan uzak durma eğilimi oluşturabilmektedir. Bu durum da hastalarda anksiyete ve depresyona neden olabilir. Depresyon ve anksiyete tedaviye uyumu etkileyip hastalığın kontrol alınmasını zorlaştırabilmektedir. Kontrol altında olmayan hastalık, hastalarda depresyon ve anksiyeteyi arttırıp kısır döngüye neden olabilir. Makay ve arkadaşlarının çalışmasında AAA tanılı çocuk ve ergenlerde depresyon ve anksiyete değerlendirilmiş olup AAA ile takipli 43 hasta ve 53 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Hasta grupta sağlıklı gruba göre depresyon anlamlı yüksek saptanırken anksiyete açısından anlamlı ilişki kurulamamıştır(12).

AAA olan kişilerde mizaç özellikleri, anksiyete ve depresyonun değerlendirildiği çalışmada 73 AAA hastası ve 30 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. HAD ölçeği kesme puanına göre hem anksiyete hem depresyon hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. HAD ölçeği kesme puanına göre anksiyete hasta grubunda %45,2, depresyon %31,5 oranında saptanmıştır(145).

Giese ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise Almanya'da yaşayan 40 AAA hastası, Türkiye'de yaşayan 40 AAA hastası ve Almanya'da yaşayan 40 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Tüm gruplardaki hastalar Türk olup HAD ölçeği ile değerlendirme yapılmıştır. Almanya'da yaşayan AAA hastalarında anksiyete %52,5, kontrol grubunda

%22,5 saptanmıştır. İstatistiksel olarak farklılık anlamlı bulunmuştur. Almanya’da yaşayan hastalar ile kontrol grubu arasında depresyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Almanya’da yaşayan AAA hastaları ile Türkiye’de yaşayan AAA hastaları arasında anksiyete ve depresyon açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Türkiye’de yaşayan hastaların anksiyete puan ortalaması $9,18 \pm 4,17$, depresyon puan ortalaması $6,03 \pm 3,71$ olup anksiyete %65, depresyon %30 oranında saptanmıştır. Almanya’da yaşayan hastalarda anksiyete puan ortalaması $7,38 \pm 4,73$, depresyon puan ortalaması $5,78 \pm 4,44$ olup anksiyete %52,5, depresyon %35 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda anksiyete puan ortalaması $5,55 \pm 3,98$, depresyon puan ortalaması $4,23 \pm 3,96$ olup anksiyete %22,5, depresyon %20 oranında saptanmıştır(146). Çalışmamızda hastaların %48.6’sında depresyon, %41,0’inde anksiyete saptanmış olup hastaların depresyon ortalama puanları $7,56 \pm 3,80$, anksiyete ortalama puanları $9,09 \pm 3,87$ puan olarak saptandı. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için sağlıklı gönüllülerle depresyon ve anksiyete açısından değerlendirme yapılamadı. Çalışmamız Giese ve arkadaşlarının çalışmasındaki Türkiye’de yaşayan AAA hastaları ile kıyaslandığında hastaların anksiyete puan ortalamaları benzer bulunmuş olup anksiyete oranı daha düşük bulundu. Ek olarak çalışmamızda hem depresyon ortalama puanları hem de depresyon oranı daha yüksek saptandı.

Yapılan çalışmalarda kadınlarda depresyon ve anksiyete sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda cinsiyete göre depresyon varlığı ve kadın-erkek ortalama depresyon puanları açısından anlamlı fark saptanmadı. Her ne kadar cinsiyet ve anksiyete ile anlamlı ilişki saptanmasa da kadınlarda anksiyete sıklığı daha yüksek bulundu.

Bazı çalışmalarda depresyonun evlilerde bekar, boşanmış, ayrı yaşayan ya da eşini kaybetmiş kişilere göre daha düşük olduğu saptanmıştır(147, 148). Çalışmamızda depresyon ve anksiyete ile medeni durum arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anlamlı ilişki saptanmasa da bekarlarda depresyon oranı daha fazla bulundu.

Yapılan bir tez çalışmasında sigara içenlerle içmeyenlerin stresle başa çıkma tutumları ve psikolojik dayanıklılıkları karşılaştırılmış olup sigara ile anksiyete skoru açısından anlamlı fark saptanmazken depresyon skoru sigara içen grupta anlamlı yüksektir(149). Çalışmamızda sigara içenlerle içmeyenler arasında ortalama depresyon puanları,

depresyon varlığı, ortalama anksiyete puanları ve anksiyete varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Her ne kadar anlamlı ilişki saptanmasa da sigara içenlerde anksiyete sıklığı daha yüksek saptandı.

Migreni olan ve olmayan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada migreni olan hastalarda depresyon riskinin arttığı saptanmıştır(150). Büyükyörük tarafından yapılan çalışmada migreni olanlarda olmayanlara göre anksiyete ve depresyon anlamlı yüksek saptanmıştır(139). Çalışmamızda baş ağrısı olan, migreni olan hastaların depresyon puanları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Ayrıca baş ağrısı olan hastaların anksiyete puanları anlamlı olarak yüksek saptandı.

Çalışmamızda depresyon kolşisin kullanmayan ve düzensiz kullananlarda daha yüksek oranda saptandı. Anksiyete açısından değerlendirildiğinde kolşisin düzenli kullananlarda anksiyete puanları anlamlı olmasa da düşük bulundu. Ayrıca kolşisini düzensiz kullananlarda anksiyete sıklığı daha yüksek saptandı. Bu durumun kolşisin düzensiz kullanan hastaların daha sık atak geçirmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sosyal destek bireyin duygusal sorunlarla baş etmesi için psikolojik dinamiklerini güçlendiren, duygusal, ekonomik ve bilişsel yardım sağlayan aile, arkadaş, komşu ve kurumlardan alınan destek olarak tanımlanır(151). Kronik hastalığı olan bireylerde sosyal destek bu kronik sürecin oluşturduğu stresle ve hastalığın yol açtığı problemlerle baş etmede önemli bir faktördür. Sosyal destek hastalığın birey tarafından kabullenilmesinde, tedaviye uyumunda önemli rol oynar(152, 153). Hipertansiyonu olan hastalarda tedaviye uyuma sosyal desteğin etkisinin değerlendirildiği çalışmada çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği toplam puanı $53,74 \pm 23,30$, aileden algılanan destek puanı $20,17 \pm 7,34$, arkadaştan algılanan destek puanı $18,05 \pm 7,60$, aile ve arkadaş dışındaki bireylerden algılanan sosyal destek puanı $16,93 \pm 8,75$ olup algılanan sosyal desteğin hastanın tedaviye uyumunu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır(154). Çalışmamızda kolşisin kullanım durumuna göre ölçek puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki hastaların ölçek puan ortalamaları aile alt ölçeğinde $23,25 \pm 6,01$ puan, arkadaş alt ölçeğinde $19,20 \pm 7,36$ puan, özel biri alt ölçeğinde $18,72 \pm 7,85$ puan, toplam ölçek puanı $61,18 \pm 16,65$ puan olarak saptandı. Hastalar en

fazla desteği ailesinden almaktaydı. Bu durumun hastaların çoğunun evli olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Romatoid Artrit(RA) ile takipli hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların toplam sosyal destek puanları, aile ve arkadaştan algılanan sosyal destek puanları önemli derecede düşük saptanmış ancak hasta grupla sağlıklı kontroller arasında diğer kişilerden algılanan sosyal destek açısından fark saptanmamıştır(155).

Emmungil ve arkadaşları tarafından inflamatuvar artritli hastalarda yalnızlığın değerlendirildiği çalışmaya 58 RA hastası, 53 ankilozan spondilit hastası, 30 psöriatik artrit ile takipli hasta dahil edilmiştir. Hastaların algılanan sosyal destek toplam puanı romatoid artritli hastalarda 67,5, ankilozan spondilitli hastalarda 72, psöriatik artritli hastalarda 77 puan olarak saptanmıştır. Hastalarda yalnızlık anksiyete, depresyon, sosyal destek eksikliği, yeti yitimi, kullanılan ilaç sayısının fazla olması ve eğitimin düşük olması ile ilişkili saptanmıştır(156). Çalışmamızın algılanan sosyal destek toplam puanı Emmungil ve arkadaşlarının çalışma puanlarına göre daha düşük saptandı. Kontrol grubu olmadığı için sağlıklı gönüllülerle karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda EKA-GGK'nın dışa dönüklük ve nörotisizm alt boyutları kullanılmıştır. Dışa dönüklük boyutu sosyalliği ve dürtüselliği temsil eder. Dışa dönük olanlar insanlarla iletişimi sever ve girişkendirler. Nörotisizm boyutu duygusal tutarsızlığı ve aşırı tepkisel davranışları temsil etmektedir. Nörotik kişiler gergin, kaygılı, depresif, aşırı duygusal, özgüveni az olan kişilerdir(157, 158).

Taşdemir ve arkadaşlarının çalışmasında migrenli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiş olup EKA-GGK'nın nörotisizm ve yalan alt boyutu puan ortalamaları migrenli hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır(159). Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan kadın hastalarda kişilik özellikleri ve baş etme yöntemleri değerlendirilmiş olup migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastaların sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında aktif başa çıkma yöntemlerini daha az kullandıkları, daha fazla nörotik kişilik özelliklerine sahip oldukları, ayrıca daha yüksek depresyon ve anksiyete düzeyine sahip oldukları saptanmıştır(160). Çalışmamızda migren ile dışa dönüklük ve nörotisizm puanları arasında anlamlı ilişki saptanmazken baş ağrısı olan hastaların baş ağrısı olmayan hastalara göre nörotisizm puanları anlamlı olarak yüksek bulundu.

RA tedavisine hasta kişiliğinin etkisinin değerlendirildiği 176 RA tanılı hastayı içeren çalışmada dışa dönüklük $4\pm1,8$, nörotisizm $2,3\pm1,6$, psikotisizm $1,4\pm0,9$ puan olarak saptanmıştır. Nörotiklik ile tedaviye uyumsuzluk ve tedaviyi reddetme arasında ilişki saptanmıştır(161). Çalışmamızda kolşisin kullanımı ile nörotisizm ve dışa dönüklük arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda hastaların toplam dışa dönüklük puan ortalamaları $3,40\pm2,05$ puan, nörotisizm puan ortalamaları $3,70\pm1,68$ puan olarak saptandı.

Yapılan bir çalışmada sigara içenlerle içmeyenler kişilik özellikleri açısından değerlendirilmiş olup sigara içenlerde nörotisizm anlamlı yüksek saptanırken dışa dönüklükle anlamlı ilişki saptanmamıştır(162). Çalışmamızda sigara ile nörotisizm ve dışa dönüklük arasında ilişki saptanmadı.

Bazı kültürlerde kadınların nörotisizm, erkeklerin psikotisizm alt ölçek puanları yüksek saptanırken Türk örnekleminde dışa dönüklük, nörotisizm ve psikotizm boyutlarında cinsiyete göre farklılık saptanmamıştır(119). Çalışmamızda cinsiyet ile nörotisizm ve dışa dönüklük arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Kronik hastalıklar bireyin uyum sağlama yeteneğini değiştiren bir faktördür. Uzun süreli tedavi, bedensel değişiklikler, ağrı hastalarda stres yaratabilir. Başa çıkma stratejileri stresli durumlara karşı gösterilen davranışsal ve bilişsel tepki olarak tanımlanmaktadır. Kronik hastalıkların yönetimi sırasında fizyolojik sorunların yönetimi kadar psikososyal sorunların değerlendirilmesi de yapılmalıdır(163-165).

Bakan ve İnci'nin çalışmasında kronik hastalığı olan 178 hastanın özyeterlilik ile stresle başa çıkma tarzları değerlendirilmiştir. Özyeterlilik ile kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım arasında pozitif yönde anlamlı ilişki, çaresiz yaklaşım, boyun eğici yaklaşım ile negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Sosyal destek arama ile özyeterlilik arasında ilişki saptanmamıştır(165).

Fibromiyaljili hastalarda yapılan çalışmada sosyal destek arama ortalama puanı 1,76, kendine güvenli yaklaşım ortalama puanı 1,72, çaresiz yaklaşım ortalama puanı 1,58, iyimser yaklaşım ortalama puanı 1,55, boyun eğici yaklaşım ortalama puanı 1,33 saptanmıştır(166). Çalışmamızda ölçek alt grup puan ortalamaları değerlendirildiğinde kendine güvenli yaklaşım puan ortalaması $2,26\pm0,53$ puan, çaresiz yaklaşım puan

ortalaması $1,42 \pm 0,62$ puan, boyun eğici yaklaşım puan ortalaması $1,31 \pm 0,58$ puan, iyimser yaklaşım puan ortalaması $1,71 \pm 0,52$ puan, sosyal destek arama puan ortalaması $1,70 \pm 0,66$ puan olarak saptandı. Çalışmamızda hastaların daha çok aktif başa çıkma yöntemlerini kullandığı görüldü.

Işıktaş ve arkadaşlarının sigara içen ve içmeyenlerde stresle başa çıkma tutumlarının karşılaştırıldığı çalışmasında kadınların çaresiz yaklaşım ve sosyal destek arama alt ölçeklerinden aldıkları puanlar erkeklere göre anlamlı yüksek, iyimser yaklaşım alt boyutlarından aldıkları puanlar daha düşük bulunmuştur. Sigara içen ve içmeyen grupta iyimser yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, çaresiz yaklaşım, kendine güvenli yaklaşım ve sosyal destek arama puanları benzer saptanmıştır(167). Çalışmamızda Işıktaş ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kadınlarda çaresiz yaklaşım anlamlı yüksekken istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sosyal destek arama kadınlarda biraz daha yüksek olup sigara kullanımı ile ilişki saptanmamıştır. Yapılan tez çalışmasında sigara içenlerle içmeyenlerin stresle başa çıkma tutumları değerlendirilmiş olup kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım ve sosyal destek arama alt boyutlarından alınan puanlar sigara içen grupta, çaresiz yaklaşım ve boyun eğici yaklaşım puanları sigara içmeyen grupta anlamlı yüksek saptanmıştır(149).

Günel ve Akkaya'nın migreni olan ve olmayan hastaları değerlendirdiği çalışmasında migreni olan hastalarda boyun eğici yaklaşım ve iyimser yaklaşım puanları daha yüksekken kontrol grubunda sosyal destek arama puanları yüksek saptanmıştır(168). Çalışmamızda migreni ve baş ağrısı olan hastalar daha fazla çaresiz yaklaşım içindeyken baş ağrısı olmayan hastalar kendine güvenli yaklaşım sergilemekteydi.

Bu çalışmada AAA ile takipli hastaları migren varlığı, depresyon, anksiyete, algılanan sosyal destek, kişilik özellikleri ve stresle başa çıkma tarzları açısından değerlendirdik. AAA hastalarında migren normal popülasyona göre daha yüksek saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular AAA hastalarının takibinde baş ağrısı ve migren açısından sorgulanması, nöropsikolojik açıdan değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Hastaların kronik hastalığının yanında psikososyal sorunlarının çözülmesi hastanın hastalığı kabullenmesini, tedaviye uyum sağlamasını, böylece atak ve komplikasyon gelişiminin azalmasını sağlar. Hastalar iş hayatına ve sosyal hayata daha rahat uyum sağlar ve yaşam kalitesi artar.

Çalışmamızda baş ağrısı ve migren heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan hastalarda birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan hastalara göre daha sık saptandı. Ayrıca AAA'da daha şiddetli inflamasyona neden olup artrit ve amilodoz riskini arttıran, hastalığın ağır formu ile ilişkilendirilen bir mutasyon olan M694V mutasyonunu içermeyen hastalarda bu mutasyonu içeren hastalara göre baş ağrısı ve migren daha sık saptandı. Mutasyon saptanmayan ya da tek allelde mutasyonu olan hastalarda çift allelde mutasyonu olan hastalara göre baş ağrısı ve migrenin daha sık görülmesi, M694V mutasyonu içerenlerde bu mutasyonu içermeyenlere göre daha az baş ağrısı ve migren görülmesi "AAA hastalarında bazı mutasyonlar baş ağrısı ve migrenden koruyucu mu?" sorusunu akla getirmektedir. Beklenilenin aksine M694V içerenlerde ve birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olanlarda daha az migren ve baş ağrısı saptanması AAA hastalarında olan baş ağrısı ve migrenin inflamatuvar karakterde olmadığını, patogenezinde inflamasyon dışında farklı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Baş ağrısı ve migren AAA atak sıklığına ve kolşisin kullanım durumuna göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmaması bu görüşü desteklemektedir. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızda hastaların sosyal desteği en fazla aileden aldıkları, stresle başa çıkmada aktif başa çıkma yöntemlerini (kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım, sosyal destek arama) pasif başa çıkma yöntemlerine (çaresiz yaklaşım, boyun eğici yaklaşım) göre daha fazla kullandıkları saptandı.

Çalışmamızın temel kısıtlılık noktası sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Çalışmamızda bulgularımızı AAA'da yapılmış diğer çalışmalara, normal popülasyon verilerine ve farklı hastalıklarda yapılmış benzer çalışmalara göre değerlendirdik. Bizim bildiğimiz kadarıyla çalışmamız AAA hastalarını algılayan sosyal destek, kişilik özellikleri, stresle başa çıkma tarzları açısından değerlendiren ilk çalışmadır. Migren, baş ağrısı sıklığı, nöropsikolojik değerlendirme için kullandığımız ölçekler sağlıklı kontrollerle karşılaştırılırdı AAA hastaları migren, baş ağrısı, algılayan sosyal destek, dışa dönüklük, nörotisizm, depresyon, anksiyete, stresle başa çıkma tarzları açısından daha net değerlendirilebilirdi. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ana Bilim Dalında takipli 73'ü kadın, 32'si erkek toplam 105 hasta dahil edildi. Kadın erkek oranı 2.8/1 olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması 36.89 ± 12.52 (min-max:19-70), semptom başlangıç yaşı ortalaması 27.77 ± 13.3 , tanı gecikme süresi ortalaması 8.67 ± 9.36 yıl olarak saptandı.
2. Çalışmamızda değerlendirilen 105 hastanın 56'sında(%53.3) baş ağrısı mevcut olup 32 hastanın(%30.5) baş ağrısı tipi migren ile uyumlu saptandı. Migren saptanan hastaların %56.3'ü ayda 2 ya da daha az migren atağı geçirirken %43.8'i ayda üç ya da daha fazla migren atağı geçiriyordu.
3. Migren varlığı medeni durum, semptomların başlama yaşı, kolşisin kullanımı, sigara, AAA atak sıklığı, AAA atak süresine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Migren cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda, yaşa göre değerlendirildiğinde 36 yaş ve üzerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. 32 migren hastanın 31'i kadındır.
4. Migreni olan hastaların %59.4'ü heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta iken migreni olmayan hastaların %63.0'ü birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan grupta yer almakta olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

5. Migreni olan hastaların %40.6'sı M694V mutasyonu içerirken migreni olmayan hastaların %67.1'i bu mutasyonu içeriyordu. M694V mutasyonu içerenlerde migren sıklığı %21.0 olup bu mutasyonu içermeyenlerde migren sıklığı %44.2 olarak bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
6. Baş ağrısı ile yaş, medeni durum, AAA semptomlarının başlama yaşı, sigara, kolşisin kullanımı, AAA atak sıklığı, AAA atak süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Baş ağrısı cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştı. Baş ağrısı olan 56 hastanın 49'u kadındır.
7. Baş ağrısı olan hastaların %51.8'i heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta iken baş ağrısı olmayan hastaların %65.3'ü birleşik heterozigot/homozigot mutasyonu olan grupta yer almaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da baş ağrısının heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta daha sık olduğu görüldü.
8. Baş ağrısı olan hastaların %50'si M694V mutasyonunu içerirken baş ağrısı olmayan hastaların %69.4'ü bu mutasyonu taşımaktaydı. M694V mutasyonu içeren hastaların %45.2'sinde baş ağrısı saptanırken M694V mutasyonu içermeyen hastaların %65.1'inde baş ağrısı saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
9. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği'ne göre hastaların en fazla algılanan desteği aileden aldığı saptandı. Hastaların algılanan aile sosyal destek puan ortalaması 23.25 ± 6.01 , arkadaştan algılanan sosyal destek puan ortalaması 19.20 ± 7.36 , özel birinden algılanan sosyal destek puan ortalaması 18.72 ± 7.85 , ölçek toplam puan ortalaması 61.18 ± 16.65 olarak saptandı.
10. ÇBASDÖ cinsiyete göre değerlendirildiğinde sadece algılanan arkadaş desteği erkeklerde anlamlı yüksek saptandı. Diğer ölçek puanları ile cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı.
11. ÇBASDÖ medeni duruma göre değerlendirildiğinde algılanan aile desteği evlilerde anlamlı yüksek iken algılanan arkadaş desteği bekarlarda anlamlı yüksek saptandı.

12. ÇBASDÖ yaşa göre değerlendirildiğinde 35 yaş ve altında algılanan arkadaş desteği, özel birinden algılanan destek ve toplam ölçek puanları anlamlı yüksek bulundu.
13. ÇBASDÖ AAA atak sıklığına göre değerlendirildiğinde ayda bir veya daha fazla atak geçirenlerde son 6 aydır hiç atak geçirmeyenlere göre algılanan özel biri desteği ve toplam ölçek puanları anlamlı yüksek saptandı.
14. ÇBASDÖ M694V mutasyonu içeren ve içermeyenler arasında değerlendirildi. M694V mutasyonu içerenlerde algılanan arkadaş desteği anlamlı olarak yüksek bulundu. Algılanan aile desteği, özel biri desteği ve ölçek toplam puanı ile anlamlı ilişki saptanmadı.
15. Hastaların Eysenck Kişilik Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Kısaltılmış Formu puanları değerlendirildiğinde dışa dönüklük alt boyutundan aldığı ortalama puan 3.40 ± 2.05 , nörotisizm alt boyutundan aldığı ortalama puan 3.70 ± 1.68 olarak saptandı.
16. Baş ağrısı olan hastaların nörotisizm puanları baş ağrısı olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanırken baş ağrısı ile dışa dönüklük arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nörotisizm ve dışa dönüklük ile cinsiyet, medeni durum, yaş, semptom başlama yaşı, sigara, migren, kolşisin kullanımı, atak sıklığı ve genetik sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
17. Hastalar HAD ölçeğine göre değerlendirildiğinde anksiyete puan ortalaması 9.09 ± 3.87 olup hastaların %41'inde anksiyete saptandı.
18. Baş ağrısı olan hastaların baş ağrısı olmayanlara göre anksiyete puanları anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Baş ağrısı ile anksiyete varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
19. Hastalar HAD ölçeğine göre depresyon açısından değerlendirildiğinde depresyon puan ortalaması 7.56 ± 3.80 olup hastaların %48.6'sında depresyon saptandı.
20. Heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan gruba göre depresyon puan ortalaması ve depresyon sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

21. M694V mutasyonu içermeyenlerde içerenlere göre depresyon puan ortalaması anlamlı olarak daha yüksek olup depresyon varlığı açısından anlamlı ilişki saptanmadı.
22. Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği'ne göre hastaların ortalama puanları kendine güvenli yaklaşım alt ölçeğinde 2.26 ± 0.53 , iyimser yaklaşım alt ölçeğinde 1.71 ± 0.52 , sosyal destek arama alt ölçeğinde 1.70 ± 0.66 , çaresiz yaklaşım alt ölçeğinde 1.42 ± 0.62 , boyun eğici yaklaşım alt ölçeğinde 1.31 ± 0.58 olup hastaların daha çok aktif başa çıkma tarzlarını kullandığı saptandı.
23. SBÇTÖ cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda çaresiz yaklaşım anlamlı yüksek saptandı. Sosyal destek arama, iyimser yaklaşım, boyun eğici yaklaşım ve kendine güvenli yaklaşım ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
24. SBÇTÖ medeni duruma göre değerlendirildiğinde evlilerde boyun eğici yaklaşım ve iyimser yaklaşım anlamlı yüksekken kendine güvenli yaklaşım, çaresiz yaklaşım ve sosyal destek arama ile medeni durum arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
25. Çaresiz yaklaşım migreni olan hastalarda migreni olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Migren ile kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım, sosyal destek arama, çaresiz yaklaşım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
26. SBÇTÖ baş ağrısına göre değerlendirildiğinde baş ağrısı olmayan hastalarda kendine güvenli yaklaşım, baş ağrısı olanlarda çaresiz yaklaşım anlamlı yüksek saptandı. Baş ağrısı ile iyimser yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, sosyal destek arama arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
27. Heterozigot mutasyonu olan/mutasyon saptanmayan grupta birleşik heterozigot/homozigot mutasyon saptanan gruba göre çaresiz yaklaşım anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. İyimser yaklaşım, kendine güvenli yaklaşım, boyun eğici yaklaşım, sosyal destek arama ile iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.
28. Çaresiz yaklaşım M694V mutasyonu içermeyenlerde M694V mutasyonu içerenlere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım, sosyal destek arama, boyun eğici yaklaşım ile M694V mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta medica (Hradec Kralove)*. 2014;57:97-104.
2. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50:1591-610.
3. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26:489-96.
4. Yalçınkaya F, Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study 2005.
5. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu TJEjor. Familial Mediterranean fever: an updated review 2014;1:21.
6. Pietrobon D, Moskowitz MAJArop. Pathophysiology of migraine 2013;75:365-91.
7. Shi X, Di W, Wieczorek A. Basic and Clinical Advances in the Diagnosis and Management of Migraine. *Pain research & management*. 2020;2020:8958143.
8. Boran HE, Bolay HJNPA. Pathophysiology of migraine 2013;50:S1.
9. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
10. Salehzadeh F, Azami A, Motezarre M, Nematdoust Haghi R, Ahmadabadi F. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: a Genotype-Phenotype Correlation Study. *Open access rheumatology : research and reviews*. 2020;12:15-9.
11. Uluduz D, Tavsanlı ME, Uygunoğlu U, et al. Primary headaches in pediatric patients with chronic rheumatic disease. *Brain & development*. 2014;36:884-91.
12. Makay B, Emiroğlu N, Unsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2010;29:375-9.

13. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55:629-35.
14. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2017;36:1707-13.
15. Janeway TC, Mosenthal HJAoIM. An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied to Recurrent Vomiting: With A Study of the Nitrogen Metabolism 1908; 2:214-25.
16. SIEGAL SJAoim. Benign paroxysmal peritonitis1945;23:1-21.
17. Reimann HAJJotAMA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia1948;136:239-44.
18. Mamou H. La maladie périodique: Expansion scientifique française; 1956.
19. Heller H, Sohar E, Sherf LJAaoim. Familial mediterranean fever1958;102:50-71.
20. Sohar E, Prass M, Heller J, Heller HJAoIM. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF): A disorder with recessive inheritance in non-Ashkenazi Jews and Armenians1961;107:529-38.
21. Marmaralı AJTTCM. Garip bir karın ağrısı sendromu1946.
22. Goldfinger SJTNEjom. Colchicine for familial Mediterranean fever 1972; 287:1302-1307.
23. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag TJMBI. A new approach to the treatment of periodic fever1972;5.
24. The French FMFC, Bernot A, Clepet C, et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics*. 1997;17:25-31.
25. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90:797-807.
26. Guz G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Current opinion in infectious diseases*. 2009;22:309-15.

27. E Ra M. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Akciğerler.
28. Kasapçopur Ö, Arısoy NJTPA. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme2002;41:9-17.
29. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005;84:1-11.
30. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2011; 13:487-98.
31. Başarslan F, Yengil E, Göğebakan B. Ailevi Akdeniz Ateşi Ön Tanısıyla Değerlendirilen Hastaların Klinik ve Genetik Yönünden İncelenmesi Evaluation of the Patients With the Diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Clinical and Genetic Aspects.
32. Önder ENAO, Ertan PJCBÜSBED. Ailesel Akdeniz Ateşi;7:413-7.
33. Ugan Y, Ermiş FJSTFD. Ailesel Akdeniz Ateşi2011;18:139-43.
34. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. Autoimmunity reviews. 2012;12:31-7.
35. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheumatol. 2014;1:21-33.
36. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). Orphanet journal of rare diseases. 2019;14:224.
37. Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, Berkun YJTJor. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation?2009;36:2372-.
38. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population2001;9:553-5.
39. Ben-Chetrit E, Touitou IJAC, Research. Familial Mediterranean fever in the world2009;61:1447-53.
40. Fraisse T, Savey L, Hentgen V, et al. Non-amyloid liver involvement in familial Mediterranean fever: A systematic literature review. Liver international : official

- journal of the International Association for the Study of the Liver. 2020;40:1269-77.
41. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint bone spine*. 2009;76:227-33.
 42. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47:115-20.
 43. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity reviews*. 2014;13:388-90.
 44. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61:1447-53.
 45. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18:853-9.
 46. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012;91:337-43.
 47. Albayrak O, Çürük MAJAKTD. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF);18:260-7.
 48. Çobankara V, Balkarli AJPTD. Ailesel Akdeniz Ateşi2011:86-98.
 49. Sezer İJSTD. Ailesel Akdeniz Ateşi2007;23:209-16.
 50. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz.
 51. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz YJJoArim. Ailevi Akdeniz Ateşi2015;5.
 52. Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. *Current rheumatology reports*. 2011;13:388-94.
 53. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1992;22:139-50.
 54. Ozkaya S, Butun SE, Findik S, Atici A, Dirican A. A very rare cause of pleuritic chest pain: bilateral pleuritis as a first sign of familial mediterranean Fever. *Case reports in pulmonology*. 2013;2013:315751.

55. Erken E, Erken E. Cardiac disease in familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2018;38:51-8.
56. Yorulmaz A, Akbulut H, Arslan ŞJÇTD. Uzamış febril myalji sendromu ile başvuran ailesel akdeniz ateşi: 9 hastanın klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri2018;8:227-32.
57. Öztürk C, Sütçüoğlu S, ÖzEr E, Akman Sajibuçhd. Uzamış febril miyalji ile prezente olan ailevi Akdeniz ateşi olgusu2013;3:63-6.
58. Kurt T, Aydın F, Tekgöz N, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Uzamış Febril Miyalji Sendromu (Protracted Febrile Myalgia Syndrome in Children with Familial Mediterranean Fever)2021;10:78-83.
59. Kuncil RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *The New England journal of medicine*. 1987;316:1562-8.
60. Topçuoğlu MA, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 1997;244:510-4.
61. Ben-Chetrit E, Levy MJAotrd. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview2003;62:916-9.
62. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel B, et al. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever2004;63:187-90.
63. Üreten K, Bostancı A, Akbal E, Gönülalan G, Özbek M, Öztürk MAJRi. Familial Mediterranean fever with chronic ascites: a case report and a review of literature2009;29:1477-80.
64. Lidor I, Tiosano S, Sharif K, Amital H, Cohen AD, Amital D. The risk of depression and anxiety in patients with familial mediterranean fever - a cross-sectional study. *Journal of affective disorders*. 2021;292:695-9.
65. Bakkaloglu AJPN. Familial mediterranean fever2003;18:853-9.
66. Yilmaz Sjoifom. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Böbrek Tutulumu; 72:71-4.

67. Erdem H, Simsek I, Pay S, Dinc A, Deniz O, Ozcan AJJJoCR. Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever2006;12:34-6.
68. Gafni J, Ravid M, Sohar EJloms. The role of amyloidosis in familial Mediterranean fever. A population study1968;4:995-9.
69. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici HJAotrd. Acute phase response in familial Mediterranean fever2002;61:79-81.
70. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) with Proteinuria: Clinical Features, Histology, Predictors, and Prognosis in a Cohort of 25 Patients2013;40:2083-7.
71. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). Orphanet journal of rare diseases. 2019;14:224.
72. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever1997;40:1879-85.
73. Lidar M, Livneh AJNJM. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements2007;65:318-24.
74. Kastner DLJAEPB. Hereditary periodic fever syndromes2005;2005:74-81.
75. Sag E, Bilginer Y, Ozen SJCr. Autoinflammatory diseases with periodic fevers2017;19:1-10.
76. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update2011;29:S77-86.
77. Özcakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Ekim M, Gökmen DJCr. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever2006;25:149-52.
78. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75:644-51.

79. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper MJNEJoM. Colchicine myopathy and neuropathy1987;316:1562-8.
80. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. European journal of pediatrics. 2008;167:695-6.
81. 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.
82. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever1998;16:721-4.
83. Koga T, Hagimori N, Sato S, et al. An open-label continuation trial of tocilizumab for familial Mediterranean fever with colchicine ineffective or intolerance: Study protocol for investigator-initiated, multicenter, open-label trial. Medicine. 2020;99: e18328.
84. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici HJC, rheumatology e. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents2006;24:S99-103.
85. Özçakar ZB, Yüksel S, Ekim M, Yalçınkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. Clinical rheumatology. 2012;31:1267-71.
86. Yücel Y. Migren baş ağrısında tanı ve tedavi yaklaşımları, 2008;35:281-6.
87. Stojić MJM. Klinička slika migrene2021;30:51-6.
88. Silberstein SD. Migraine. Lancet (London, England). 2004;363:381-91.
89. Lipton RB, Scher A, Kolodner K, Liberman J, Steiner T, Stewart WJN. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use2002;58:885-94.
90. Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, et al. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study2016;56:821-34.

91. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults2012;13:147-57.
92. Zencir M, Ergin H, Şahiner T, et al. Epidemiology and symptomatology of migraine among school children: Denizli urban area in Turkey2004;44:780-5.
93. Börü ÜT, Koçer A, Lüleci A, Sur H, Tutkan H, Atli HJTJoem. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey2005;206:51-9.
94. MacGregor EA. Migraine. Annals of internal medicine. 2017;166:Itc49-itc64.
95. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi LJNS. Migraine prophylaxis: what is new and what we need?2011;32:111-5.
96. Manack AN, Buse DC, Lipton RBJCp, reports h. Chronic migraine: epidemiology and disease burden2011;15:70-8.
97. Lipton RB, Silberstein SDJHTJoH, Pain F. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention2015;55:103-22.
98. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012;52:1456-70.
99. Özbenli TJJoE, Medicine C. Migren Patogenezi2010;11.
100. Yaman M, Demirkiran MK, Serdar O. Migrende Basagrisini Tetikleyici ve Kötüleştirci Faktörler2007;9:9-13.
101. Babür D, Yılmaz N, Apaydın-Doğan E, Özdemir-Karahasan C, Türkay M. Intergender differences in triggering factors among different subtypes of migraine and tension-type headache2010;27:386-94.
102. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018;58 Suppl 1:4-16.
103. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman SJPr. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing2017.

104. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. The American journal of managed care. 2019;25:S23-s34.
105. EvANs RWJPN. The clinical features of migraine with and without aura2014;13:26-32.
106. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiological reviews. 2017;97:553-622.
107. Cephalalgia HCCotIHSJ. The international classification of headache disorders, (beta version)2013;33:629-808.
108. Bıçakcı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu Uygulamaları.
109. Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. American family physician. 2018;97:243-51.
110. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. Headache. 2003;43:171-8.
111. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. American family physician. 2019;99:17-24.
112. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps2021;1-14.
113. Linde K, Rossnagel KJCDoSR. Propranolol for migraine prophylaxis2004.
114. Özge A, Uludüz D, Karadaş Ö, Bozkurt M. Mekanizma Temelli Migren Tedavisinde Erenumab2021;27:229-39.
115. Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. American family physician. 2011;83:271-80.
116. Öztürk V. Migren Akut Tedavisi 2013.
117. Zigmond AS, Snaith RPJAps. The hospital anxiety and depression scale1983;67:361-70.
118. Aydemir O. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği1997;8:187-280.

119. Karancı A, Dirik G, Yorulmaz O. Eysenck kişilik anketi-gözden geçirilmiş kısaltılmış formu'nun (EKA-GGK) Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2007;18:1-8.
120. Francis LJ, Brown LB, Philipchalk RJP, differences i. The development of an abbreviated form of the Revised Eysenck Personality Questionnaire (EPQR-A): Its use among students in England, Canada, the USA and Australia1992;13:443-9.
121. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GKJopa. The multidimensional scale of perceived social support1988;52:30-41.
122. Eker D, Arkar H, Yaldiz HJTpd. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği'nin gözden geçirilmiş formunun faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirliği2001;12:17-25.
123. hisli sahin N, Durak A. stresle başa çıkma tarzları ölçeği; üniversite öğrencileri için uyarlanması. Türk Psikoloji Dergisi. 1995;10:56.
124. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology. 1999;53:988-94.
125. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999;19:107-14; discussion 74.
126. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire2004;44:786-93.
127. Buskila D, Zaks N, Neumann L, et al. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. Clinical and experimental rheumatology. 1997;15:355-60.
128. Sahin S, Yalcin I, Senel S, et al. Assesment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters, 2013;17:958-63.
129. Üreten K, Gönülalan G, Akbal E, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia, 2010;30:911-5.

130. Torun D, Tekgöz E, Kavuş H, et al. FMF hastalarındaki MEFV gen mutasyon sıklığı ve mutasyonların dağılımı: Tek bir merkezden geniş bir hasta grubunun analizi2017;59:24-7.
131. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one?2012;51:743-8.
132. Yavuz S, Duru NS, Elevli M. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları, Hastalık Ağırlık Skorları ve Gen Mutasyonları Arasındaki İlişki, 2018;56.
133. Abuhandan M, Cemil K, Güzelçiçek A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi2015;42:61-5.
134. Canpolat M, Gumus H, Gunduz Z, et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: Results of 22 Children from a Reference Center in Kayseri, an Urban Area in Central Anatolia, Turkey. Neuropediatrics. 2017;48:79-85.
135. Coşku S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt GJJog. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype–phenotype correlations in a Turkish population2015;94:629-35.
136. Coşkun S, Varol S, Özdemir HH, et al. Association between sequence variations of the Mediterranean fever gene and the risk of migraine: a case-control study. Neuropsychiatric disease and treatment. 2016;12:2225-32.
137. Ait-Idir D, Khilan A, Djerdjouri B, El-Shanti HJR. Spectrum of mutations and carrier frequency of familial Mediterranean fever gene in the Algerian population2011;50:2306-10.
138. Bektaş C. Ailevi akdeniz ateşi tanısı ile takip edilen pediatrik hastalarda nörolojik bulgu ve semptomların araştırılması2020.
139. Büyükyörük C. Migren hastalarının yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi2017.

140. Nazari F, Safavi M, Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2010;10:228-34.
141. Taşçı S. Edirne ilinde 18-55 yaş grubunda migren prevalansının belirlenmesi2010.
142. Aras YG, Güngen BD, Kotan D, Güngen A. Effect of Smoking on Migraine Attack Frequency in Patients with Migraines, 2016:75-8.
143. Angst J. Epidemiology of depression. Psychopharmacology, 106 (Suppl), 71–74. 1992.
144. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar2003.
145. Şahinoğlu İ. Ailevi akdeniz ateşi olan kişilerde mizaç özellikleri, anksiyete ve depresyon2016.
146. Giese A, Örnek A, Kilic L, et al. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey. International journal of rheumatic diseases. 2017;20:2093-100.
147. Doğan O. 19: Depresif Bozuklukların Epidemiyolojisi. 12011:267-83.
148. Ohayon MM, Priest RG, Guilleminault C, Caulet MJBp. The prevalence of depressive disorders in the United Kingdom1999;45:300-7.
149. Yaylalı G. Sigara içen ve içmeyen bireylerin stresle başa çıkma tutumlarının ve psikolojik dayanıklılıklarının karşılaştırılması 2020.
150. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner T, Stewart WFJN. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case–control study2000;55:629-35.
151. Tan M, Karabulutlu EJCn. Social support and hopelessness in Turkish patients with cancer2005;28:236.
152. Penninx BW, Van Tilburg T, Deeg DJ, et al. Direct and buffer effects of social support and personal coping resources in individuals with arthritis1997;44:393-402.
153. Güleç MYJPGy. Psikosomatik Hastalıklarda Mizaç ve Karakter/Temperament and Character in Psychosomatic Disorders2009;1:201.

154. Turan GB, Aksoy M, Çiftçi B. Effect of social support on the treatment adherence of hypertension patients. *Journal of vascular nursing : official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*. 2019;37:46-51.
155. Khan A, Pooja V, Chaudhury S, Bhatt V, Saldanha D. Assessment of Depression, Anxiety, Stress, and quality of life in rheumatoid arthritis patients and comparison with healthy individuals. *Industrial psychiatry journal*. 2021;30:S195-s200.
156. Emmungil H, İlgen U, Turan S, Kilic O. Assessment of loneliness in patients with inflammatory arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2021;24:223-30.
157. Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire (junior & adult)*: Hodder and Stoughton Educational; 1975.
158. Taymur İ, Türkçapar M. Kişilik: tanımı, sınıflaması ve değerlendirmesi2012;4:154-77.
159. Taşdemir SN. Migren Tanısı Olan Hastalarda Kişilik Yapı ve Özelliklerinin İncelenmesi: Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2015.
160. Özdemir O, Aykan F, Özdemir P. Migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan bayan hastalarda kişilik özellikleri ve baş etme yöntemleri2014;4:59-65.
161. Leon L, Redondo M, Garcia-Vadillo A, et al. Influence of patient personality in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2016;36:1549-55.
162. Türker G. Sigara bağımlılarında kişilik özelliklerinin değerlendirilmesi2015.
163. Lazarus RSJJor-e, therapy c-b. Cognition and emotion from the RET viewpoint1995;13:29-54.
164. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, et al. Perceived stress and its relationship with chronic medical conditions and multimorbidity among 229,293 community-dwelling adults in 44 low-and middle-income countries2017;186:979-89.
165. Bakan G, Inci FH. Predictor of self-efficacy in individuals with chronic disease: Stress-coping strategies. *Journal of clinical nursing*. 2021;30:874-81.

166. Sevinç ŞS. Fibromiyalji sendromlu kadınlarda hastalık şiddeti ile stresle başa çıkma tarzları, kendilik algısı, dürtüsellik, algıladıkları sosyal destek ve psikopatolojinin ilişkisi2013.
167. Işıktaş S, Karafistan M, Dilan A, Yılmaz A. Sigara içen ve içmeyen bireylerin stresle başa çıkma tutumları açısından karşılaştırılması2019;1:102-7.
168. Gunel MK, Akkaya FY. Are migraineur women really more vulnerable to stress and less able to cope? BMC health services research. 2008;8:211.



EKLER

EK-1

FMF TAKİP FORMU			
HASTANIN ADI SOYADI		DOSYA NUMARASI	
Cinsiyet	☐ Kadın ☐ Erkek	Doğum Tarihi (gg/aa/yyyy)	
HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ TARİHİ (aa/yyyy) (Hastalığın klinik bulgularının ilk kez ortaya çıktığı tarih)			
HASTALIĞIN TANI TARİHİ (gg/aa/yyyy)			

GENETİK TEST SONUCU (MEFV Mutasyonu)	
Allel 1:	Allel 2:

Aile Öyküsü			
Akrabalık	☐ EVET(belirtiniz AMCASI, KUZENİ)	☐ HAYIR	☐ BİLİNMEYEN
Ailede FMF	☐ EVET	☐ HAYIR	☐ BİLİNMEYEN
Ailede Amiloidoz	☐ EVET(belirtiniz)	☐ HAYIR	☐ BİLİNMEYEN

Aylık ortalama FMF atak sayısı	
Ortalama atak süresi	
Ek kronik hastalıkları	
Kullandığı ilaçlar	

KOLŞİSİN TEDAVİSİNİN SORGULANMASI	
	Doz
Kolşisin	☐ 1 mg/gün ☐ 1.5 mg/ gün ☐ 2 mg/ gün ☐ > 2 mg/ gün
Kolşisin tedavisine hastanın yanıtı a. Tam cevap b. Kısmi cevap c. Etkisiz d. Kötüye gidiş	
Hasta halen kolşisin tedavisine devam ediyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır	
Kolşisin kullanım süresi	

FMF nedeni ile diğer bir ilaç kullanıldı mı? EVET ☐ HAYIR ☐
Kullanılan ilacın adı ve süresi

KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ			
	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Konstitüsyonel Bulgular			
Ateş			
Halsizlik			
İştahsızlık			
Cilt Bulguları			
Erisipel benzeri eritem			
Vaskülit			
Kas İskelet Sistemi			
Artralji			
Entezit			
Sakroileit			
Miyalji			
Monoartrit			
Oligoartrit (≤4 Eklem)			
Uzamış artrit			
Gastrointestinal ve Kardiyovasküler Sistem			
Kusma			
Karın ağrısı < 24 h			
Karın ağrısı > 24 h			
Kabızlık			
İshal			
Aseptik Peritonit			
Göğüs ağrısı			
Perikardit			
Plörezi			
Kronik Sekel			
Anemi			
Splenomegali			
Amiloidoz			
Büyüme Geriliği			
Organ Yetmezliği			
Böbrek Yetmezliği			
Kalp yetmezliği			
Diğer (belirtiniz.....)			
Organ Disfonksiyonu			
Nefrotik düzeyde proteinüri			
Hipotroidi			
İshal			
Diğer (belirtiniz.....)			
Diğerleri			
Yorgunluk			
Kırgınlık			
Duygu Durum Bozukluğu			
Baş ağrısı			
Atak boyunca yatağa bağlı kalma			

LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ			
Laboratuvar		Birim	Lab. Referansı
CRP			
ESR			
HEMOGLOBİN			
BEYAZ KÜRE			
PROTEİNÜRİ			
CKD_EPI			
KREATİN			

Migren	☐ VAR ☐ YOK
Aylık migren atak sayısı:	Kronik Migren ☐ Epizodik Migren ☐

NÖROPSİKİYATRİK TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	
HASTANE ANKSİYETE DEPRESYON ÖLÇEĞİ	
ÇOK BOYUTLU ALGILANAN SOSYAL DESTEK ÖLÇEĞİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ FORMU	
EYSENCK KİŞİLİK ANKETİ-GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ KISALTILMIŞ FORMU	
MİDAS YETİ YİTİMİ ÖLÇEĞİ	
STRESLE BAŞA ÇIKMA TARZLARI ÖLÇEĞİ	

EK-2

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

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

1) Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.

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

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

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

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

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

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

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

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

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

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| ☐ Hiçbir zaman | ☐ Sık değil |
| ☐ Bazen | ☐ Çoğu zaman |

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| ☐ Kesinlikle | ☐ Genellikle |
| ☐ Sık değil | ☐ Hiçbir zaman |

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- | | |
|--|---------------------------------------|
| ☐ Hemen hemen her zaman | ☐ Çok sık |
| ☐ Bazen | ☐ Hiçbir zaman |

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

- | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen |
| ☐ Oldukça sık | ☐ Çok sık |

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- ☐ Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum
- ☐ Her zamanki kadar özen gösteriyorum

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

- ☐ Gerçekten de çok fazla
- ☐ Çok fazla değil
- ☐ Oldukça fazla
- ☐ Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Her zamankinden biraz daha az
- ☐ Her zamankinden kesinlikle daha az
- ☐ Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐ Gerçekten de çok sık
- ☐ Çok sık değil
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Hiçbir zaman

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

- ☐ Sıklıkla
- ☐ Pek sık değil
- ☐ Bazen
- ☐ Çok seyrek

EK-3**EYSENCK KİŞİLİK ANKETİ-GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ KISALTILMIŞ FORMU
(EKA-GGK)**

Yönerge: Lütfen aşağıdaki her bir soruyu evet ya da hayır'ı yuvarlak içine alarak cevaplayınız. Doğru veya yanlış cevap ve çeldirici soru yoktur. Hızlı cevaplayınız ve soruların tam anlamları ile ilgili çok uzun düşünmeyiniz.

1. Duygu durumunuz sıklıkla mutlulukla mutsuzluk arasında değişir mi?	Evet	Hayır
2. Konuşkan bir kişi misiniz?	Evet	Hayır
3. Oldukça canlı bir kişi misiniz?	Evet	Hayır
4. Sıklıkla kendinizi her şeyden bıkmış hissedersiniz?	Evet	Hayır
5. Kendinizi sinirli bir kişi olarak tanımlar mısınız?	Evet	Hayır
6. Oldukça sıkıcı bir partiye kolaylıkla canlılık getirebilir misiniz?	Evet	Hayır
7. Kaygılı bir kişi misiniz?	Evet	Hayır
8. Sosyal ortamda geri planda kalma eğiliminiz var mıdır?	Evet	Hayır
9. Sinirlerinizden şikayetçi misiniz?	Evet	Hayır
10. Başkalarıyla birlikte iken çoğunlukla sessiz misinizdir?	Evet	Hayır
11. Sık sık kendinizi yalnız hissedersiniz?	Evet	Hayır
12. Diğer insanlar sizi çok canlı biri olarak düşünürler mi?	Evet	Hayır

EK-4

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği

Aşağıda 12 cümle ve her bir cümle altında da cevaplarınızı işaretlemeniz için 1'den 7'ye kadar rakamlar verilmiştir. Her cümlede söylenenin sizin için ne kadar çok doğru olduğunu veya olmadığını belirtmek için o cümle altındaki rakamlardan yalnız bir tanesini daire içine alarak işaretleyiniz. Bu şekilde 12 cümlelerin her birine bir işaret koyarak cevaplarınızı veriniz. Lütfen hiçbir cümleyi cevapsız bırakmayınız. Sizce doğruya en yakın olan rakamı işaretleyiniz.

1. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve ihtiyacım olduğunda yanımda olan bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

2. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve sevinç ve kederlerimi paylaşabileceğim bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

3. Ailem (örneğin, annem, babam, eşim, çocuklarım, kardeşlerim) bana gerçekten yardımcı olmaya çalışır.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

4. İhtiyacım olan duygusal yardımı ve desteği ailemden (örneğin, annemden, babamdan, eşimden, çocuklarımdan, kardeşlerimden) alırım.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

5. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve beni gerçekten rahatlatan bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

6. Arkadaşlarım bana gerçekten yardımcı olmaya çalışırlar.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

7. İşler kötü gittiğinde arkadaşlarıma güvenebilirim.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

8. Sorunlarımı ailemle (örneğin, annemle, babamla, eşimle, çocuklarımla, kardeşlerimle) konuşabilirim.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

9. Sevinç ve kederlerimi paylaşabileceğim arkadaşlarım var.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

10. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve duygularıma önem veren bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

11. Kararlarımı vermede ailem (örneğin, annem, babam, eşim, çocuklarım, kardeşlerim) bana yardımcı olmaya isteklidir.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

12. Sorunlarımı arkadaşlarımla konuşabilirim.

Kesinlikle hayır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 kesinlikle evet.

EK-5

STRESLE BAŞA ÇIKMA TARZLARI ÖLÇEĞİ

Bu ölçek kişilerin yaşamlarındaki sıkıntılar ve stresle başa çıkmak için neler yaptıklarını belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Lütfen sizin için sıkıntı ya da stres oluşturan olayları düşünerek bu sıkıntılarımızla başa çıkmak için genellikle neler yaptığınızı hatırlayınız ve aşağıdaki davranışların sizi tanımlama ya da size uygunluk derecesini işaretleyiniz. Herhangi bir davranış size uygun değilse %0'ın altına, çok uygun ise %100'ün altına işaret koyunuz.

	Bir sıkıntım olduğunda...	%0	%30	%70	%100
1.	Kimsenin bilmesini istemem.				
2.	İyimser olmaya çalışırım.				
3.	Bir mucize olmasını beklerim.				
4.	Olayları büyütmeyip üzerinde durmamaya çalışırım.				
5.	Başta gelen çekilir diye düşünürüm.				
6.	Sakin kafayla düşünmeye, öfkelenmemeye çalışırım.				
7.	Kendimi kapana sıkışmış gibi hissederim.				
8.	Olayın değerlendirmesini yaparak en iyi kararı vermeye çalışırım.				
9.	İçinde bulunduğum kötü durumu kimsenin bilmesini istemem.				
10.	Ne olursa olsun direnme ve mücadele etme gücünü kendimde bulurum.				
11.	Olanları kafama takıp, sürekli düşünmekten kendimi alamam.				
12.	Kendime karşı hoşgörülü olmaya çalışırım.				
13.	İş olacağına varır diye düşünürüm.				
14.	Mutlaka bir yol bulabileceğime inanır, bu yolda uğraşırım.				
15.	Problemin çözümü için adak adarım.				
16.	Her şeye yeniden başlayacak gücü kendimde bulurum.				
17.	Elimden hiçbir şeyin gelmeyeceğine inanırım.				
18.	Olaylardan olumlu bir şey çıkarmaya çalışırım.				
19.	Her şeyin istediğim gibi olamayacağına inanırım.				

	Bir sıkıntım olduğunda...	%0	%30	%70	%100
20.	Problemi adım adım çözmeye çalışırım.				
21.	Mücadeleden vazgeçerim.				
22.	Sorunun benden kaynaklandığını düşünürüm.				
23.	Hakkımı savunabileceğime inanırım.				
24.	Olanlar karşısında kaderim buymuş derim.				
25.	Keşke daha güçlü bir insan olsaydım diye düşünürüm.				
26.	Bir kişi olarak iyi yönde değiştiğimi ve olgunlaştığımı hissedirim.				
27.	Benim suçum ne diye düşünürüm.				
28.	Hep benim yüzümden oldu diye düşünürüm.				
29.	Sorunun gerçek nedenini anlayabilmek için başkalarına danışırım.				
30.	Bana destek olabilecek kişilerin varlığını bilmek beni rahatlatır.				

EK-6**MİGREN YETİ YİTİMİ ÖLÇEĞİ**

1.Baş ağrıları sebebiyle, son üç ay içerisinde kaç gün okula ya da işe gidemediniz?	
2.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde okuldaki ya da işteki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı kaçtır?	
3.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde ev işlerini kaç gün yapamadınız?	
4.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya ya da daha fazla azaldığı gün sayısı kaçtır?	
5.Baş ağrıları sebebiyle son üç ay içerisinde, ailenize ve sosyal yaşantınıza ya da boş zaman etkinliklerinize vakit ayıramadığınız gün sayısı kaçtır?	
Yitirilen toplam gün sayısı (SKOR).....	
Hastanın MİDAS derecesi Skor 0-5 (I.derece)..... Skor 6-10 (II.derece)..... Skor 11-20 (III. derece):... Skor 21 ve üzeri (IV.derece)....	
A. Son bir ay içerisinde kaç gün baş ağrınız oldu?	
B. 0-10 puan arasında değişen bir ölçekte baş ağrılarınızın ortalama şiddeti kaçtır?	

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nagihan UZUN'a ait "Ailevi Akdeniz Ateşi ile Takipli Erişkin Hastalarda Migren Komorbiditesi ve Nöropsikolojik Profilin İncelenmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından **İç Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2022

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :