

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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA
HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYONU
SONRASI SENSİTİF C-REAKTİF PROTEİN
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra GÜNGÖR ALBAYRAK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 07.12.2017 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1700339186 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Esra GÜNGÖR ALBAYRAK'ın "Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Helicobacter Pylori Eradikasyonu Sonrası Sensitif C-Reaktif Protein Yanıtının Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 20.12.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

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

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

“Ailevi Akdeniz Ateşı Hastalığında *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu Sonrası Sensitif C-Reaktif Protein Yanıtının Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 24.03.2016 tarih 1600072029 sayılı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 13.04.2016 tarih 2 no’lu oturumunun 18 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 31.05.2016 tarih ve 5 no’lu oturumunun 3 no’lu kararı ile Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Esra GÜNGÖR ALBAYRAK tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.5. Genetik	5
2.1.6. Klinik Özellikler.....	6
2.1.7. Laboratuvar ve Radyoloji.....	9
2.1.8. Tanı	10
2.1.9. Ayırıcı Tanı	13
2.1.12. Tedavi.....	13
2.1.13. Prognoz	14
2.2. <i>Helicobacter Pylori</i> Enfeksiyonu.....	14
2.2.1. Mikrobiyoloji	14
2.2.2. Epidemiyoloji.....	15
2.2.3. Patogenez	15
2.2.4. Tanı	16
2.2.5. Tedavi.....	16
2.2.6. Diğer Hastalıklar ile İlişkisi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler	19
3.2. İstatiksel Analizler	21

4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56



KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Amiloid A
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ASC	: Speck-Like Protein
BK	: Beyaz Küre
CINCA	: Kronik İnfanıl Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom
CASP1	: Kaspaz 1
CRP	: C Reaktif Protein
EBE	: Erizipel Benzeri Eritem
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	: Familyal Soğuk Otoinflatuvar Sendromu
HIDS	: Hiperimmünoglobulinemi D ve Periyodik Sendrom
HPAS	: Herediter Periyodik Ateş Sendromları
<i>Hp</i>	: <i>Helicobacter Pylori</i>
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
IL- 1 β	: İnterlökin 1 Beta
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
KRY	: Kronik Böbrek Yetmezliğı
MALT	: Mucosal-Associated Lymphoid Tissue
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NOMID	: Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflatuar Hastalık
NÜD	: Nonülser dispepsi
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PAF	:Platelet Activating Factor
PAN	: Poliarteritis Nodoza
P.O	:Per Oral
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
PNL	: Polimorfonükleer Lökosit
SAA	: Serum Amiloid A
S-CRP	: Sensitif C Reaktif Protein

SOD	: Süperoksit Dismutaz
TRAPS	: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

- Şekil 4.1.** Çalışmaya alınan AAA hastalarının Hp Sonuçları. 26
- Şekil 4.2.** Hp pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi CRP değerleri ortalaması ile Hp negatif AAA hastalarının CRP değerleri ortalamasının karşılaştırılması. 33
- Şekil 4.3.** Hp pozitif AAA hastalarının tedavi Öncesi s-CRP değerleri ortalaması ile Hp negatif AAA hastalarının s-CRP değerleri ortalamasının karşılaştırılması. 34
- Şekil 4.4.** Hp pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi fibrinojen değerleri ortalaması ile Hp- AAA hastalarının fibrinojen değerleri ortalamasının karşılaştırılması. 35
- Şekil 4.5.** Hp pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi haptoglobulin değerleri ortalaması ile Hp negatif AAA hastalarının haptoglobulin değerleri ortalamasının karşılaştırılması. 36
- Şekil. 4.6.** Hp pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi albümin değerleri ortalamasının ve Hp negatif AAA hastalarının albümin değerleri ortalamasının karşılaştırılması. 37
- Şekil 4.7.** Hp pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen s-CRP değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen s-CRP değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması..... 39
- Şekil 4.8.** Hp pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen CRP değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen CRP değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması. 40
- Şekil 4.9.** Hp pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen fibrinojen değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen fibrinojen değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması..... 41
- Şekil 4.10.** Hp pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen haptoglobulin değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen haptoglobulin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması. 42

Şekil 4.11. *Hp* pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen albümin değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen albümin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması. 43

Şekil 4.12. Kontrol grubu hastalarında tedavi öncesi ölçülen s-CRP değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen s-CRP değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması. 44



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 2.1 AAA Tanısında Tell Hashomer Kriterleri.....	11
Tablo 2.2. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Yeni Tanı Kriterleri.....	12
Tablo 4.1. Grupların Demografik Özellikleri, AAA Hastalarının Tanı Yaşı, <i>Hp+</i> ve <i>Hp-</i> AAA Hastalarının Vücut Kitle İndeksi Değerleri.....	24
Tablo 4.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Tespit Edilen Gen Mutasyonları	25
Tablo 4.3. <i>Hp+</i> ve <i>Hp-</i> AAA Hastalarına Ait Klinik Bulgular, Sigara Kullanımı, Ailede AAA Öyküsü, Tedavi Alıp Almadığı, Tedaviye Yanıtı.....	29
Tablo 4.4. Tedavi Öncesi <i>Hp+</i> AAA Hastalarının ve <i>Hp-</i> AAA Hastalarının Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.5. Eradike Edilen AAA Hastalarında ve Kontrol Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması	38

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu Sonrası Sensitif C-Reaktif Protein Yanıtının Değerlendirilmesi

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında *Helicobacter Pylori* (Hp) eradikasyonu sonrası, atak dışı dönemde sensitif C-Reaktif Protein (s-CRP) yanıtının ve ataksız dönemde de devam eden enflamasyonda değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı (A.B.D) polikliniklerine başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden AAA tanısı almış atak dışı dönemde değerlendirilen 95 hasta ve bu gruba benzer yaş dağılımı gösteren, ek hastalığı ve herhangi bir enfeksiyon odağı olmayan, sadece dispepsi nedeniyle Hp eradikasyonu verilen 37 kontrol hastası çalışmaya alındı. Hp pozitif saptanan hastalara Hp eradikasyon tedavisi verildi. Tedavi sonrası Hp eradike edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası s-CRP değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hp pozitif AAA hastalarında ortalama s-CRP değeri tedavi öncesi $4,66 \pm 1,15$ mg/L iken eradikasyon sonrası $2,71 \pm 0,68$ mg/L olarak tespit edildi. Tedavi sonrası s-CRP’de laboratuvar değeri olarak gerileme tespit edilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak düşüş anlamlı değildi ($p=0,391$). Tedavi öncesi CRP değeri $5,71 \pm 0,95$ mg/L iken tedavi sonrası $4,01 \pm 0,51$ mg/L olarak tespit edildi. Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinde anlamlı düzeyde düşme görüldü ($p=0,010$). Kontrol grubu hastaların tedavi öncesi ve sonrası s-CRP ölçümleri farklı bulunmadı ($p=0,936$).

Sonuç: AAA hastalarında Hp eradikasyonu ile s-CRP’de laboratuvar değeri olarak gerileme CRP’de ise istatistiksel olarak anlamlı gerileme tespit ettik. Enflamasyonun atak dışı dönemde de devam ettiği AAA hastalarında, kronik enflamasyona sekonder komplikasyon gelişmesinin azaltılması için, bu enflamasyona katkıda bulunabileceği düşünülen Hp enfeksiyonu varlığının araştırılması ve pozitif tespit edilen hastalara Hp eradikasyon tedavisi verilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşı, *Helicobacter Pylori*
Eradikasyonu, Sensitif C Reaktif Protein



ABSTRACT

The Assessment of High-Sensitivity C-Reactive Protein Response After *Helicobacter Pylori* Eradication in Familial Mediterranean Fever

Aim: Show the decrease or not decrease inflammation with high-sensitivity C-Reactive Protein (CRP) which go on occur also for the non-attack period in post *Helicobacter Pylori* (*Hp*) eradicated in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF).

Material and Method: 95 patients with FMF who were refer to clinics of Atatürk University Medical Faculty Internal Medicine Department and accepted to participate to the study were included in this study and 37 control patients who has similar age distribution and no additional disease and infection but only *Hp* eradication due to dyspepsia were included in the study. *Hp* eradication therapy was given to patients who were found to have *Hp* positive. Patients who were eradicated after treatment were compared with pre-treatment and post-treatment high-sensitivity CRP.

Results: In *Hp* positive FMF patients the high-sensitivity CRP was detected 4.66 ± 1.15 mg/L before treatment and 2.71 ± 0.68 mg/L after eradication. After treatment a decrease in the high-sensitivity CRP values was detected but statistically the decrease was not significant ($p = 0.391$), as the standard deviation was high. Before treatment CRP value was 5.71 ± 0.95 mg/L and the post-treatment was 4.01 ± 0.51 mg/L. There was a significant decrease in CRP values before and after treatment in FMF patients who received eradication ($p = 0,010$). There was no difference between before and after treatment high-sensitivity CRP values in the control group patients ($p = 0.936$).

Conclusion: We detected a decrease in laboratory values of high-sensitivity CRP and statistically significant decrease at CRP in FMF patients who was *Hp* eradicated. It is suggested that *Hp* eradication treatment should be given in order to

prevent complication secondary to chronic inflammation in FMF patients in which inflammation continues in non-attack period.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, *Helicobacter Pylori* Eradication, High-Sensitivity C-Reactive Protein



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş atakları ile karakterize bir grup kalıtsal hastalığın prototipidir. Akdeniz kökenli bazı etnik gruplarda (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1). Klinik tablo tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve erizipel benzeri eritem (EBE) şeklindeki deri lezyonu ile karakterizedir. Yüksek ateş ataklarına seröz zar, sinovya veya derideki inflamasyon eşlik etmekte ve bazı hastalarda sonuçta amiloidoz gelişebilmektedir (2).

Amiloidoz, bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) fragmanlarının böbrek, adrenal bezler, barsak, dalak, akciğer ve testislerde birikimiyle ortaya çıkar (2). Güncel veriler dünyada sistemik amiloidozun en yaygın formunun enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz enflamasyona sekonder oluşan amiloid A (AA) olduğunu göstermektedir. AA çeşitli enflamatuvar hastalıkların sonucunda oluştuğu için, tedavinin ana amacı enflamatuvar süreci baskılamak olmalıdır (3). AAA’da enflamatuvar ataklar kolşisin ile baskılanmaktadır. Kolşisin profilaksisi geliştirilmeden önce sistemik amiloidoz AAA’nin sık görülen bir komplikasyonu idi (2).

Helicobacter pylori (Hp) tüm dünyada yaygın görülen, mide epitel hücresi ile etkileşime girerek enflamatuvar mediatörler salgılanmasına sebep olan gram negatif bir bakteridir (4).

C-Reaktif Protein (CRP) enfeksiyonun, travmanın, enflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı enflamasyonu en iyi gösteren testtir. CRP’nin sentezi esas olarak karaciğerde, enflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin etkisi ile gerçekleşir. CRP çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Giderek yaygınlaşan “immünoassay” ile “high sensitive” (yüksek duyarlı) olarak CRP ölçümü en iyi sonucu vermektedir (5).

Hp enfeksiyonun birçok hastalık ile birlikteliği gösterilmiştir (6). AAA ve Hp enfeksiyonundaki enflamatuvar reaksiyonlar benzerdir. Bununla birlikte aralarındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir. Fakat Hp pozitif hastalarda AAA atak sıklığının

ve gün sayısının daha fazla olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (7). Bazı  alışmalarda AAA hastalarında akut faz reaktanlarının (CRP, fibrinojen, seruloplazmin, haptoglobulin, sedimentasyon) sadece atakta değil, ataksız dönemde de yükseldiği gösterilmiştir. Bu veri, AAA hastalarında subklinik bir enflamasyonun sürdüğü yorumunu gündeme getirmiştir (8). Güncel veriler dünyada sistemik amiloidozun en yaygın formunun enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz enflamasyona sekonder oluşan AA olduğunu göstermektedir (3). Biz bu  alışmamızda AAA tanısı olan hastalarda atak dışı dönemde de devam eden enflamasyonun *Hp* eradikasyonu sonrası gerileyip gerilemediğini s-CRP ve CRP yanıtı ile göstermeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); Herediter Periyodik Ateş Sendromları (HPAS) olarak adlandırılan bir grup kalıtsal hastalığın prototipidir. Bu hastalıkları yüksek titrede otoantikorların veya antijen spesifik T hücrelerinin az görülmesi nedeniyle otoimmüniteden ziyade, otoinflamatuvar olarak tanımlamak önerilmektedir. Otoinflamatuvar hastalıklar kategorisinde yer alan HPAS aşağıda sıralanmıştır (9).

HPAS

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

2.1.2. Tarihçe

AAA ile ilgili ilk vaka sunumu 1908 yılında T. C. Janeway ve H.O. Mosenthal tarafından Yahudi bir genç kızda "An unusual paroxysmal peritonitis" adı ile rapor edilmiştir (10). İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Dr. Sheppard Siegal tarafından "Benign Paroksizmal Peritonitis" adı ile yeniden tanımlanmıştır (11). Reiman ise 1948 yılında "Peryodik hastalık" adı ile tekrar tanımlamıştır (12). 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler, 1958 yılında ise Heller ve Sohar ilk kez "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını kullanmışlardır (8). Türkiye’de ise ilk AAA hastası 1946 yılında "Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile Abrevaya Marmaralı tarafından tanımlanmıştır (13).

2.1.3. İnsidans ve Epidemiyoloji

AAA daha çok Türkler, Ermeniler, Araplar ve Askenazi olmayan Yahudilerde görülen diğer toplumlardan nadir olguların bildirildiği kalıtsal bir hastalıktır (9).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar Ermenilerde ve Yahudilerde AAA prevalansının 1:250-1:1000 arasında değişmekte olduğunu ortaya koymuştur (14). Türkiye’de ise bu oran 1:395 - 1:1073’dür (15, 16). Son yıllardaki araştırmalarla AAA hastalığının Türkiye’de İç Kuzey Anadolu bandında daha sık görüldüğü, Sivas ilinin en belirgin prevalansa sahip olduğu, hastalığın Batı Anadolu ve özellikle Trakya Bölgesi’nde daha seyrek olduğu bulunmuştur (17).

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

AAA’da hastalığa yol açan MEFV (Mediterranean Fever) geninde ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan mutasyonlardır (18, 19). MEFV geni pirin /marenostrin adı verilen bir proteini kodlamaktadır. Pirin Yunanca bir kelime olup ateş, marenostrin ise Latince bir kelime olup Akdeniz anlamına gelmektedir (20). Pirin proteini çoğunluğu nötrofillerde olmak üzere eozinofil, monosit, dendritik hücreler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilmektedir (21, 22). Bu proteininin enflamasyon mediatörlerini baskılayıcı rolü olduğu düşünülmektedir. AAA’lı hastalardaki mutant pirinin varlığında bu cevabın kontrol edilemediği sanılmaktadır (21).

Pirin proteininin hücre ölümü regülasyonu, sitokin salınması, transkripsiyonel regülasyon ve hücre iskelet sinyali ile enflamasyon bağlantılı protein-protein etkileşimi gibi farklı görevleri vardır (19).

Pirin proteininin diğer proteinlerle etkileşimine bağlı olarak sitoplazmada apoptoz ve enflamasyon kontrolünden sorumlu inflamazom kompleksinde görev aldığı gösterilmiştir. Pirin proteini, bir adaptör protein olan ASC (apoptoz ile ilişkili benek şeklinde protein) proteininin pirin bölgesine bağlanır. Bu şekilde ASC

proteininin diğer proteinlerle etkileşerek kaspaz-1 (CASP1) enzimini aktive etmesini engeller. CASP1 interleukin-1 β (IL-1 β) sitokininin proteolitik aktivasyonundan ve apoptoz yolunun uyarılmasından sorumludur. Bozulmuş pirin fonksiyonunun hem IL-1 β üzerinden yürüyen enflamasyon kaskadında hem CASP1 üzerinden yürüyen apoptoz yolunda düzensizliklere yol açtığı ve bu durumun AAA patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (23).

Hastalığın temelinde otoimmün mekanizmalar suçlanmış, fakat spesifik otoantikorların tespit edilememiş olması ve kliniğin steroidlere yanıt vermemesi patogeneizde otoimmün değişikliklerin rol oynadığı görüşünü azaltmıştır (24).

Pirinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken, stres durumunda yeterli düzeye ulaşamaması nedeniyle AAA'da enflamasyon ataklarının periyodik olarak geliştiği düşünülmektedir. Dolayısıyla genetik mutasyonlar ile beraber çevresel tetikleyicilerin de AAA patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Günümüzde AAA patogenezi genetik tabana oturtulmakla beraber, hastalığın epizodik klinik karakteri, sinovyal ve serozal enflamasyon eğilimi tam olarak açıklanamamaktadır (25).

2.1.5. Genetik

1997 yılında MEFV geninin yer aldığı bölge iki farklı araştırma grubu tarafından eşzamanlı ve birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda 16p13.3 bölgesinde belirlenmiştir. MEFV geni otozomal resesif kalıtım gösterir fakat AAA hastalığına sahip tüm hastalar otozomal resesif kalıtıma sahip değildirler çünkü tek alleldeki bir mutasyonun sebep olduğu yani heterozigot MEFV genine sahip AAA hastaları da rapor edilmiştir (25, 26).

AAA'da günümüze dek 152 mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır. AAA ve diğer hereditör periyodik ateşler için mutasyonların güncellenmiş bir listesi internet ortamında bulunabilir. En sık gözlenen mutasyonların çoğunluğu nükleotid yer değiştirmesi şeklinde; genellikle exon 2 ve 10 üzerinde toplanmış olan ve

Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermenilerde ki FMF mutasyonlarının %74'ün den sorumlu olan M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A' dır (27, 28).

2.1.6. Klinik Özellikler

AAA çocukluk çağında başlayan bir hastalık olup belirtiler hastaların %50'sinde 10 yaşından önce %90'ında 20 yaşından önce başlar. Ancak tanı yaşı klinik bulguların hafif olması ya da hekimin tanıyı aklına getirmemesine bağlı olarak gecikebilir. Sadece %5 vakada 30 yaşından sonra semptomlar görülmeye başlar (1, 8).

Hastalık tipik olarak ateş ve poliserözit atakları ile seyredir. Atakların süre ve sıklığı değişiklik gösterir. Atak süresi genelde 12-96 saat arasında olup sıklığı ise daha çok iki haftada bir ile iki ayda bir arasında olmak üzere ortalama 1 hafta-1 yıl arasında değişir (29).

Ateş; AAA' da hemen her atak sırasında görülen en önemli ve en sık bulgu olup genellikle 38°C'nin üzerinde seyredir, ortalama 12-72 saat sürer ve seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir (8).

Karın ağrısı; hastaların %90'dan fazlası şiddeti hafif distansiyondan peritonit bulgularına kadar değişebilen abdominal atak geçirir. Diyareden ziyade konstipasyon izlenir, barsak hareketleri yavaşlar, barsak sesleri azalır ve direkt grafilerde hava-sıvı seviyeleri izlenebilir. Karın ağrısı klinikte sıklıkla akut karın tablosu ile karıştığı için hastaların ortalama %30-40'ında tanı atlanır ve apendektomi uygulanır. Atak sırasında genellikle polimorfonükleer lökosit (PNL)'den zengin ve steril olan az miktarda assit gelişebilir. Tekrarlayan abdominal ataklar peritoneal yapışıklıklara yol açabilir. Tedavi için kullanılan kolşisin de kronik diyare ve karın ağrısına neden olabilir (9, 30). Karın ağrısı 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Karın ağrısının altı saatten kısa, beş günden uzun sürmesi AAA hastalığından uzaklaştırır (31).

Eklem bulguları; ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen üçüncü klinik bulgusu olup ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Sıklığı %75'e kadar ulaşmaktadır. Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Burada görülen artrit; spontan ve ani ortaya çıkan, çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan akut bir monoartritir. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler görülebilir. AAA'daki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir. Eklem sıvısı sıklıkla PNL hakimiyeti bulunan steril bir sıvıdır (30, 32).

Göğüs ağrısı; genelde plevra enflamasyonuna sekonder görülmekle birlikte, bazı ataklarda perikardite de rastlanır (33). Plevral ataklar genellikle tek taraflı, keskin, saplayıcı tarzda olup efüzyon eşlik edebilir. Torasentez yapılırsa efüzyonda PNL hâkimiyeti izlenir (9).

Kas tutulumu; diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve analjeziklere yanıt vermeyen miyalji görülür. Hastalarda ayrıca egzersizle ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği, kas enzimleri, elektromiyografi ve kas biyopsilerinin normal olduğu dinlenme ile düzelen genel kas ağrısı, fibromiyaljiye eşdeğer diğer belirtiler görülebilir (31).

Cilt tutulumu; alt ekstremitelerde dizin alt kısmında ortaya çıkan erizipel benzeri eritem (EBE) tipiktir. Genelde geniş bir sahayı etkileyen keskin sınırlı, kızarıklık, sıcak ve hassas bir cilt bölgesi olarak ortaya çıkar ve eritem 2-3 gün içinde kendiliğinden geçer. Bu döküntü M694V homozigotlarda daha sık görülür (8, 9).

Vaskülit; AAA'lı hastalarda Henoch Schonlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN), Behçet hastalığı (BH) gibi vaskülitik patolojiler eşlik edebilir (34, 35).

AAA'da görülen belirlenmiş klasik bulguların yanısıra hastalarda sık olmasa da bazen tanıya götürebilecek skrotal inflamasyon, nörolojik belirtiler, splenomegali

gibi bulgular görülebilir. Splenomegali nadiren amiloid birikimine bağlı çoğu kez süregiden enflamasyona reaktif olarak ortaya çıkar (8, 31).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalarda atak esnasında %93,7 karın ağrısı, %92,5 ateş, %47,4 artrit, %31,2 göğüs ağrısı, %39,6 miyalji ve %20,9 EBE semptomu saptanmıştır (32). Doğu Anadolu Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada ise hastalarda atak sırasında %81 karın ağrısı, %76 ateş ve %22 artrit semptomu tespit edilmiştir (36).

Amiloidoz, AAA'nın en ciddi ve ölümcül komplikasyonudur. Bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) fragmanlarının böbrek, adrenal bezler, tiroid bezi, barsak, dalak, akciğer, karaciğer, kalp, mide ve testislerde birikimiyle ortaya çıkar (2, 37, 38). Amiloid A (AA) amiloidozu infeksiyöz (tüberküloz, kronik piyelonefrit, bronşiektazi, osteomyelit, parenteral ilaç kullanımı sonucu gelişen infeksiyonlar), romatizmal (romatoid artrit, ankilozan spondilit, juvenil kronik artrit, psoriatik artrit vb.), AAA gibi otoinflamatuvar hastalıklar ve nadiren malign hastalıklar gibi kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda gelişebilir (39). AA amiloidozu gelişen hastalarda serum CRP ve SAA düzeyleri yükselmiştir (40). AAA hastalarında hem atak dönemlerinde hem de hastaların bir kısmında atak dışı dönemlerde de devam eden enflamasyon, hastaları amiloidoz gelişimi için risk altına sokar (3, 41, 42). Genetik ve çevresel faktörler de amiloidoz gelişiminde önemlidir. Daha çok M694V homozigot genotipi ile ilişkili olmasına rağmen, diğer genotiplerle de birlikte rapor edilmiştir. Ayrıca, serozit atağı geçirmeyen asemptomatik kişilerde sadece amiloidozun gözlemlendiği fenotip 2 olarak adlandırılan tablo mevcuttur (43).

Amiloidozun görülme sıklığı ırklara göre farklılık göstermektedir. Kuzey Afrika Yahudilerinde ve Türklerde daha sık; Ermenilerde, Araplarda, Ashkenazi ve Irak Yahudilerinde ise daha nadir görülür. Kolşisinin kullanımı amiloidoz sıklığını ve buna bağlı olarak gelişen son dönem böbrek yetmezliği sıklığını azaltmıştır (1).

AAA ile ilişkili amiloidoz, başlangıçta proteinüri ile kendini gösterir, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Amiloidoz tanısı için renal biyopsi, rektal biyopsi, gingival biyopsi ve abdominal yağ dokusu biyopsisi

kullanılabilir. Biyopsi örneklerinde Kongo kırmızısı ile boyanan ve polarize ışık altında incelenen örneklerde karakteristik elma yeşili refle görülür, bu özellik tanıda altın standarttır (44, 45).

Amiloidoz tedavisi, altta yatan enflamatuvar durumun tedavisidir. Akut faz reaktanlarının iyi baskılanması gereklidir (40). Enflamatuvar primer hastalığın kontrolü ve tedavisi ile böbrek fonksiyonunda stabilizasyon ya da düzelme, protein atılımında azalma ve amiloid depozitlerinde kısmi bir azalma sağlanabilir (46).

2.1.7. Laboratuvar ve Radyoloji

Atak dönemlerinde CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, SAA, lökosit sayısı, C3, C4 ve haptoglobulin gibi akut faz reaktanları yükselir. Atak sonrası dönemde düşer ya da normal seviyelerine inerler. Bu tablo tanı açısından önemlidir (45). Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar sırasında değil, ataklar arasında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü hastaların semptomu olmadığı dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur. AAA'lı hastaların çok büyük bir bölümünde kronik immün aktivasyon vardır (8, 47). Ayrıca tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), IL-6, IL-8 atak döneminde yükselir (4). Atak döneminde geçici albüminüri ya da mikroskobik hematüri görülebilir (45).

CRP, AAA atak döneminde hastaların tümünde yükselir (30). CRP pentraxin ailesinin bir üyesi olup karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyonun başlamasını takiben 6 saat içinde salgılanır. Biyolojik yarı ömrü ortalama 19 saattir. Akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. En başta enfeksiyon olmak üzere yaralanma, cerrahi, travma, tümör, doku nekrozu ve otoinflamatuvar hastalıklar gibi inflamatuvar veya ateş durumlarına cevap olarak sentezlenir. CRP üretimi için major uyaran IL-6'dır. Bunun yanında IL-1 ve TNF- α 'nın, CRP üretimini stimüle ettiği bildirilmiştir. Kan düzeyini belirleyen sentez oranıdır. Sonuç olarak CRP düzeylerinin yüksek seyretmesi patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır (30, 48). CRP; patojenlerin klasik kompleman yolu ve fagositik hücreler ile etkisiz hale getirilmesini sağlayan doğal konak savunmasının ilk hattını oluşturmaktadır

(49). CRP pahalı olmayan, kantitatif veya semi-kantitatif metotlarla her zaman ölçülebilen ve laboratuvarında otomatik olarak değerlendirilen bir testtir. İnflamasyon gerileyince miktarı azaldığı için CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş, tedavinin seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir (50).

CRP çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Giderek yaygınlaşan “immünoassay” ile “high sensitive” (yüksek duyarlı) olarak CRP ölçümü en iyi sonucu vermektedir. Klinik laboratuvarındaki geleneksel CRP yöntemleri istenen duyarlılığa sahip değildir, oysa s-CRP düşük CRP konsantrasyonlarında gelişmiş hassasiyet ve hassaslığa sahiptir (5). Geleneksel CRP ve s-CRP aynı testtir, aralarındaki fark esas olarak analiz duyarlılığından kaynaklanmaktadır (51). S-CRP ölçümü yapılırken, serumun dilüe edilmesi sonucu daha düşük CRP değerlerinin, örneğin 1 mg/L’nin altındaki değerlerin, yüksek duyarlılıkla ölçümü sağlanır (52). S-CRP; hafif bir inflamasyonda bile yükselen, yaygın olarak kullanılan bir akut faz reaktandır (53).

AAA hastalığına özgül görüntüleme yöntemi veya bulgusu yoktur. Amiloidoz gelişimi sonrası böbrekler normalden daha büyük izlenir (54).

2.1.8. Tanı

AAA tanısı klinik kriterlere dayanılarak konulur. Tanının konulabilmesi için hasta mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilir (8). Klinik bulguların ve etnik grubun uygunluğu, kolşisine yanıt ve başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidoz, tanı için önemlidir. Genetik analiz AAA tanısını sadece destekleyici bulgudur. Tipik ataklarla başvuran hastalarda tanı oldukça kolaydır. Tipik atakların özellikleri; ciddi yatak istirahati gerektiriyor olması, kendiliğinden remisyona girmesi, ataklar arasında belirti olmaması, CRP, beyaz küre (BK), ESH, SAA, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının atak döneminde yükselmesi ve atak sonrası dönemde normale gelmesi ya da azalmasıdır. Ancak, AAA ülkemizde çok yaygın görülmesine rağmen tanıda gecikme süresi ortalama 9,3 yılı bulmaktadır. Tanı için Tel-Hashomer ve Sheba Medical Center tanı kriterleri geliştirilmiştir (54, 55). Tel-Hashomer tanı kriterlerinde (Tablo 2.1) öykü, aile hikâyesi, klinik bulgular

ve hastanın kolşisin tedavisine verdiği yanıtlar esas alınarak; major ve minör kriterler belirlenmiştir. 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter ile kesin tanı konulur; 1 major + 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir (54).

Tablo 2.1. AAA Tanısında Tell Hashomer Kriterleri (54)

Major Kriterler
1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2.Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3.Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler
1.Tekrarlayan ateşli ataklar
2.Erizipel benzeri eritem
3.Birinci derece akrabalarda AAA olması

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği Sheba Medical Center tanı kriterlerinde (Tablo 2.2) ise kesin tanı 1 major kriter veya; en az 2 minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir. Burada belirtilen tipik ataklar; ≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olmasıdır. İnkomplet ataklar ise; vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması, sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta), abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması, lokalize abdominal ataklar, spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumudur (56).

Tablo 2.2. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Yeni Tanı Kriterleri (56)

Major Kriterler
1. Yaygın peritonit 2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Yalnızca ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör Kriterler
1. İnkomplet göğüs atakları 2. İnkomplet artrit atakları 3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi yanıt
Destekleyici Kriterler
1. Ailesinde AAA bulunması 2. Etnik köken 3. Atakların 20 yaşından önce başlaması 4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arası semptom olmaması 7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, CRP, ESH, fibrinojen, SAA artışı) 8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri 9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü 10. Akraba evliliği

Diğer bir tanı yöntemi ise kolşisin tedavisine verilen yanıttır. Bu yöntemde AAA tanısı düşünülen hastaya 1,0 mg/gün dozunda kolşisin başlanır, altı ay süreyle hasta izlenir. Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1,5 mg/gün; 2,0 mg/gün dozlarına çıkılır. Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir. Tedavi kesildikten sonra bir yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur;

tekrarlamazsa test yardımcı değildir. 2,0 mg/gün dozunda kolşisin kullanılmasına rağmen ataklar sürerse test yardımcı değildir (56).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı ve skrotal ağrı nedenleri; kalıtsal tekrarlayan ateşler (HIDS, TRAPS, NOMID/CINCA, MWS, FCAS) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit, Servikal Adenit Sendromu düşünülmelidir (54).

2.1.12. Tedavi

Tedavinin amacı akut atakları ve kronik inflamasyonun sonuçlarını özellikle amiloidoz gelişimini önlemektir. Amiloidoz tedavisi için akut faz reaktanlarının iyi baskılanması gereklidir (40). Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına kadar çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisinidir. Kolşisin, AAA tedavisinde ancak sürekli kullanılırsa etkili olabilecek bitkisel kökenli, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı Colchis olan yerde yetişen Latince adı Colchium olan çayır safranından elde edilen fenantren derivativesidir. Kolşisin mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini durdurur. AAA'daki etkisinin ise lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını sağlamlaştırmak yolu ile olduğu sanılmaktadır. Bir diğer önemli etkisi SAA düzeyini baskılamasıdır (30, 57).

Kolşisin, bebeklere verildiğinde bile iyi tolere edilen, gebelikte kullanılabilen bir ilaç olup yetişkinlerde tedavi dozu 1,2-1,8 mg/gün'dür. Neredeyse hastaların %90'ında bu dozda önemli bir iyileşme görülür. Dar bir terapötik endeksi vardır; 0,5-0,8 mg/kg'lık kolşisin dozları oldukça toksiktir (58). Kolşisin tedavisine yanıtta bireysel farklılıkların genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülse de temel olarak kolşisinin etkinliği üç faktöre bağlıdır. Birinci faktör tedaviye başlanma anındaki böbrek hastalığının düzeyidir. İkinci faktör ilaç dozu olup, atakları önlemek için daha küçük dozlar yeterli olabilmesine karşın amiloidozu önlemek için en az 1,0-1,5 mg/gün kullanılması gerekir. Üçüncü faktör ise tedaviye

başlanıldığı andaki histopatolojik bulgulardır (59). İlacın sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, hafif diyare ve transaminazlarda yükselmedir. Daha nadir görülen yan etkileri ise azospermi, miyopati, nöropati, lökopeni, trombositopenidir (30).

Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hasta grubunda; Anti-IL-1 tedavisinin inflamasyonu bastırmada yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra, IL-1 α ve IL-1 β 'nin IL-1 reseptörüne bağlanmasını inhibe eder (58). TNF- α inhibitörleri ve IL-6 reseptör blokerleri, sekonder amilodoz gelişen hastalarda proteinüriyi azaltma ve son dönem böbrek yetmezliğine progresyonu önlemede etkili diğer biyolojik tedavi seçenekleridir (60).

2.1.13. Prognoz

AAA'da prognozu belirleyen amiloidozdur. Düzenli kolşisin kullananlarda amiloidoz gelişmez ancak düzenli almayanlarda ortaya çıkar. Kolşisinden sonra AAA'lı hastaların prognozu değişmiştir. Eskiden ölümcül olan bu hastalık, günümüzde zamanında tanı ve düzenli tedavi ile kontrol altına alınabilmiş ve hastalar normal bir yaşam sürdürme şansını yakalamışlardır (9, 60).

2.2. *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu

2.2.1. Mikrobiyoloji

Hp 1982 yılında mide biyopsi örneklerinden yapılan kültürlerde üretilerek keşfedilmiştir (61). Tüm dünyada yaygın, mide epitel hücresi ile etkileşime girerek inflamatuvar mediatörler salgılanmasına sebep olan, unipolar, 4-6 adet kamçısı olan, spiral şekilli, gram negatif bir bakteridir (4). Besiyerinde üreme çok yavaştır, oldukça zor kültüre edilir ve on güne kadar uzayabilir. Bu mikroorganizma üreyi üreaz enzimi ile katalize ederek aside karşı dirençlidir (62). *Hp* aynı zamanda katalaz enzimi üreterek nötrofiller tarafından oluşturulan toksik oksijen radikallerine karşı kendini korur (63).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hp enfeksiyonu genellikle erken çocuklukta edinilir ve antibiyotik ile tedavi edilmediği sürece hayat boyunca devam edebilir (64). *Hp* prevalansı gelişmiş ülkelerde %30 iken, gelişmekte olan ülkelerde %80'dir. Gelişmiş ülkelerde çok daha düşük insidansa sahip olmasının sebebi daha iyi hayat standartlarında yaşanması ve artmış antibiyotik kullanımıdır (62). Ülkemizde *Hp* sıklığı, gelişmekte olan ülkelerle benzer oranlardadır, Doğu Anadolu Bölgesi *Hp* sıklığı %71'dir (65). Bakterinin kolonizasyonunda cinsiyete dayalı bir ayrım bildirilmemiştir. Enfeksiyon insanlardan, hayvanlardan ve çevreden alınabilir. Kişiden kişiye geçişinin, oral-oral ve fekal-oral şeklinde olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda kontamine yiyecek ve sularla da bulaşabilir (66).

2.2.3. Patogenez

Hp; peptik ülser, duodenal ülser, gastrit, MALT (Mucosal-Associated Lymphoid Tissue) lenfoma, nonülser dispepsi (NÜD) ve mide kanseri gibi üst gastrointestinal sistem hastalıklarının patogenezinde rol oynayan önemli bir bakteridir (67). *Hp* özellikle mide mukus tabakasında kolonize olur ve gastrik mukozanın asidik ortamında hayatta kalabilmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. *Hp* aynı zamanda enfeksiyona neden olan ve gastrik enflamasyona katkıda bulunan birçok virülans faktörünü içerir (64).

Hp enfeksiyonun ilk basamağında üreaz aktivitesi ve bakterinin motilitesi önemli yer tutar. *Hp*'nin asidik midede yaşamasını sağlayan üreaz, üreyi karbondioksit ve amonyağa hidrolize eder ve bu da epitel hücrelerinde hasar yapar. Mide epiteline ulaşan bakteri Platelet Activating Factor (PAF), IL-8, IL-6, IL-1, TNF salgılar ve inflamasyonu başlatır (68). *Hp* enfeksiyonu güçlü sistemik ve mukozal bir humoral yanıtı neden olur, serumda spesifik IgG ve IgA'nın, midede ise sekretuar IgA ve IgM artışına neden olur. Bu antikor yanıtı *Hp*'nin eradikasyonuna yol açmaz, fakat doku hasarına sebep olur (69).

2.2.4. Tanı

Hp enfeksiyonunun teşhisinde invaziv ve invaziv olmayan testler kullanılabilir. İnvaziv yöntemler; üst gastrointestinal endoskopi ile elde edilen biyopsi numunelerinin gerekli olduğu kültür, histoloji ve üreaz testlerini içerir. İnvaziv olmayan yöntemler ise dışkı antijen testi, üre nefes testi ve serolojidir (64).

Tüm testlerin avantajları ve dezavantajları vardır. Tanı için endoskopi uygulandığında gastrik mukoza biyopsilerinin histolojik incelenmesi *Hp* için tamamen özgül ve spesifiktir. Hızlı üreaz testi ise, *Hp*'nin saptanması için altın standart bir yöntemdir ve diğer invaziv testlerden daha hızlıdır ve daha ucuzdur. Dezavantajı ise proton pompa inhibitörleri (PPI), bizmut içeren bileşikler ve antimikrobik ajanlar üreaz aktivitesini inhibe ederek bu testi etkileyebilir. Ayrıca, gastrik mukozadaki diğer üreaz üreten mikroorganizmalar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Seroloji ise göreceli olarak basit olmasına rağmen *Hp* antikorlarının tespit edilemeyecek seviyeye düşmesi aylar bazen de yıllar sürmesi nedeniyle antibiyotikle *Hp* eradikasyonunu kanıtlamada yardımcı değildir. Dışkı antijen testi ise aktif *Hp* enfeksiyonunu saptamak için ucuz bir yöntemdir ve serolojinin aksine proton pompa inhibitörü kesildikten sadece bir hafta sonra *Hp* enfeksiyonunu belirleyebilmektedir. Son olarak *Hp* üreaz aktivitesini ölçmeye dayanan, invaziv olmayıp, göreceli olarak basit olan üre nefes testidir. Aktif enfeksiyonu %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllük ile tespit etmektedir. Bu test ise *Hp* eradike olduğunda negatifleşse de yalancı negatiflik sorununu azaltmak için kontrol tedavi sonrası 4-6 hafta sonra yapılmalıdır (62, 64, 70).

2.2.5. Tedavi

Hp'nin keşfinden bu yana 30 yılı aşkın süre geçmiş olmasına rağmen *Hp* eradikasyonu için ideal bir ilaç yoktur ve *Hp* eradikasyonunda amaç en az %85'in üzerinde başarı sağlayabilmektedir (71).

Yalnız tek antibiyotik kullanımı ile elde edilen eradikasyon oranları çok düşük olduğu için iki antibiyotik kombinasyonu kullanılır. PPI + Klaritromisin +

Amoksisilin (veya Metronidazol) üçlü tedavisinin 7-10-14 günlük tedavileri yaygın olarak kullanılan tedavilerdi fakat son 10 yılda Metronidazol'e ve Klaritromisin'e karşı *Hp*'nin direnç kazanması nedeniyle üçlü tedavide başarı oranı %80'lerin altına (%50-79) düşmüştür. Bu nedenle üçlü tedavinin yerine Bizmut + PPI + iki antibiyotik içeren dördümlü tedaviler (Bizmut tuzu 500 mg 3x1- Tetrasiklin 500 mg 3x1- Metronidazol 500 mg 3x1- PPI 2x1) önerilmektedir (71). Bizmutlu rejimler, Metronidazol ve Klaritromisine karşı oluşacak bakteriyel direnci ortadan kaldırmakta ve yüksek oranlarda eradikasyon sağlamaktadır (72). 2010 yılında yapılan Maastricht IV Konferansına göre yüksek Klaritromisin direncinin olduğu bölgelerde bizmut içeren dördümlü tedavinin ilk basamakta ampirik olarak başlanması önerilmektedir. Eğer bu tedavi işe yaramazsa ardışık tedavi ya da bizmut içermeyen dördümlü tedavi (PPI 2x1- Amoksisilin 1 g 2x1-Metronidazol 500 mg 3x1- Tetrasiklin 500 mg 3x1) önerilmektedir (73). Dördümlü tedavi başarısız olursa Levofloksasin veya Rifabutin tedavisi önerilirken; bir başka yaklaşım da ise Bizmutlu dördümlü tedavide başarısız olgulara ardışık tedavi (PPI 2x1-Amoksisilin 1 g 2x1 5 gün; sonra PPI 2x1-Klaritromisin 500 mg 2x1-Metronidazol 500 mg 2x1 5 gün), O'da başarısız ise Levofloksasin veya Rifabutin önerilmektedir (71). Tedavide kullanılan PPI'ların etkinlik yönünden birbirlerine üstünlüğü yoktur. 14 günlük tedavinin, bir haftalık tedaviye göre daha yüksek oranda kür sağladığı belirtilmektedir (74).

Hp' ye yönelik tedaviden 4-6 hafta sonra yapılan tetkiklerde *Hp* varlığı gösterilemez ise buna eradikasyon denir. *Hp* eradikasyonundan sonra rekürrens genellikle ilk yılda olmaktadır (<%5). İlk yıldaki rekürrensler mutlak eradikasyon sağlanamamış, tedavi ile baskılanıp kokoid forma geçmiş bakterilerin tekrar çoğalması ile meydana gelmektedir. Daha sonra görülen rekürrensler ise yeni bir *Hp* suşu ile reenfeksiyona bağlıdır (75).

2.2.6. Diğer Hastalıklar ile İlişkisi

Hp'nin gastrointestinal sistem dışında, kardiyovasküler sistem, hepatobiliyer sistem, cilt, böbrek ve diğer idiyopatik hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. *Hp*'nin bu özelliği son yıllarda ilgi çekmiş ve yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem dışındaki bazı hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmıştır. Özellikle

son dönemlerde *Hp*'nin Henoch-Schönlein Purpurası ve Behçet Hastalığı gibi bazı hastalıklarda daha fazla görüldüğü belirtilmiş ve *Hp* eradikasyon tedavisi ile klinik bulguların gerilediği ifade edilmiştir (76). *Hp* infeksiyonunun çocuklarda akut immün trombositopenik purpuraya (ITP) yol açtığı ve sadece *Hp* tedavisi ile trombositopeninin düzeldiği bildirilmektedir (77). Kronik ürtikeri olan hastalarda *Hp* eradikasyonu sonrası klinik bulguların gerilediği birçok çalışmada bildirilmiştir (78). Literatürde mide mukozasının kronik inflamasyonuna neden olan *Hp* ilişkili gastrik amiloidoz vakası bildirilmiştir. (79). Yine aynı şekilde *Hp* ilişkili primer gastrik lenfoma ve amiloidoz birlikteliğinin gösterildiği vaka bildirilmiştir (80). AAA ve *Hp* aralarındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir. Fakat *Hp* pozitif hastalarda AAA atak sıklığının ve gün sayısının daha fazla olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

Çalışmamız gözlemsel, prospektif, vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D polikliniğine 2016-2017 yılları arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış 95 hasta alındı. Kontrol grubu olarak, bu gruba benzer yaş dağılımı gösteren ek hastalığı olmayan sadece dispeptik şikâyetler nedeniyle *Hp* eradikasyonu verilmesi planlanan ve araştırmayı kabul eden 37 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Son bir ay içerisinde CRP yükselmesine sebep olacak enfeksiyon, travma, cerrahi, yaralanma öyküsü olan ve son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı olan, proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokeri ve/veya bizmut içeren antiasit kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan yapılacak olan tetkikler ve verilecek olan tedavi için aydınlatılmış onam formu alındı. AAA hastaları ve kontrol grubu prospektif olarak incelendi. Bu çalışma sırasında AAA hastalarından atak dışı dönemlerinde rutin olarak istenen tam kan sayımı, albümin, fibrinojen, ferritin, ESH, haptoglobulin, kreatinin ve ayrıca çalışmamız için CRP, s-CRP, üre nefes testi, gaitada *Hp* antijeni tetkikleri çalıştırıldı. Üre nefes testi ve/veya gaitada *Hp* antijeni pozitif tespit edilen AAA hastalarından tedaviyi kabul edenlere onamları alınarak *Hp* eradikasyon tedavisi verildi. Daha önce bilinen sistemik hastalığı olmayan, dispeptik şikâyetler ile polikliniğe başvuran, *Hp* pozitifliği hızlı üreaz testi ve/veya üre nefes testi ile gösterilen gönüllü hasta kontrol grubundan tedavi öncesi s-CRP bakıldı. Hasta kayıtlarından AAA tanılı hastaların hastanemizde çalışılan gen mutasyonu öğrenildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi'nde hastalardan alınan örneklerden elde edilen DNA materyaline MEFV genine spesifik primerler kullanılarak multipleks PCR analizi yapıp elde edilen PCR ürünü Pyro sekans cihazında 22 mutasyon için (Ekzon 2 üzerinde; E148Q, Ekzon 3 üzerinde; P369S, Ekzon 5 üzerinde; H478Y, F479L, Ekzon 10 üzerinde; S675N, G678E, M680L, M680I G>A, M680I G>C, T681I, I692del, M694V, M694L, M694I, K695R, K695M, R717S, I720M, V722M, V726A, A744S, R761H) değerlendirilmiştir. Aynı zamanda anket formu ile hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), birinci derece akrabalarında (anne, baba, çocuk,

kardeş) ve ikinci derece akrabalarında (torun, dede, nine, anne ve babanın kardeşleri, yeğen) AAA hastalığı öyküsü olup olmadığı, tanı yaşı, atak sıklığı, atak sırasında ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı, cilt lezyonu semptomu olup olmadığı, medikal tedavisi, tedaviye uyumu, sigara içip içmediği öğrenildi.

Bu çalışmada tam kan sayımı; Sysmex XN 7000 (Sysmex, Kobe, Japan) cihazında Empedans flow cell yöntemi ile, ESH; Alifax (Alifax SPA, Padova, Italy) cihazında fotometrik yöntem ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Albümin; Bromcresol green BCG yöntemi ile, kreatinin; Jaffe reaksiyonu yöntemi ile, ferritin; kemilüminesans yöntem ile, haptoglobulin immünotrip yöntemi ile Beckman Coulter AU 5800 (Bayer Healthcare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, New York) cihazında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüm yapıldı. S-CRP; immunoassay methot ile Beckman Coulter kiti kullanılarak Beckman Coulter AU 5800 (Bayer Healthcare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, New York) cihazında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüm yapıldı. Fibrinojen kloting yöntem ile STA Compact Albio (Diagnostica Stago, Albio, France) cihazında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında ölçüm yapıldı. CRP nefelometrik methot kullanılarak Siemens BN (BN II System, Germany) cihazında, Siemens BN Cardio Phase CRP kiti kullanılarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ölçüm yapıldı. Gaitada *Hp* antijeni için True Line *Hp* antijen One Step Rapid Test kiti kullanıldı. C14 üre nefes testi için hastalar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. En az sekiz saatlik açlık sonrası 37kBq(1µCi) C14 üre/sitrik asit içeren kapsül 50 ml'lik su ile içirilerek yapıldı. Hasta kapsülü içtikten 10 dakika sonra, Heliprobe kartuşlarına pH indikatörü turuncudan sarıya dönüşene kadar üfletildi. Kartuşlardaki C14 aktivitesi Heliprobe analizörle 250 saniye ölçüldü. Pozitif ve negatif sonuçlar Hegedus ve arkadaşlarının önerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi ve <25 cpm (sayım/dakika): negatif, 25-50 cpm: şüpheli, >50 cpm: pozitif olarak kaydedildi(81). Hızlı üreaz testi için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde hastalara farengeal lokal anestezi ile sedasyonlu anestezi (propofol i.v) altında tecrübeli gastroenterologlar tarafından ve

Fujinon (4400 system) ve Olympus (Evis Exera III CLV-190) video endoskoplar kullanılarak gastroskopi yapıldı. Antrum ve korpustan biyopsi alındı. Alınan örnekler Or-Bak Rapid Urease Test kiti kullanılarak değerlendirildi. Mide biyopsi örnekleri kite yerleştirilerek yaklaşık 2. saatte ve 24. saatte değerlendirildi. Kit üzerindeki sarı rengin değişmeden sabit kalması *Hp* negatifliği olarak kabul edilirken, sarı rengin pembe-mor renge dönüşmesi *Hp* pozitifliği olarak kabul edildi.

Hp pozitif saptanan AAA hastalarına ve dispeptik şikâyetler nedeniyle *Hp* eradikasyonu planlanan kontrol grubuna *Hp* eradikasyon tedavisi olarak Tetrasiklin 500 mg kapsül 3*1 p.o, Metronidazol 500 mg tablet 3*1 p.o, Bizmut Subsalsilat 262 mg tablet 2*2 p.o ve Pantoprazol 40 mg tablet 2*1 p.o şeklindeki dördümlü tedavi 14 gün verildi. Pantoprazol tedavisi iki aya tamamlandı. Tedavi sonrası eradikasyonu değerlendirmek için 6-8 hafta sonra üre nefes testi ve/veya gaitada *Hp* antijeni çalışıldı. Eradikasyon sağlanmış olan AAA hastalarından (atak dışı dönemde) s-CRP, CRP, albümin, haptoglobulin ve fibrinojen; kontrol grubundan ise s-CRP çalışıldı, sonuçlar değerlendirildi ve her iki grup karşılaştırıldı.

3.2. İstatiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tüm değişkenler için tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Kategorik veriler frekans ve yüzde oranı; oransal ölçekli veriler ise ortalama±standart sapma (veya ortalama±St. Hata) kullanılarak tablolar yardımıyla sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile test edildi. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) hariç diğer tüm değişkenlerin normal dağılmadığı anlaşıldı. Bu nedenle grup karşılaştırmalarında iki bağımsız grup durumunda Mann-Whitney U, çoklu grup durumunda Kruskal-Wallis yöntemleri tercih edildi. İki bağımlı ölçüm karşılaştırması için Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Bulunan sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Süre kısıtı içerisinde kriterlere uyan hastaların tamamı çalışmaya dâhil edildiğinden, çalışma sonrası internet ortamında bulunan post-hoc güç analizi hesaplayıcıları kullanılarak post-hoc güç analizi yapıldı (82). Post-hoc güç analizi

hesaplayıcıları kullanılarak yapılan ölçümlerde AAA hastaları ve kontrol grubu için ölçülen s-CRP ve CRP değerleri ile yapılan analizde %93 güç, AAA hastaları içerisinde *Hp* pozitif ve negatif durumlar için yapılan analizde ise %88 oranında güç hesaplandı. Çalışmanın tamamında $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 95 AAA tanısı olan hasta ve 37 kontrol hastası dâhil edildi. Çalışmaya katılan 95 AAA hastasının 72'si (%75,8) kadın, 23'ü (%24,2) erkek cinsiyette idi. Yaş ortalamaları kadınların $32,15 \pm 12,48$ yıl; erkeklerin $34,43 \pm 14,07$ yıl ve tüm hastaların yaş ortalaması ise $32,71 \pm 12,84$ (18-71) yıl idi. Kontrol grubunun 20'si (%55,6) kadın, 16'sı (%44,4) erkek olup yaş ortalamaları kadınların $34,75 \pm 14,69$ yıl; erkeklerin $39,37 \pm 12,19$ yıl ve tüm hastaların yaş ortalaması ise $36,81 \pm 13,65$ yıl bulundu. Her iki grup arasında yaş yönüyle anlamlı fark saptanmazken ($p=0,126$), cinsiyet oranları açısından hasta ve kontrol grupları farklı bulundu ($p=0,024$) (Tablo 4.1).

AAA hastalarının, ortalama tanı alma yaşı $24,95 \pm 12,21$ yıl (medyan 25; min-maks 3-58 yıl) idi. Kadınların ortalama tanı alma yaşı $25,13 \pm 12,14$, erkeklerin ortalama tanı alma yaşı $24,05 \pm 12,26$ idi. AAA hastalarının vücut kitle indeksine (VKİ) bakıldı. Erkeklerin VKİ ortalaması $23,83 \pm 4,11 \text{ kg/m}^2$; kadınlara ait VKİ ortalaması ise $23,68 \pm 5,76 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Hastaların geneline ait VKİ değeri ise $23,72 \pm 5,37 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. *Hp* pozitif olan AAA hastalarının VKİ değeri $23,61 \pm 5,70 \text{ kg/m}^2$, *Hp* negatif olan hastaların VKİ değeri $24,0 \pm 4,94 \text{ kg/m}^2$ bulundu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,722$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların Demografik Özellikleri, AAA Hastalarının Tanı Yaşı, Hp+ ve Hp- AAA Hastalarının Vücut Kitle İndeksi Değerleri

				AAA hastaları (n=95)	Kontrol grubu (n=37)	
				<i>p</i>		
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	<i>n (%)</i>		23 (24,2)	16 (44,4)	0,024*
	<i>Kadın</i>	<i>n (%)</i>		72 (75,8)	20 (55,6)	
Ortalama±SS						
Yaş	<i>Erkek</i>	<i>yıl</i>		34,43 ± 14,07	39,37 ± 12,19	0,126
	<i>Kadın</i>	<i>yıl</i>		32,15 ± 12,48	34,75 ± 14,69	
Tanı yaşı	<i>Erkek</i>	<i>n=23</i>	<i>yıl</i>	24,05 ± 12,26		0,711
	<i>Kadın</i>	<i>n=72</i>	<i>yıl</i>	25,13 ± 12,14		
VKİ	<i>Hp+</i>	<i>n=47</i>	<i>kg/m²</i>	23,61 ± 5,70		0,722
	<i>Hp-</i>	<i>n=48</i>	<i>kg/m²</i>	24,00 ± 4,94		

Çalışmamızda 95 AAA hastasının 62 tanesinin mutasyon analizine dosyasından ulaşamadı. 33 hastanın mutasyon analizine dosyasından ulaşılmış olup, iki hastada (%6) hastanemizde araştırılan mutasyonlar saptanmadı. Diğer 31 hastanın 21'inde tek mutasyon saptanırken, 10'unda birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Ulaşılan gen mutasyonlarının dağılımı Tablo 4.2' de gösterildi. Buna göre sadece M694V heterozigot alelleri taşıyanlar yedi kişi (%21,2), M694V homozigot aleli taşıyan ise bir (%3) kişi olarak tespit edildi. Bunun yanı sıra üç hastada (% 9) E148Q heterozigot, üç hastada (%9) M680I homozigot, üç hastada (%9) M694V+V726A birleşik heterozigot, iki hastada (%6) M694V+E148Q birleşik heterozigot mutasyon tespit edildi.

Tablo 4.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Tespit Edilen Gen Mutasyonları

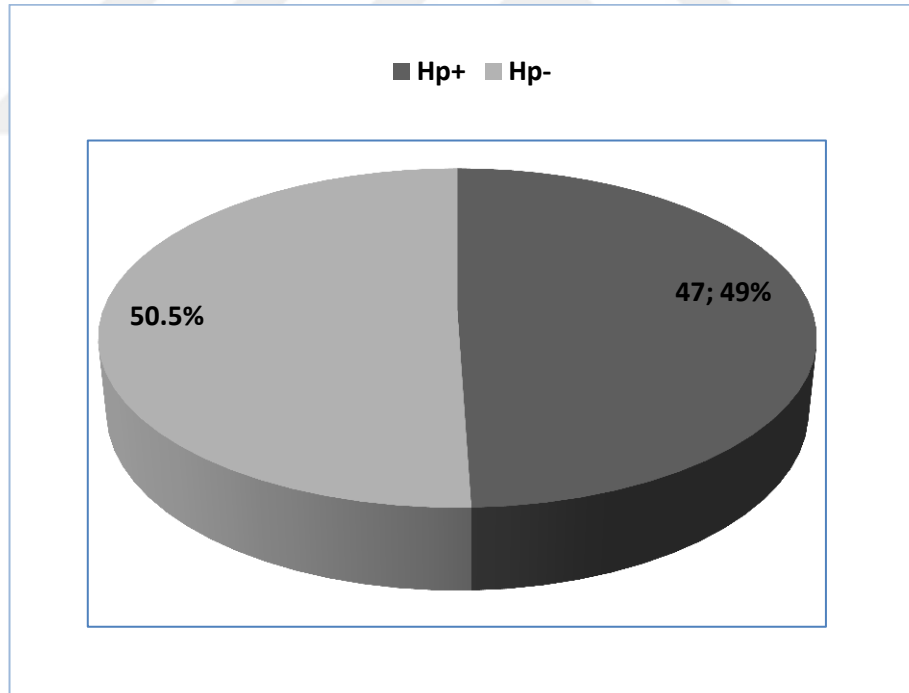
AAA Gen Mutasyonu	n	%
NEGATİF	2	6
A744S HETEROZİGOT	1	3
E148Q HOMOZİGOT	1	3
E148QHETEROZİGOT	3	9
M680I HETEROZİGOT	1	3
M680I HETEROZİGOT+ V726A HETEROZİGOT	2	6
M680I HOMOZİGOT	3	9
M694V HETEROZİGOT	7	21
M694V HETEROZİGOT+ E148Q HETEROZİGOT	1	3
M694V HETEROZİGOT+ R761H HETEROZİGOT	1	3
M694V HETEROZİGOT+ E148Q HETEROZİGOT	2	6
M694V HETEROZİGOT+ P369S HETEROZİGOT	1	3
M694V HETEROZİGOT+ V726A HETEROZİGOT	3	9
M694V HOMOZİGOT	1	3
P369S HETEROZİGOT	1	3
V726A HETEROZİGOT	2	6
V726A HOMOZİGOT	1	3

Buna göre, M694V mutasyonu aleli taşıyan (%48) hastaların çalışmamızdaki en sık AAA gen mutasyonu olduğu tespit edildi.

Toplamda 92 AAA hastasının aile öyküsü sorgulandı ve 65 hastanın (%70,7) birinci derece ve/veya ikinci derece akrabalarından en az bir kişide AAA hastalığı olduğu görüldü. Çalışma sırasında 86 (%91,5) AAA hastası kolşisin kullandıklarını belirttiler (Tablo 4.3). Kullanılan kolşisin dozu, en sıklıkla (45[%52,3] hasta) 1,5 mg/gün olmakla beraber 0,5-2,0 mg/gün dozlarda kullanıldığı görüldü. Kolşisin tedavisine büyük oranda hasta yanıt aldığını ve atak sıklıklarının ve şiddetinin azaldığını belirtti (%89,5; n=85). Otuz iki (%33,7) hasta aldıkları tedavi ile hiç atak geçirmediğini belirtti. Altmış üç (%66,3) hasta kolşisin kullanımına rağmen atak

geçirdiklerini belirtti. Hastaların atak sıklığı ise ayda bir veya daha fazla ile yılda bir-iki arasında değişmekteydi. Atak sıklığı gruplandırıldığında %4,2 (n=4) oranında ayda birden az; %36,8 (n=35) oranında ayda bir-iki, ve %25,3 (n=24) oranında ise ayda iki defadan daha fazla atak değerleri ile karşılaşıldı. Hastaların sigara içme durumları sorgulandığında 24 hastanın (%25,3) sigara içtiği, 71'inin (%74,7) sigara kullanmadığı anlaşıldı (Tablo 4.3). AAA ve amiloidoz birlikteliğinin saptandığı yedi hastanın biri renal yetmezlik nedeniyle diyaliz tedavisi almaktaydı. Diğer altı hasta henüz diyaliz tedavisine başlamamıştı.

Çalışmadaki 95 AAA hastasının %49,5'inde (47 hasta) *Hp* pozitifliği saptanırken %50,5'inde (48 hasta) *Hp* negatif idi (Şekil 4.1). *Hp* pozitifliği 43 hastada üre nefes testi (%91,5) ile dört hastada (%8,5) gaitada *Hp* antijeni ile gösterildi. Kontrol grubunda ise 37 hastadan 17 (%45,9) hastanın *Hp* pozitifliği üre-nefes testi ile 20 (%54,1) hastanın *Hp* pozitifliği hızlı üreaz testi ile tespit edildi.



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan AAA hastalarının Hp Sonuçları.

Hp pozitif saptanan AAA hastaların yaş ortalamaları $31,72 \pm 10,29$ yıl iken *Hp* negatif saptanan AAA hastaların yaş ortalaması $33,67 \pm 14,97$ yıl idi. *Hp* pozitif olan 47 hastanın 13'ü erkek (%27,7), 34'ü kadın (%72,3) ve *Hp* negatif olan 48

hastanın 10'u erkek (%20,8), 38'i kadın (%79,2) idi. *Hp* pozitifliği cinsiyet açısından farklı değildi ($p=0,440$).

Çalışmaya alınan 95 AAA hastanın 80'inde (%84,2) atakları sırasında ateş semptomu vardı, 15'inde (%15,8) atakları sırasında ateş semptomu yoktu. Çalışmamızda *Hp* pozitif ve negatif olan olgular atakları sırasında ateş semptomu açısından değerlendirildiğinde *Hp* pozitif olanların 38'inde (%80,9), *Hp* negatif olanların 42'sinde (%87,5) atakları sırasında ateş semptomu vardı. *Hp* pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,623$).

Çalışmamızdaki 95 hastanın 82'sinde (%86,3) atakları sırasında karın ağrısı semptomu varken 13'ünde (%13,7) atakları sırasında karın ağrısı semptomu yoktu. *Hp* pozitif saptananlardan 39'unda (%83) atakları sırasında karın ağrısı semptomu vardı, *Hp* negatif hastalardan 43'ünde (%89,6) atakları sırasında karın ağrısı semptomu vardı. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($p=0,843$).

Çalışmamıza dahil edilen 95 hastanın 44'ünde (%46,3) atakları sırasında göğüs ağrısı semptomu vardı, 51'inde (%53,7) atakları sırasında göğüs ağrısının olmadığı tespit edildi. Ataklar sırasında *Hp* pozitif 47 olgunun 16'sinde (%34) göğüs ağrısı semptomu vardı, *Hp* negatif hastaların 28'inde (%58,3) göğüs ağrısı şikayeti vardı. *Hp* negatif grubun göğüs ağrısı semptomu oranı daha fazla idi. İstatistiksel anlamda farklılık tespit edildi ($p=0,018$).

Çalışmadaki hastaların 12'sinde (%12,6) atakları sırasında EBE semptomu vardı. *Hp* pozitif 47 olgudan dördünde (%8), *Hp* negatif hastaların sekizinde (%16,7) atakları sırasında EBE semptomu vardı. İstatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p=0,706$).

Hastaların 75'inde (%78,9) atakları sırasında artrit ve artralji mevcuttu. Ataklar sırasında artrit ve artralji semptomu *Hp* pozitif 47 olgudan 38'inde (%80,9), *Hp* negatif hastalardan 37'sinde (%77,1) vardı. İstatistiksel anlamda farklılık tespit edilmedi ($p=0,654$).

Hp pozitif 47 olgudan 13'ünde (%27,7) sigara kullanımı varken, *Hp* negatif hastalardan 11'inde (%22,9) sigara kullanımı bildirilmiştir. Oransal farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,491$).

Hp pozitif 20 hasta (%42,6), *Hp* negatif 12 (%25) hasta aldıkları tedavi ile son bir yılda hiç atak geçirmemişlerdi. *Hp* pozitif iki hastanın (%4,3), *Hp* negatif iki hastanın (%4,2) atak sıklığı ayda bir defadan daha az idi. *Hp* pozitif 16 hastanın (%34), *Hp* negatif 19 hastanın (%39,6) atak sıklığı ayda 1-2 defa arasında değişmekte idi. *Hp* pozitif 9 hastanın (%19,1), *Hp* negatif 15 hastanın (%31,2) atak sıklığı ayda iki defadan daha fazla idi. *Hp* pozitif ve *Hp* negatif hastalarda atak sıklığı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,197$). *Hp* pozitif üç hastanın (%6,4), *Hp* negatif iki hastanın (%4,2) atak süresi 12 saat altında idi. *Hp* pozitif 22 hastanın (%46,8), *Hp* negatif 33 hastanın atak süresi 12-96 saat arasında idi. *Hp* pozitif iki hastanın (%4,3), *Hp* negatif bir hastanın atak süresi 96 saat üzerinde idi. *Hp* pozitif ve negatif hastalarda atak süresi arasında oransal farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,146$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hp+ ve Hp- AAA Hastalarına Ait Klinik Bulgular, Sigara Kullanımı, Ailede AAA Öyküsü, Tedavi Alıp Almadığı, Tedaviye Yanıtı

AAA hastaları		Hp+	Hp-	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	p
Karın ağrısı	Yok	8 (17)	5 (10,4)	13 (13,7)	0,352
	Var	39 (83)	43 (89,6)	82 (86,3)	
Ateş	Yok	9 (19,1)	6 (12,5)	15 (15,8)	0,377
	Var	38 (80,9)	42 (87,5)	80 (84,2)	
Cilt Döküntüsü	Yok	43 (91,5)	40 (83,3)	83 (87,4)	0,234
	Var	4 (8,5)	8 (16,7)	12 (12,6)	
Eklem ağrısı	Yok	9 (19,1)	11 (22,9)	20 (21,1)	0,654
	Var	38 (80,9)	37 (77,1)	75 (78,9)	
Göğüs ağrısı	Yok	31 (66)	20 (41,7)	51 (53,7)	0,018*
	Var	16 (34)	28 (58,3)	44 (46,3)	
Sigara kullanımı	Yok	34 (72,3)	37 (77,1)	71 (74,7)	0,597
	Var	13 (27,7)	11 (22,9)	24 (25,3)	
Atak süresi	<12 saat	3 (6,4)	2 (4,2)	5 (5,3)	0,080
	12-96 saat	22 (46,8)	33 (68,8)	55 (57,9)	
	>96 saat	2 (4,3)	1 (2,1)	3 (3,2)	
Atak sıklığı	Yok	20 (42,6)	12 (25)	32 (33,7)	0,055
	< ayda 1	2 (4,3)	2 (4,2)	4 (4,2)	
	Ayda 1-2	16 (34)	19 (39,6)	35 (36,8)	
	> ayda 2	9 (19,1)	15 (31,2)	24 (25,3)	
Tedaviye yanıt	Evet	1 (2,1)	1 (2,1)	2 (2,1)	0,508
	Hayır	41 (87,2)	44 (91,7)	85 (89,5)	
Tedavi	Almadı	4 (8,5)	4 (8,3)	8 (8,5)	0,975
	Aldı	43 (91,5)	44 (91,7)	86 (91,5)	
Ailede AAA öyküsü	Yok	13 (28,3)	15 (31,9)	27 (29,3)	0,702
	Var	33 (71,7)	32 (68,1)	65 (70,7)	

Hp pozitif ve negatiflik durumuna göre, atak dışı dönemde AAA hastalarında biyokimyasal ölçümler karşılaştırıldı. Değişkenlere ait ortanca, minimum ve maksimum değerler tablo içerisinde ayrıntılı olarak sunuldu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tedavi Öncesi *Hp*+ AAA Hastalarının ve *Hp*- AAA Hastalarının Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması

<i>AAA hastaları</i>	<i>Hp+ (n=47)</i>	<i>Hp- (n=48)</i>	
	Ortalama±St. Hata (Medyan, min, maks)		p
Albümin g/dL	4,36 ± 0,10 (4,4; 3,3; 5,4)	4,34 ± 0,10 (4,5; 1,8; 5,1)	0,796
S-CRP mg/L	3,52 ± 0,66 (1,9; 0,25; 22,3)	2,14 ± 0,47 (1,3; 0,12; 13,2)	0,103
CRP mg/L	4,89 ± 0,55 (3,4; 3,1; 19,4)	4,22 ± 2,53 (3,4; 3,1; 13)	0,612
Ferritin ng/mL	41,62 ± 5,62 (28; 2,5; 152)	52,05 ± 14,51 (21; 3,2; 434)	0,677
Haptaglobulin g/L	1,23 ± 0,08 (1,13; 0,48; 2,7)	1,17 ± 0,10 (1,1; 0,03; 2,9)	0,647
Fibrinojen mg/dl	288,26 ± 10,43 (278; 184; 551)	290,80 ± 11,65 (277; 164; 543)	0,830
BK mm³	7863 ± 555,4 (7140; 4390; 14700)	6772 ± 198,4 (6590; 4200; 9500)	0,070
OTH f/L	10,43 ± 0,13 (10,4; 8,6; 13)	10,41 ± 0,16 (10; 8,5; 13,7)	0,662
HGB g/dL	14,28 ± 0,31 (14,4; 9,1; 18,8)	13,49 ± 0,36 (14; 6,9; 18,7)	0,171
ESH mm/saat	7,71 ± 1,60 (3; 2; 44)	9,73 ± 1,87 (3; 2; 46)	0,592
Kreatinin mg/dL	0,71 ± 0,04 (0,7; 0,4; 2,4)	1,01 ± 0,16 (0,7; 0,4; 5,7)	0,382

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun Beyaz Küre (BK) değeri ortalaması 7863 ± 2436 mm³, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun BK değeri ortalaması 6772 ± 1255 mm³ olarak bulundu. BK değerinin gruplar arası farkı anlamlı değildi (p=0,070).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun hemoglobin ortalaması $14,28 \pm 2,15$ g/dl, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun hemoglobin ortalaması $13,49 \pm 2,47$ g/dl olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında yapılan incelemede hemoglobin açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,171$).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun kreatinin ortalaması $0,714 \pm 0,297$ mg/dl, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun kreatinin ortalaması $1,012 \pm 1,109$ mg/dl bulundu. Bu iki grup arasında yapılan incelemede kreatinin açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,382$).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun ortalama trombosit hacmi (OTH) ortalaması $10,43 \pm 0,95$ fL, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun OTH ortalaması $10,41 \pm 1,09$ fL bulundu. Bu iki grup arasında yapılan incelemede OTH açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,662$).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortalaması $7,71 \pm 10,88$ mm/saat, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun ESH ortalaması $9,73 \pm 10,01$ mm/saat idi. Bu iki grup arası incelemede farklılık tespit edilmedi ($p=0,592$).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun tedavi öncesi CRP ortalaması $4,89 \pm 3,79$ mg/L, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun CRP değeri ortalaması $4,22 \pm 2,53$ mg/L bulundu. *Hp* negatif ve *Hp* pozitif grupları arasında CRP üzerine yapılan incelemede anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,612$) (Şekil 4.2) .

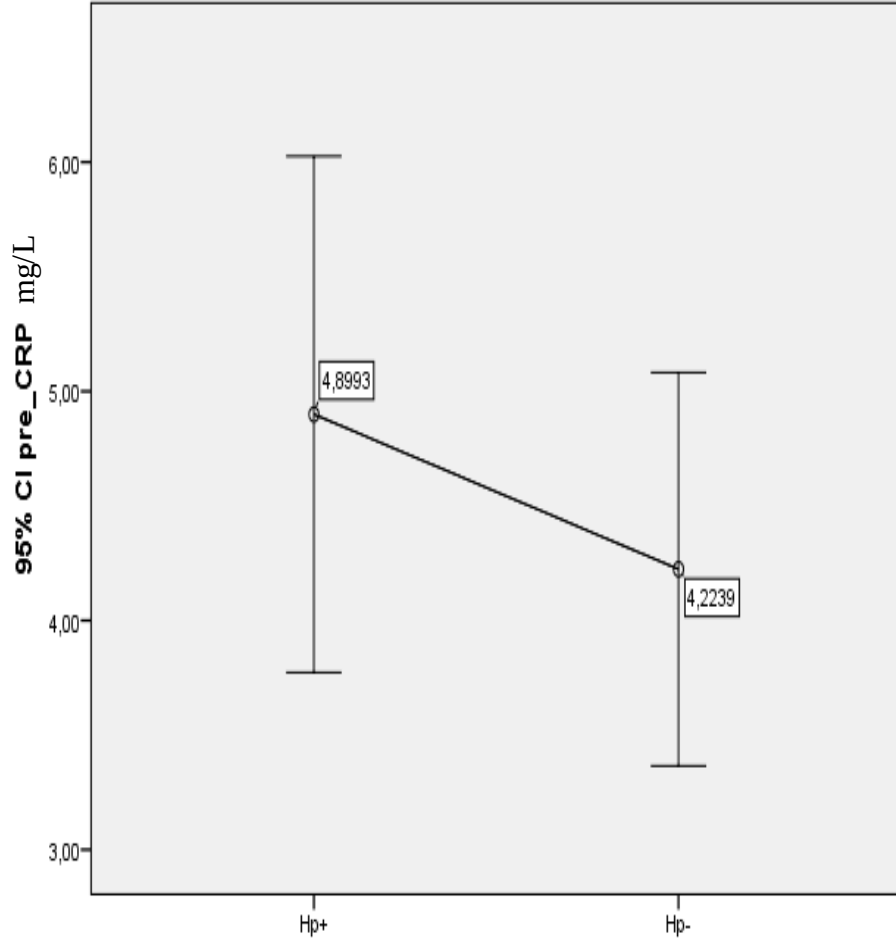
Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun tedavi öncesi s-CRP ortalaması $3,52 \pm 4,52$ mg/L, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun s-CRP değeri ortalaması $2,14 \pm 2,85$ mg/L bulundu. S-CRP cut off değeri 1,0 mg/L olup her iki hasta grubunda da cut off değerininin üzerindeydi. *Hp* pozitif hastalarda daha yüksek, *Hp* negatif hastalarda daha düşük ortalama sahipti. Fakat *Hp* pozitif ve negatif gruplar arasında s-CRP üzerine yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,103$) (Şekil 4.3).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun fibrinojen ortalaması $288,26 \pm 70,76$ mg/dl, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun fibrinojen ortalaması $290,8 \pm 69,91$ mg/dl bulundu ve fark anlamlı değildi ($p=0,830$) (Şekil 4.4).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun haptoglobulin ortalaması $1,23 \pm 0,56$ g/L, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun haptoglobulin ortalaması $1,17 \pm 0,63$ g/L bulundu. Bu iki grup arasında yapılan incelemede anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,647$) (Şekil 4.5).

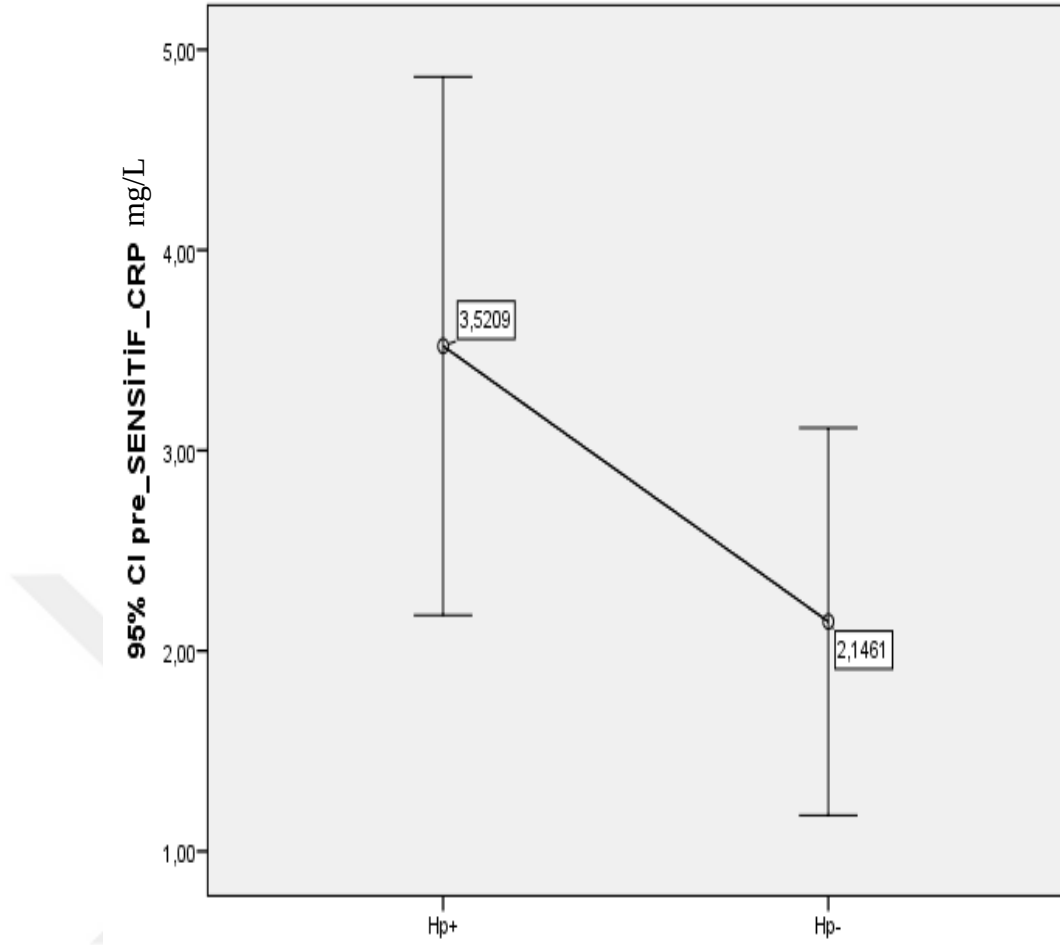
Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun ferritin ortalaması $41,62 \pm 38,11$ ng/ml, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun ferritin ortalaması $52,05 \pm 88,3$ ng/ml bulundu. Bu iki grup arasında yapılan incelemede anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,677$).

Hp pozitif ataksız dönem AAA hasta grubunun serum albumin ortalaması $4,36 \pm 0,73$ g/dl, *Hp* negatif ataksız dönem AAA hasta grubunun serum albumin ortalaması $4,34 \pm 0,69$ g/dl olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,796$) (Şekil 4.6).

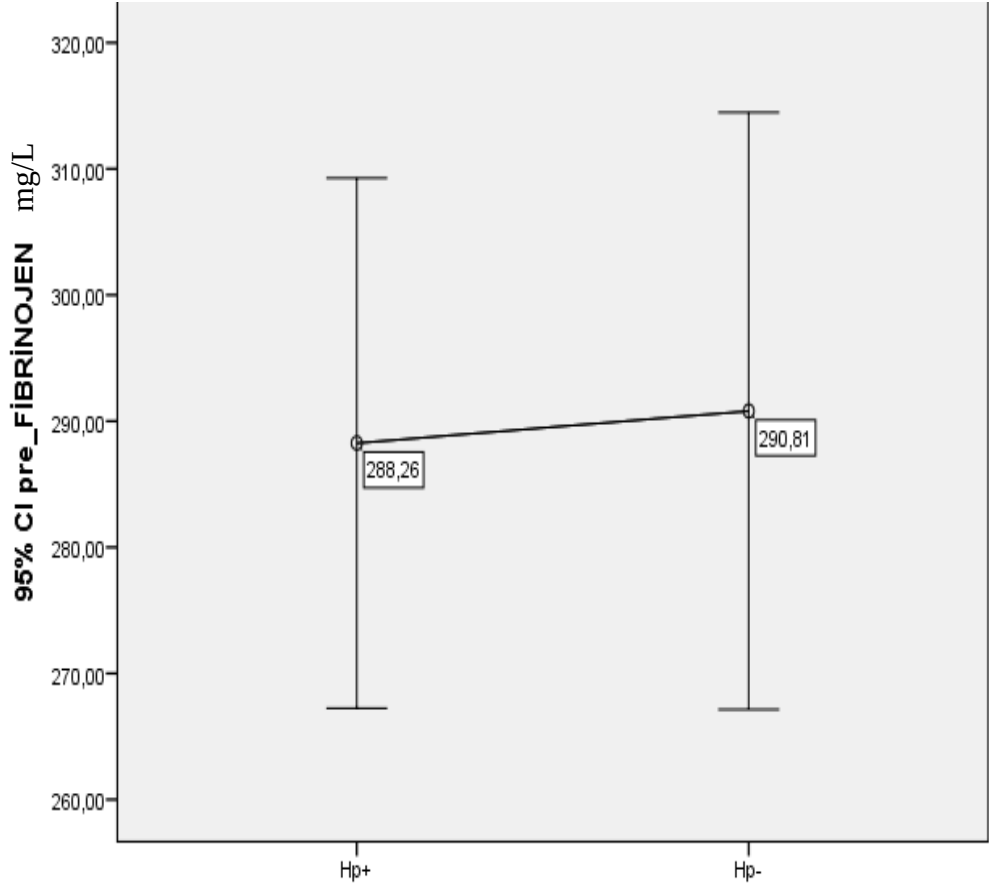


Şekil 4.2. *Hp* pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi CRP değerleri ortalaması ile *Hp* negatif AAA hastalarının CRP değerleri ortalamasının karşılaştırılması.

*95% CI pre_CRP: CRP değeri için % 95 güven aralığı, Hp+: *Helicobacter Pylori* pozitif tespit edilen AAA hastaları, Hp- :*Helicobacter Pylori* negatif tespit edilen AAA hastaları.

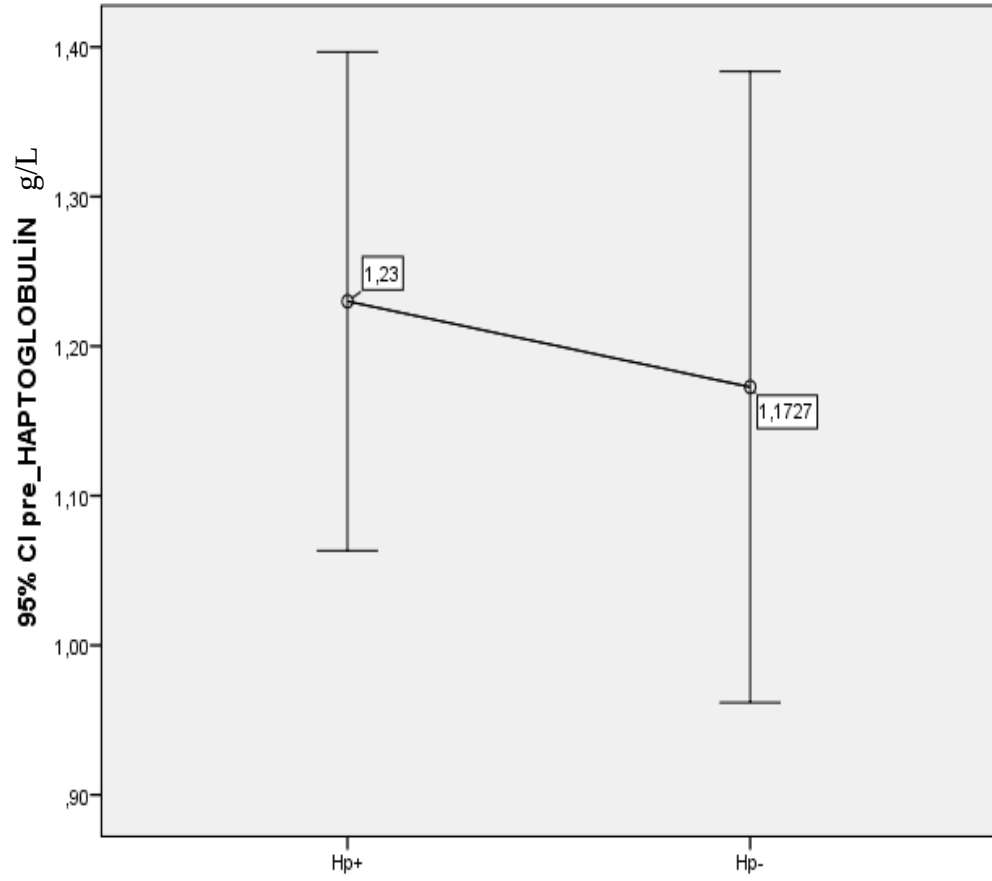


Şekil 4.3. *Hp* pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi s-CRP değerleri ortalaması ile *Hp* negatif AAA hastalarının s-CRP değerleri ortalamasının karşılaştırılması.
*95% CI pre_SENSITIF CRP: s-CRP değeri için % 95 güven aralığı, Hp+: *Helicobacter Pylori* pozitif tespit edilen AAA hastaları, Hp- :*Helicobacter Pylori* negatif tespit edilen AAA hastaları.



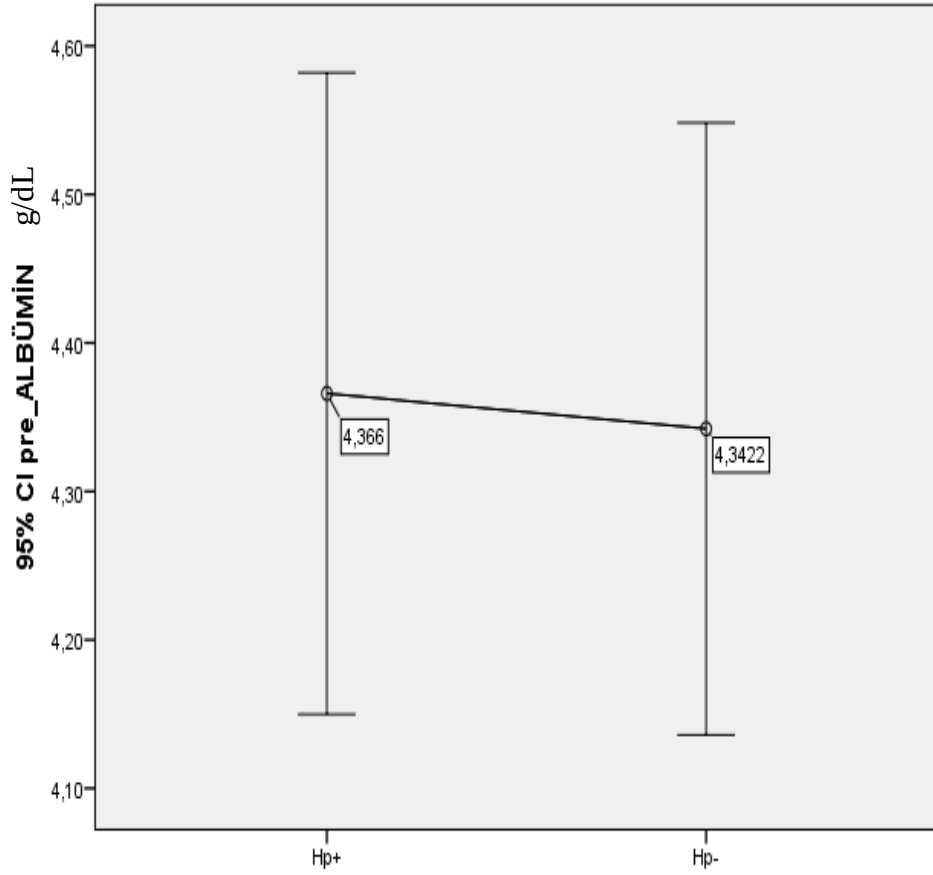
Şekil 4.4. *Hp* pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi fibrinojen değerleri ortalaması ile *Hp*- AAA hastalarının fibrinojen değerleri ortalamasının karşılaştırılması.

*95% CI pre_FİBRİNOJEN: Fibrinojen değeri için % 95 güven aralığı, Hp+: *Helicobacter Pylori* pozitif tespit edilen AAA hastaları, Hp- :*Helicobacter Pylori* negatif tespit edilen AAA hastaları.



Şekil 4.5. *Hp* pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi haptoglobulin değerleri ortalaması ile *Hp* negatif AAA hastalarının haptoglobulin değerleri ortalamasının karşılaştırılması.

*95% CI pre_HAPTOGLOBULİN: Haptoglobulin değeri için % 95 güven aralığı, Hp+: *Helicobacter Pylori* pozitif tespit edilen AAA hastaları, Hp- :*Helicobacter Pylori* negatif tespit edilen AAA hastaları.



Şekil. 4.6. Hp pozitif AAA hastalarının tedavi öncesi albümin değerleri ortalamasının ve Hp negatif AAA hastalarının albümin değerleri ortalamasının karşılaştırılması.

*95% CI pre _ALBÜMİN: Albümin değeri için % 95 güven aralığı, Hp+: Helicobacter Pylori pozitif tespit edilen AAA hastaları, Hp- :Helicobacter Pylori negatif tespit edilen AAA hastaları.

Hp pozitif tespit edilen 47 AAA hastasından 41'i tedaviyi kabul etti (%87,2). Buna karşın altı hasta (%12,8) tedaviyi reddetti. Tedavi başlanan 41 hastadan sekiz (%19,5) hasta tedaviyi tolere edemedikleri için tamamlayamadı. Tedaviyi 33 (%80,5) hasta tamamladı. Tedaviyi tamamlayan 33 hastada kontrol üre nefes testi ve/veya gaitada *Hp* antijeni ile eradikasyon durumu değerlendirildi. AAA hastalarında tedavi öncesi üre nefes testi ile tedavi sonrası üre nefes testi sonuçları karşılaştırıldı. Değişimdeki farklılık anlamlı bulundu (Kendall's tau=0,461; p=0,015). Tedavi öncesi 28 hastada *Hp* pozitif iken tedavi sonrası yalnızca 7 hastada pozitif, 21 hastada ise negatif bulundu. Dışkıda antijen testi sonuçları da tedavi öncesi ve sonrası farklı bulundu (Kendall's tau=0,522; p=0,001). Tedavi öncesi sekiz hastanın dışkıda antijen testi pozitif iken, tedavi sonrası hepsi negatif olarak tespit edildi. Sonuç olarak tedaviyi tamamlayan ve kontrole gelen 33 hastadan 7 hastanın eradike olmadığı (%21,2), 26 hastanın (%78,8) eradike olduğu görüldü. Kontrol grubunda

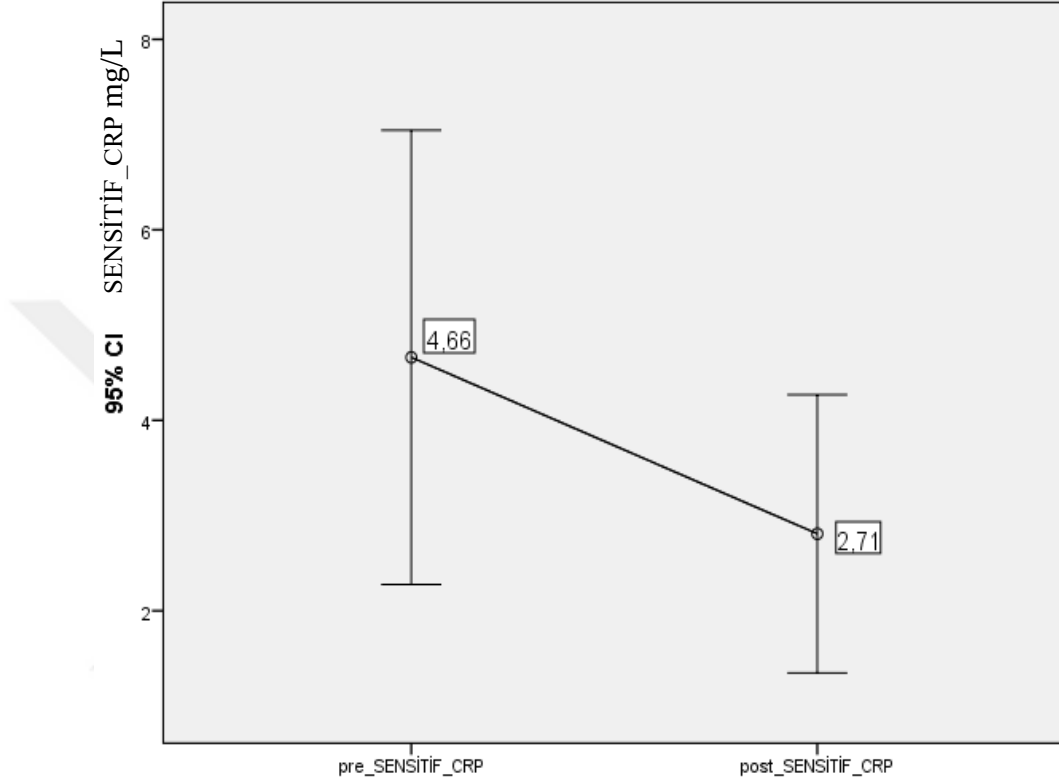
toplam 37 hastaya eradikasyon tedavisi verildi. Kontrol grubunda toplamda 32 hasta (%86,4) tedaviyi tamamladı. Ancak beş hasta (%13,6) tedaviyi yarım bıraktı. Tedaviyi tamamlayan 32 hastadan 20 hasta (%62,5) eradike oldu. 12 hasta (%37,5) ise eradike olmadı. Her iki grup arasında eradikasyon başarısı açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,026$). AAA hastalarında eradikasyon başarısı daha yüksek idi.

Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası s-CRP, CRP, fibrinojen, haptoglobulin, albümin değerleri ve eradikasyon sağlanan kontrol grubu hastalarında ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası s-CRP ölçümleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ölçüm değerleri Tablo 4.5’de verildi.

Tablo 4.5. Eradike Edilen AAA Hastalarında ve Kontrol Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Ölçümlerin Karşılaştırılması

AAA Hastası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Ortalama $\pm$ St.Hata			<i>p</i>
Albümin g/dL	4,42 $\pm$ 0,06	4,44 $\pm$ 0,06	0,378
S-CRP mg/L	4,66 $\pm$ 1,15	2,71 $\pm$ 0,68	0,391
CRP mg/L	5,71 $\pm$ 0,95	4,01 $\pm$ 0,51	0,010*
Haptoglobulin g/L	1,31 $\pm$ 0,107	1,24 $\pm$ 0,104	0,685
Fibrinojen mg/dL	301,95 $\pm$ 11,47	295,84 $\pm$ 12,65	0,299
Kontrol			
S-CRP mg/L	2,11 $\pm$ 0,29	2,15 $\pm$ 0,44	0,936

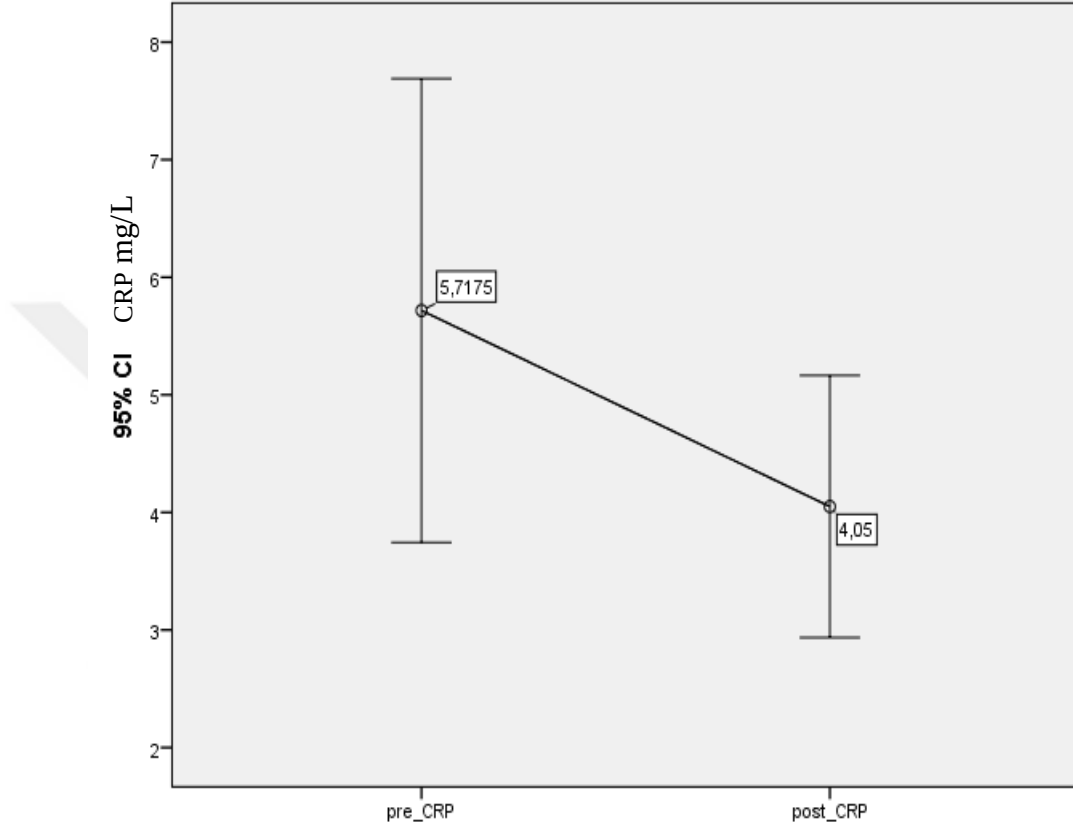
Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi s-CRP değeri $4,66 \pm 1,15$ mg/L iken tedavi sonrası $2,71 \pm 0,68$ mg/L olarak tespit edildi. Tedavi sonrası s-CRP’de laboratuvar olarak gerileme tespit edilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak düşüş anlamlı değildi ($p=0,391$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Hp pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen s-CRP değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen s-CRP değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.

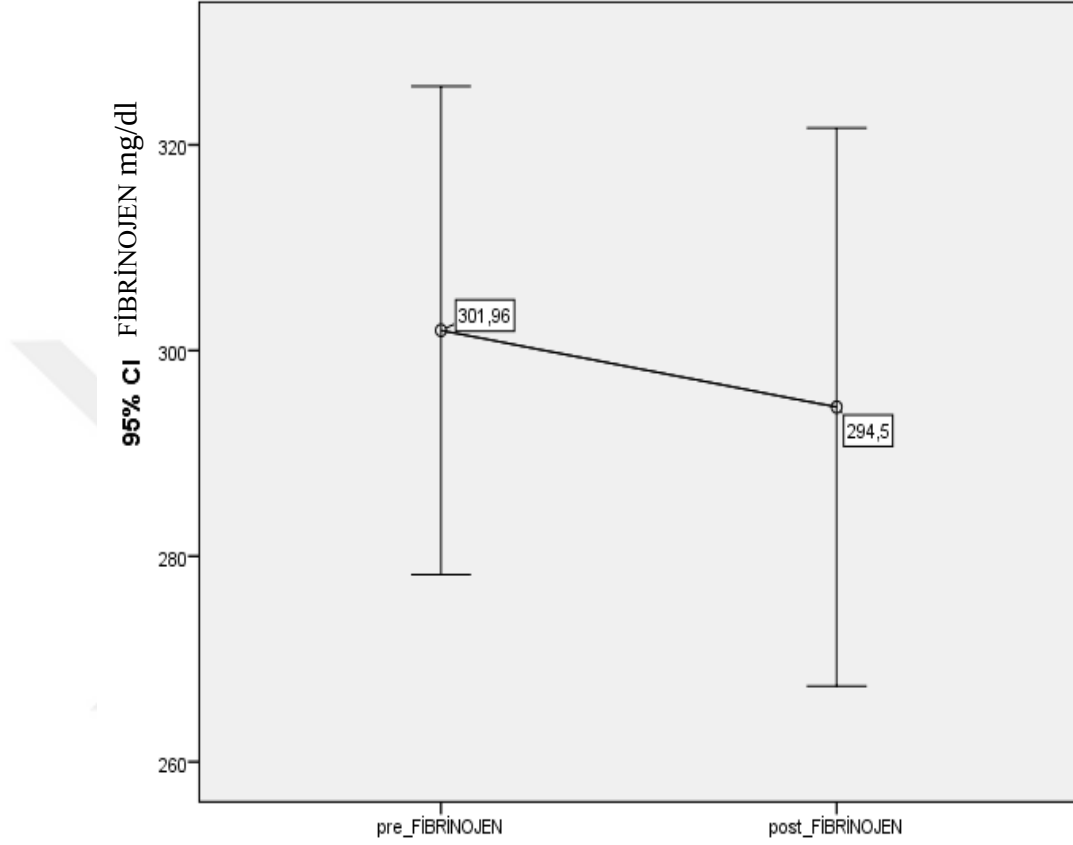
*95% CI: % 95 güven aralığı, pre-SENSİTİF_CRP: Hp pozitif AAA hastalarının eradikasyon öncesi ölçülen s-CRP değeri, post_SENSİTİF_CRP: Hp pozitif AAA hastalarının eradikasyon sonrası ölçülen s-CRP değeri.

Eradikasyon sağlanan AAA hastalarının tedavi öncesi CRP değeri $5,71 \pm 0,95$ mg/L iken tedavi sonrası $4,01 \pm 0,51$ mg/L olarak tespit edildi. Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası CRP değelerinde anlamlı düzeyde düşme görüldü ($p=0,010$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Hp pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen CRP değelerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen CRP değelerinin ortalamasının karşılaştırılması.
*95% CI: % 95 güven aralığı, pre_CRP: Hp pozitif AAA hastalarının eradikasyon öncesi ölçülen CRP değeri, post_CRP: Hp pozitif AAA hastalarının eradikasyon sonrası ölçülen s-CRP değeri.

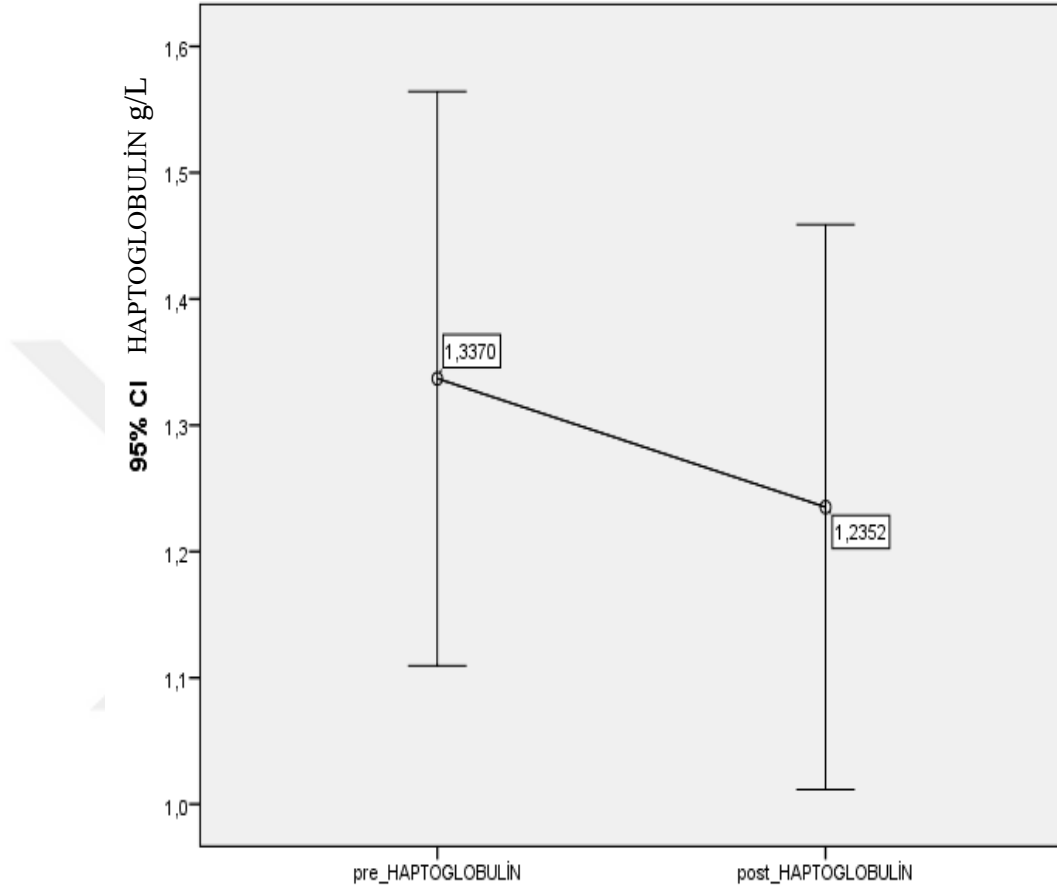
Tedavi öncesi fibrinojen değeri $301,95 \pm 11,47$ mg/dl iken tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra $295,84 \pm 12,65$ mg/dl olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası farklı bulunmadı ($p=0,299$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. *Hp* pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen fibrinojen değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen fibrinojen değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.

*95% CI: % 95 güven aralığı, pre_FİBRİNOJEN: *Hp* pozitif AAA hastalarının eradikasyon öncesi ölçülen fibrinojen değeri, post_FİBRİNOJEN: *Hp* pozitif AAA hastalarının eradikasyon sonrası ölçülen fibrinojen değeri.

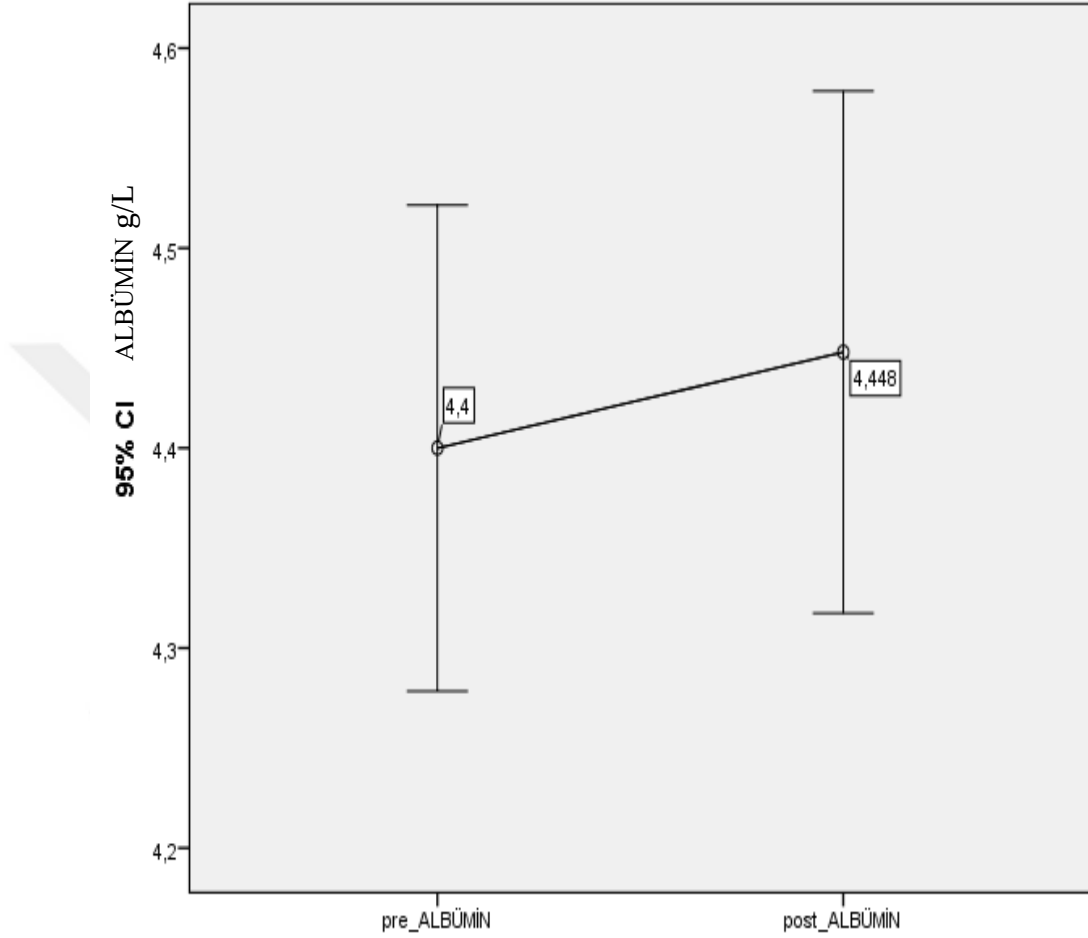
Tedavi öncesi haptoglobulin değeri $1,33 \pm 0,107$ g/L iken tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra $1,24 \pm 0,104$ g/L olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası farklı bulunmadı ($p=0,685$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. *Hp* pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen haptoglobulin değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen haptoglobulin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.

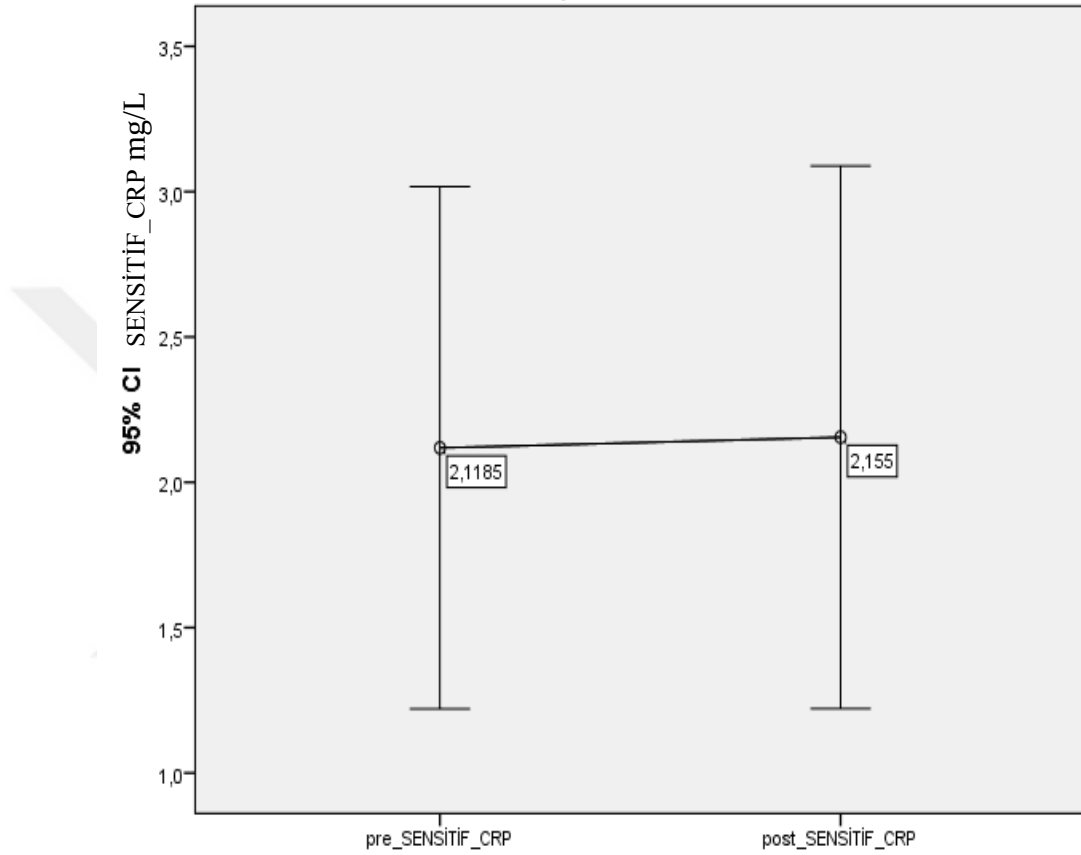
*95% CI : % 95 güven aralığı, pre_HAPTOGLOBULİN: *Hp* pozitif AAA hastalarının eradikasyon öncesi ölçülen haptoglobulin değeri, post_HAPTOGLOBULİN: *Hp* pozitif AAA hastalarının eradikasyon sonrası ölçülen haptoglobulin değeri.

Tedavi öncesi albümin değeri $4,42 \pm 0,06$ g/L iken, tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra $4,44 \pm 0,06$ g/L olarak tespit edildi. Aynı şekilde albümin değerlerindeki artış da anlamlı bulunmadı ($p=0,378$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. *Hp* pozitif AAA hastalarında tedavi öncesi ölçülen albümin değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen albümin değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması. *95% CI: % 95 güven aralığı, pre_ALBÜMİN: *Hp* pozitif AAA hastalarının eradikasyon öncesi ölçülen albümin değeri, post_ALBÜMİN: *Hp* pozitif AAA hastalarının eradikasyon sonrası ölçülen albümin değeri.

Kontrol grubu hastalarında *Hp* eradikasyonu öncesi s-CRP değeri $2,11 \pm 0,29$ mg/L iken, tedavi ile *Hp* eradikasyonu sağlandıktan sonra $2,15 \pm 0,44$ mg/L olarak tespit edildi. Kontrol grubu hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası s-CRP ölçümleri farklı bulunmadı ($p=0,936$) (Şekil 4.12)



Şekil 4.12. Kontrol grubu hastalarında tedavi öncesi ölçülen s-CRP değerlerinin ortalaması ile tedavi ile eradikasyon sağlandıktan sonra ölçülen s-CRP değerlerinin ortalamasının karşılaştırılması.

*95% CI: % 95 güven aralığı, pre-SENSİTİF_CRP: kontrol grubu hastalarının *Hp* eradikasyonu öncesi ölçülen s-CRP değeri, post-SENSİTİF_CRP: kontrol grubu hastalarının *Hp* eradikasyonu sonrası ölçülen s-CRP değeri.

5. TARTIŞMA

- 95 AAA hastasının %49,5'inde (47 hasta) *Hp* pozitifliği saptanırken %50,5'inde (48 hasta) *Hp* saptanmadı.
- *Hp* pozitifliği tespit edilen ve edilmeyen AAA hastalarının klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında ateş, karın ağrısı, EBE, artrit ve artralji oranında istatistiksel farklılık saptanmazken, *Hp* negatif grubun göğüs ağrısı oranı daha fazla idi. İstatistiksel anlamda farklılık tespit edildi. *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının atak dışı dönemde laboratuvar verileri karşılaştırıldığında s-CRP, CRP, BK, OTH, ESH, ferritin, hemoglobin, albümin, fibrinojen, haptoglobulin ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- *Hp* pozitif AAA hastalarına eradikasyon tedavisi verildi. Eradikasyon tedavisi ile eradikasyon sağlanan AAA hastalarında atak dışı dönemde tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar verileri karşılaştırıldığında albümin, haptoglobulin ve fibrinojen değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. S-CRP değeri tedavi öncesi $4,66 \pm 1,15$ mg/L iken tedavi sonrası $2,71 \pm 0,68$ mg/L olarak tespit edildi. Tedavi sonrası s-CRP'de laboratuvar olarak gerileme tespit edilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak düşüş anlamlı değildi. Tedavi öncesi CRP değeri cut off değeri olan 5,0 mg/L üzerinde $5,71 \pm 0,95$ mg/L iken tedavi sonrası $4,01 \pm 0,51$ mg/L olarak tespit edildi. Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinde anlamlı düzeyde düşme görüldü ($p=0,010$).

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artritin eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA'nın en ciddi ve ölümcül komplikasyonu amiloidozdur (1, 2, 9, 17). AAA hastalarında hem atak dönemlerinde hem de hastaların bir kısmında atak dışı dönemlerde de devam eden enflamasyon, hastaları amiloidoz gelişimi için risk altına sokar (3, 41, 42).

Helicobacter pylori (*Hp*), sindirim sisteminde yerleşen ve dünya nüfusunun yarısından çoğunda görülen spiral şekilli bir bakteridir ve *Hp*'nin gastrointestinal

sistem dışında, kardiyovasküler sistem, hepatobiliyer sistem, cilt, böbrek ve diğer idiyopatik hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (6, 7, 73, 76, 77, 78, 79). Literatürde mide mukozasının kronik inflamasyonuna neden olan *Hp* ilişkili gastrik amiloidoz vakaları da bildirilmiştir (79, 80).

Bu çalışmada *Hp* tedavisi verilen AAA hastaları ve ek hastalık öyküsü olmayan sadece dispepsi nedeniyle *Hp* eradikasyon tedavisi verilen kontrol grubu prospektif olarak incelendi. AAA hastaları atak dışı dönemlerinde değerlendirildi. Amacımız AAA hastalarında atak dışı dönemde de devam eden inflamasyonun *Hp* tedavisi ile gerileyip gerilemediğini s-CRP ve CRP yanıtı ile göstermekti.

Çalışmaya katılan 95 AAA hastasının 72'si (%75,8) kadın, 23'ü (%24,2) erkek cinsiyette olup tüm hastaların yaş ortalaması $32,71 \pm 12,84$ idi. Yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde hastalığın daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür. Bunun nedeni olarak Sohar ve arkadaşları hastalığın kadınlarda inkomplet bir penetrens gösterebileceğiyle açıklanmıştır (83). Çalışmamızda kadın hasta sayısı daha fazlaydı. Bunun bir sevk saptırması olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda, olguların atakları esnasında; %86,3'ünde karın ağrısı semptomu, %84,2'sinde ateş semptomu, %78,9'unda artrit ve artralji semptomu, %46,3'ünde göğüs ağrısı semptomu ve %12,6'sında EBE semptomu saptandı. Türk Ailevi Akdeniz Ateşi Çalışma Grubu tarafından 2005 yılında 2838 vakanın klinik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada olguların atakları sırasında % 93,7'sinde karın ağrısı, % 92,5'inde ateş, % 47,4'ünde artrit, % 31,2'sinde plörit ve % 20,9'unda EBE semptomu saptamışlardır (32). Albayrak ve arkadaşlarının ülkemiz Doğu Anadolu Bölgesi'nde yapmış oldukları çalışmada, AAA hastalarının atakları sırasında %81'inde karın ağrısı, %76'sında ateş ve %22'sinde artrit semptomu rapor edilmiştir (36). Yılmaz ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada ise, AAA hastalarının atakları sırasında % 91,9 karın ağrısı, % 75,1 artrit, % 37,9 göğüs ağrısı ve % 11,6 EBE semptomu rapor etmişlerdir (17). Literatür ile karşılaştırıldığında, çalışmamızın klinik bulgularının sıklık sıralamalarının uyumlu olduğu görüldü. Sıklıklarının ise Albayrak ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi daha düşük olduğunu tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda artrit/artralji beraber

değerlendirildiği için daha sık görüldüğü saptanmış olabilir. Plöritin de daha sık görüldüğü tespit edildi bu farklılık hastaların başka nedenli göğüs ve yan ağrılarının plörit olarak değerlendirilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda 33 hastanın mutasyon analizine dosyasından ulaşılmış olup, 2 hastada (%6) hastanemizde çalışılan E148Q, P369S, H478Y, F479L, S675N, G678E, M680L, M680I G>A, M680I G>C, T681I, I692del, M694V, M694L, M694I, K695R, K695M, R717S, I720M, V722M, V726A, A744S, R761H mutasyonlarından herhangi biri saptanmadı. Klinik olarak AAA tanısı konulan vakaların yaklaşık %5-20'sinde mutasyon gösterilememektedir (84). Bizim çalışmamızda bu oran literatür ile uyumlu idi. Bu vakalarda mutasyon tespit edilememesinin nedeni, mutasyon analizinin sekans analizi şeklinde olmayıp, sık izlenen mutasyonların araştırılması şeklinde olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer 31 hastanın 21'inde tek mutasyon saptanırken, 10'unda birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Tek mutasyon saptanmasının nedeni de aynı şekilde mutasyon analizinin sekans analizi şeklinde olmayıp, sık izlenen mutasyonların araştırılması şeklinde olmasından kaynaklanabilir. M694V heterozigot alelleri taşıyanlar yedi kişi (%21), M694V homozigot aleli taşıyan ise bir (%3) kişi olarak tespit edildi. Ayrıca M694V+V726A çift mutasyon aleli aynı şekilde üç (%9) hastada rastlandı. Buna göre, M694V mutasyonu aleli taşıyan (%48) hastaların çalışmamızdaki en sık AAA gen mutasyonu olduğu tespit edildi. M694V Türkler, Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler ve Araplarda en sık görülen mutasyondur (1). Türk AAA Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan çalışmada, 1090 hasta alel frekansları açısından değerlendirilmiş, M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunmuştur (32). Albayrak ve arkadaşlarının Doğu Anadolu Bölgesin'nde yapmış oldukları çalışmada ise, en sık görülen mutasyon M694V (%53) olarak tespit edilmiştir (36). Bizim çalışmamızda ise M694V allel frekansı %48 olup literatür ile uyumlu tespit edildi. Çalışmamızda az sayıda hastanın mutasyon analizine ulaşıldığı için mutasyon analizi ve klinik bulgular arasında değerlendirme yapılmadı.

Çalışmamızda toplamda 92 AAA hastasının aile öyküsü sorgulandı ve 65 hastanın (%70,7) ailesinde birinci ve/ veya ikinci derece akrabalarından en az bir kişide AAA hastalığı olduğu görüldü. Cebeci ve arkadaşlarının yapmış olduğu

çalışmada aile öyküsü %44,2; Çakmak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada %60 oranında tespit edilmiştir (55, 85). Bizim çalışmamızda ise bu oran daha yüksek bulundu. Bu bölgemizde akraba evliliği oranının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Çalışma sırasında 86 (%91,5) AAA hastası kolşisin kullandıklarını belirttiler. Kullanılan kolşisin dozu, en sıklıkla (45[%52,3] hasta) 1,5 mg/gün olmakla beraber 0,5-2,0 mg/gün dozlarda kullanıldığı görüldü. Hastaların kolşisin tedavisine büyük oranda yanıt aldığını ve atak sıklıklarının ve şiddetinin azaldığı tespit edildi (%89,5; n=85). Otuz iki (%33,7) hasta aldıkları tedavi ile hiç atak geçirmediklerini belirtti. AAA hastalarında kolşisin tedavi dozu 1,2 -1,8 mg/gün'dür. Bu doz ile hastaların %90'ında önemli bir iyileşme görülür (58). Araştırmamızdaki kolşisin dozu ve tedavi yanıtı literatür ile benzerdi.

Çalışmamızdaki 95 AAA hastasının %49,5'inde (47 hasta) *Hp* pozitifliği saptanırken %50,5'inde (48 hasta) *Hp* negatif idi. *Hp* pozitifliği cinsiyet açısından farklı değildi. Tüzün ve arkadaşlarının 44 AAA hastasında yapmış olduğu çalışmada *Hp* prevalansını %68,2 olarak, Özel ve arkadaşlarının 42 AAA hastası ile yapmış oldukları çalışmada *Hp* prevalansını %73,9 ve Özeltin ve arkadaşlarının yapmış oldukları 85 pediatrik AAA hastasında *Hp* prevalansını % 50,6 bulmuşlardır (4, 6, 86). Literatür tarandığında AAA hastalarında *Hp* prevalansı ile ilgili başka çalışmaya rastlanılmamış olup, bizim çalışmamızın vaka sayısı da Özeltin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya yakın olup oran benzer bulunmuştur. *Hp* prevalansı gelişmiş ülkelerde %30 iken, gelişmekte olan ülkelerde %80'dir. Gelişmiş ülkelerde çok daha düşük insidansa sahip olmasının sebebi daha iyi hayat standartlarında yaşanması ve artmış antibiyotik kullanımıdır (62). Ulusal düzeyde Türkiye'de üre nefes testi ile *Hp* prevalansı ve risk faktörleri kesitsel tarama çalışmasında *Hp* oranı %82,5 tespit edilmiştir (87). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesi *Hp* sıklığı %71 olarak bulunmuştur (65). Erzurum ve çevresinde Çiftel ve arkadaşları tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise, *Hp* sıklığı %57,7 olup *Hp* sıklığı açısından cinsiyet ve yaş grupları arasında farklılık tespit edilmemiştir (88). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında AAA hastalarımızda Doğu Anadolu Bölgesi ve Erzurum oranlarına göre daha düşük *Hp* oranı ile karşılaşıldı. Bu durum AAA hastalarının

hastane başvurularının daha fazla olması ve artmış antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda AAA hastalarının geneline ait VKİ değeri $23,72 \pm 5,37 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. *Hp* pozitif ve *Hp* negatif olan hastaların VKİ değeri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. İlk kez Yudkin ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yayınlanan İngiltere merkezli bir çalışmada *Hp* pozitifliği ile obezite, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında bir bağ olduğu ortaya konmuştur (89). 2005 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından Türkiye’de yapılan bir çalışmada herhangi bir kronik hastalığı olmayan *Hp* pozitif olan 36 hasta ile *Hp* negatif olan 27 hastanın VKİ’de anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (90). Twig ve arkadaşlarının 2014 yılında AAA hastalarında yapmış oldukları kardiyovasküler ve metabolik risk faktörü çalışmasında AAA hastalarının VKİ: $24,12 \text{ kg/m}^2$ tespit etmişleridir (91). Bu oran çalışmamız ile benzerdi. Keskin ve arkadaşları tarafından yapılan obezite ve inflamasyon çalışmasında VKİ arttıkça CRP’nin de artmış olduğu gösterilmiştir (92).

Çalışmamızda *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında ateş, karın ağrısı, EBE, artrit ve artralji semptomu oranında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. *Hp* negatif grubun göğüs ağrısı oranı daha fazla idi. *Hp* pozitif hastalarda ataklı gün sayısı *Hp* negatif gruptan daha yüksek bulunurken atak sıklığı *Hp* negatif grubu hastalarda daha yüksek oranlara sahipti. Ancak oransal farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Demirtürk ve arkadaşlarının kolşisin tedavisini kestikten sonra yapmış oldukları prospektif çalışmada *Hp* pozitif AAA hastalarının atak sıklığı ve süresini daha fazla tespit etmişlerdir (7). Biz çalışmamızda hastaların almakta olduğu kolşisin tedavisine aynı şekilde devam ettiğimiz ve hastaları uzun süre takip etmediğimiz için böyle bir fark tespit etmemiş olabiliriz. Ayrıca çalışmamızda tespit ettiğimiz *Hp* negatif AAA hastalarının göğüs ağrısı oranının daha fazla olmasının rastlantısal olabileceğini, ancak tam olarak açıklamak için daha fazla sayıda hasta ile çalışma yapılması ve hastaların göğüs ağrısı semptomu açısından daha ayrıntılı sorgulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Korkmaz ve arkadaşlarının 49 AAA hastası üzerinde yaptıkları çalışmada AAA hastalarında atak dışı dönemde hastaların %63'ünde en az bir akut faz reaktanının, %25 hastada ise iki ya da daha fazla akut faz reaktanının normalden yüksek seyrettiğini saptamışlardır (93). Çakmak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise AAA hastalarının % 30'unda atak dışı dönemde en az bir akut faz reaktanında yükseklik tespit etmişlerdir (85). Bizim çalışmamızda ise *Hp* pozitif grubunun tedavi öncesi s-CRP ortalaması $3,52 \pm 4,52$ mg/L, *Hp* negatif grubunun s-CRP değeri ortalaması $2,14 \pm 2,85$ mg/L bulundu. S-CRP değeri her iki grupta da 1,0 mg/L olan cut off değerinin üzerinde olup pozitif hastalarda daha yüksek; negatif hastalarda daha düşük ortalamaya sahipti. Fakat *Hp* pozitif ve negatif gruplar arasında s-CRP üzerine yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca çalışmamızda *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının atak dışı dönemde laboratuvar verileri karşılaştırıldığında CRP, beyaz küre, OTH, sedimentasyon, ferritin, hemoglobin, albümin, fibrinojen, haptoglobulin ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Özel ve arkadaşlarının AAA hastalarında yaptığı çalışmada ise *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının atak dışı dönemde fibrinojen ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (4). Yine aynı şekilde Demirtürk ve arkadaşlarının AAA hastalarında yaptığı çalışmada ise *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının atak dışı dönemde fibrinojen ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (7). Özeltin ve arkadaşlarının pediatrik hastalarda yapmış olduğu çalışmada *Hp* pozitif AAA hastalarının ESH, CRP ve fibrinojen değerlerini *Hp* negatif AAA hastalarının değerlerinden yüksek bulmuşlardır (86).

Çalışmamızda bizmutlu dörtlü *Hp* eradikasyon tedavisini tamamlayan AAA hastaları ve kontrol grubu hastaları arasında tedaviyi tamamlama ve eradikasyon başarısı açısından anlamlı fark bulundu. AAA hastalarında tedaviyi tamamlama oranı ve eradikasyon başarısı daha yüksek idi. Tsay ve arkadaşlarının bizmutlu dörtlü tedavi ile hibrit tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmalarında bizmutlu dörtlü tedavi ile eradikasyon oranını %93,9 bulmuşlardır (94). Aydemir ve arkadaşlarının Zonguldak Kara Elmas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapmış oldukları standart üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan *Hp* enfeksiyonunda lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat,

tetrasiklin ve metronidazolden oluşan dörtlü tedavinin etkinliğini değerlendirme çalışmasında eradikasyon oranını %67,7 bulmuşlardır (95). zbalcı ve arkadaşlarının Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapmış oldukları çalışmada ise dörtlü tedavi ile eradikasyon oranını %78,5 olarak tespit etmişlerdir(96). Öztürk ve arkadaşlarının Göztepe ve Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi'nde altı farklı *Hp* eradikasyon rejimini karşılaştırdıkları çalışmada bizmutlu dörtlü tedavi eradikasyon oranını %87 olarak tespit etmişlerdir (97). Ülkemizde farklı bölgelerin başarı oranının farklı olduğu göze çarpmıştır. *Hp* tedavisinde, %90'ın üzerinde kr oranı, başarı göstergesi açısından altın standart olarak kabul edilmekte olup 1997 yılında Maastricht Konsensus Raporu'nda ise %80'in üzerinde eradikasyon oranı sağlayan rejimlerin kabul edilebilir tedaviler olduğu bildirilmiştir (98, 99). Buna göre bizim çalışmamızda hem AAA hastalarında hem kontrol grubu hastalarında tespit ettiğimiz eradikasyon başarısının kabul edilebilir sınırlarda olmadığı ortaya çıkmıştır. AAA hastalarında eradikasyon başarı oranı daha yüksek olması AAA hastalarının eradikasyon tedavisi ile birlikte rutin kullanmakta olduğu kolşisin tedavisi ile ilişkili olabilir. Kolşisin güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olduğu için, birçok rutin olarak kullanılan ilaçlarla etkileşime geçme potansiyeline sahip bir ilaçtır (100). İnternet ortamında Medscape programında bakılan ilaç etkileşimlerinde metronidazolun CYP3A4 metabolizmasını etkileyerek kolşisinin düzeyini ve etkisini arttırabileceği bilgisine ulaşıldı (101). Literatür tarandığında ise bu durum ile ilgili çalışmaya rastlanılmamış olup sadece *Hp* tedavisi verilen AAA hastalarında kolşisin ve klaritromisin etkileşimine bağlı rabdomiyoliz vakası ile karşılaşıldı (102). Bizim alışmamızda klaritromisin içeren tedavi rejimi kullanılmamış olmakla beraber rabdomiyoliz vakası yoktu.

Çalışmamızda eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Tedavi ncesi ve tedavi sonrası albümin, haptoglobulin ve fibrinojen değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. S-CRP değeri tedavi öncesi $4,66 \pm 1,15$ mg/L iken tedavi sonrası $2,71 \pm 0,68$ mg/L olarak tespit edildi. Tedavi sonrası s-CRP'de laboratuvar olarak gerileme tespit edilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak düşüş anlamlı değildi. Ancak daha geniş serili çalışmalarda s-CRP'de anlamlı düşüşler izleneceğini düşünmekteyiz. Literatür

tarandığında ise ilgili başka çalışmaya rastlanılmadı. Tedavi öncesi CRP değeri cut off değeri olan 5,0 mg/L üzerinde $5,71 \pm 0,95$ mg/L iken tedavi sonrası $4,01 \pm 0,51$ mg/L olarak tespit edildi. Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinde anlamlı düzeyde düşme görüldü. Özel ve arkadaşlarının AAA hastalarında yapmış olduğu çalışmada eradikasyon sonrası CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamış olup IL-6 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Çalışmada CRP ve fibrinojen düzeyinde beklenen değişimin olmamasını istatistiksel güç eksikliği ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (4). Aynı şekilde Demirtürk ve arkadaşlarının AAA hastalarında yapmış olduğu çalışmada eradikasyon sonrası CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamış; fakat eradikasyon sonrası hastaların atak sıklığının ve atak sürelerinin azaldığı tespit edilmiştir (7). Literatürde benzer çalışmaya rastlanılmamış olup çalışmamızda AAA'lı hastaları uzun süreli takip edilmediği için, *Hp* eradikasyonunun nöbetler üzerine etkileri hakkında değerlendirme yapılamamıştır. CRP değerindeki anlamlı düşüş AAA hastalarında *Hp*'nin subklinik enflamasyonu arttırıcı role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Kontrol grubu hastalarında ise *Hp* eradikasyonu ile s-CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu durum AAA hastalarındaki sitokin aktivasyonunda düzensizliğe bağlı olabilir. Çünkü AAA'lı hastalarda C5a inhibitör düzeyi düşüktür. Bu ise ortama kemotaktik etki gösteren proinflamatuvar peptidlerin salınmasına neden olmaktadır. TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin AAA'lı hastaların ataklı ve ataksız dönemlerinde arttığı gösterilmiştir (103). Bu durum *Hp* ile AAA birlikteliğinde, inflamasyon mekanizmasında sitokin etkileşimi ile ilgili geniş serili çalışmalar yapılarak açıklanabilir.

İnflamasyonun atak dışı dönemde de devam ettiği AAA hastalarında, kronik inflamasyona sekonder bir komplikasyon gelişmemesi için, kolşisine ilave olarak bu inflamasyona katkıda bulunan düzeltilebilir diğer faktörlerin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu kapsamda birçok hastalık ile ilişkisi gösterilmiş olan *Hp* infeksiyonunun AAA hastalarında araştırılması ve pozitif tespit edilen AAA hastalarına *Hp* eradikasyon tedavisi verilmesi önerilebilir. Bununla birlikte daha iyi sonuçlar elde etmek için her iki hastalıkta inflamatuvar sitokinlerin etkileşimini

değerlendirecek ve hastaların uzun süreli takip edilerek *Hp* eradikasyonunun amiloidozu önlemede etkinliğini gösterecek farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 95 AAA hastasının %49,5'inde (47 hasta) *Hp* pozitifliği saptanırken %50,5'inde (48 hasta) *Hp* negatif idi.
- *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında ateş, karın ağrısı, EBE, artrit ve artralji oranında istatistiksel farklılık saptanmazken, *Hp* negatif grubun göğüs ağrısı oranı daha fazla idi. İstatistiksel anlamda farklılık tespit edildi.
- *Hp* pozitif ve *Hp* negatif AAA hastalarının atak dışı dönemde laboratuvar verileri karşılaştırıldığında s-CRP, CRP, BK, OTH, ESH, ferritin, hemoglobin, albümin, fibrinojen, haptoglobulin ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- *Hp* eradikasyon tedavisini tamamlayan 33 AAA hastasından yedi hastanın eradike olmadığı (%21,2), 26 hastanın (%78,8) eradike olduğu görüldü. Kontrol grubunda tedaviyi tamamlayan 32 hastadan 20 hasta (%62,5) eradike oldu. 12 hasta (%37,5) ise eradike olmadı. AAA hastalarında eradikasyon başarısı daha yüksek idi. Her iki grup arasında eradikasyon başarısı açısından anlamlı fark bulundu.
- Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar verileri karşılaştırıldığında albümin, haptoglobulin ve fibrinojen değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.
S-CRP değeri tedavi öncesi $4,66 \pm 1,15$ mg/L iken tedavi sonrası $2,71 \pm 0,68$ mg/L olarak tespit edildi. Tedavi sonrası s-CRP'de laboratuvar olarak gerileme tespit edilmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak düşüş anlamlı değildi.
Tedavi öncesi CRP değeri cut off değeri olan 5,0 mg/L üzerinde $5,71 \pm 0,95$ mg/L iken tedavi sonrası $4,01 \pm 0,51$ mg/L olarak tespit edildi. Eradikasyon sağlanan AAA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinde anlamlı düzeyde düşme görüldü ($p=0,010$).

İnflamasyonun atak dışı dönemde de devam ettiği AAA hastalarında, birçok hastalık ile ilişkisi gösterilmiş olan *Hp* infeksiyonunun araştırılması ve pozitif tespit edilen AAA hastalarına *Hp* eradikasyon tedavisi verilmesi önerilebilir. Bununla

birlikte daha iyi sonuçlar elde etmek için her iki hastalıkta inflamatuvar sitokinlerin etkileşimini değerlendirecek ve hastaların uzun süreli takip edilerek *Hp* eradikasyonunun amiloidozu önlemede etkinliğini gösterecek farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmamızda AAA hastalarında ve kontrol grubunda bizmutlu dörtlü *Hp* eradikasyon tedavisinin başarı oranı düşük bulunduğu için bölgemizde farklı tedavi protokollerinin kullanılması önerilebilir.



KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. The Lancet 1998; 351(9103): 659.
2. Kastner DL. Familial mediterranean fever. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's Internal Medicine 2. 17 ed. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2008. p2142-4.
3. Buxbaum JN. Amiloidozlar. İçinde: Ünal S, editör. Cecil Textbook Medicine 2. 22. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2006. p1713-6.
4. Özel A, Demirtürk L, Aydoğdu A, et al. Effect of helicobacter pylori infection and eradication therapy on interleukin-6 levels in patients with familial mediterranean fever. Int J Clin Pract 2008; 62(5): 754-61.
5. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity c-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications, part 2. Clin Chem 2001; 47(3): 418-25.
6. Tüzün A, Erdil A, Yeşilova Z, ve ark. Ailesel akdeniz ateşi olan hastalarda helicobacter pylori Enfeksiyonu. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2003; 14(2):82-5.
7. Demirtürk L, Özel AM, Cekem K, et al . Co-existence of helicobacter pylori infection in patients with familial mediterranean fever and the effect of helicobacter pylori on the frequency and severity of fmf attacks. Dig Liver Dis 2005; 37(3): 153-8.
8. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında ailevi akdeniz ateşi hastalığı ve amiloidoz. Tndt Dergisi 2003; 12: 1-7.
9. Kastner DL. Familial Mediterranean Fever In: Fauci AS, editor. Harrison's Rheumatology. 2th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013 . p184-8.
10. Janeway TC, Mosenthal H. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting. Smj 1908; 1(5): 341-2.
11. Ehrlich GE. Genetics of familial mediterranean fever and its implications. Ann intern med 1998; 129(7): 581-2.

12. Reimann HA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc* 1948; 136(4): 239-44.
13. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk tıp cem mec* 1946; No:12.
14. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, et al. Familial mediterranean fever in armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet A* 1989; 34(2): 168-72.
15. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial mediterranean fever in Turkey: a field study. *Journal Rheumatol* 1998; 25(12): 2445-9.
16. Onen F, Sumer H, Turkay S, et al. Increased frequency of familial mediterranean fever in central anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 31-3.
17. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(7): 553.
18. Gruberg L, Aksentijevich I, Pras E, et al. Mapping of the familial mediterranean fever gene to chromosome 16. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28(3-4): 241-2.
19. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* 2009; 146(5): 467-78.
20. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the fmf protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11(3): 591-604.
21. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial mediterranean fever, mefv, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95(10): 3223-31.
22. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide induced expression of multiple alternatively spliced mefv transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the c-terminal domain that is highly mutated in familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3679-89.

23. Wang DQ, Bonfrate L, Bari O, et al. Familial mediterranean fever: from pathogenesis to treatment. *J Genet Syndr Gene Ther* 2014; 5(5):1.
24. Gang N, Drenth J, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26(4):890-7.
25. Erken E. Ailevi akdeniz ateşinin genetiği ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(8): 9-11.
26. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(11): 1427-32.
27. Ceylan GG, Tekedereli İ. Türk toplumundan bir örnekleme mefv gen mutasyonları: retrospektif bir çalışma. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011; 31(6): 1317-23.
28. Touiou I. International society for systemic autoinflammatory diseases; [Erişim Tarihi: 14 Ağustos 2017]. Web sayfası: <http://www.fmf.igh.cnrs.fr/infevers>
29. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1879-85.
30. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 9-17.
31. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26(3): 612-27.
32. Group TFS. Familial mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84(1): 1-11.
33. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial mediterranean fever. *Qjm* 1997; 90(10): 643-7.
34. Ozdogan H, Arısoy N, Kasapçapür O, et al. Vasculitis in familial mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24(2): 323-7.
35. Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. Mefv mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat* 2000; 16(3): 271.
36. Albayrak F, Selcuk NY, Odabas AR, et al. Genotype–phenotype correlation in patients with familial mediterranean fever in east anatolia (Turkey). *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14(3): 325-8.

37. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed* 2004; 75(2): 92-9.
38. Şahan C, Cengiz K. İntrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu ailevi akdeniz ateşi olgusu. *AG Dergisi* 2005; 4(2): 117-20.
39. Karakoç Y, Dalkılıç E, Güllülü M, et al. Romatizmal hastalıklarda renal amiloidoz. *Tndt Dergisi* 1999; 3: 143-6.
40. Blank N, Hegenbart U, Lohse P, et al. Risk factors for aa amyloidosis in Germany. *Amyloid* 2015; 22(1):1-7.
41. Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y, Albayrak F. Amyloidosis due to familial mediterranean fever: clinical and laboratory findings in 51 patients. *The Pain Clinic* 2003; 15(3): 333-7.
42. Özdemirel AE, Ataman Ş. Ailevi akdeniz ateşinde kronik inflamatuvar risk faktörleri ve tedavi. *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics* 2015; 8(2): 23-32.
43. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the mefv and saa1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1149-55.
44. Yıldız S, Güçlü A, Yalçın N, ve ark. Ailesel akdeniz ateşi öyküsü olmayan sekonder amiloidoz hastalarında mefv gen mutasyon analizi yapılmalı mıdır? *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2010; 5(2): 60-3.
45. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial mediterranean fever at the millennium clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 american referrals to the national institutes of health. *Medicine* 1998; 77(4): 268-97.
46. Sayın B, Sezer S. Amiloidoz ve böbrek tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2013; 6(3): 39-44.
47. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in fmf: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(2): 105-12.
48. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805-12.
49. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz R. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284(5418): 1313-8.

50. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47(3): 426-30.
51. Yücel D. C-Reactive protein vs. high-sensitivity c-reactive protein: What is the difference? *Türk J Biochem* 2014; 39(1): 43-4.
52. Conkbayır C, Ongun A, Beton O. Akut koroner sendromlu bireylerde C-Reaktif Protein (CRP) ve homosistein düzeylerinin çok damar hastalığı ile ilişkisi. *MN Kardiyoloji* 2006; 13(1): 4-14.
53. Kocabay G, Telci A, Tütüncü Y, et al. Serum hs-crp levels do not indicate the severity of liver damage in non-alcoholic steatohepatitis patients with type-2 diabetes mellitus. *Helicobacter* 2010; 53:56.
54. Düzova A, Seza Ö. Ailevi akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(8): 12-20.
55. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevi akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 283-90.
56. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14(3): 477-98.
57. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, et al. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988; 318(26): 1709-13.
58. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res* 2016; 9:13.
59. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, et al. Colchicine treatment of aa amyloidosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1994; 37(12): 1804-11.
60. Sarı A, Karadağ Ö. Ailesel akdeniz ateşi: amiloidozis. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2017; 10(1): 25-9.
61. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 323(8390): 1311-5.
62. Atherton JC, Blaser MJ. *Helicobacter Pylori Enfeksiyonları*. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Internal Medicine*. 17 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. p946-9.

63. Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori enzymes. AP & T 1996; 10: 65-71.
64. Calik Z, Karamese M, Acar O, et al. Investigation of helicobacter pylori antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints. Braz J Microbiol 2016; 47(1): 167-71.
65. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi doğu anadolu bölgesinde halen etkilidir. AG Dergisi 2012; 11(1): 24-8.
66. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of helicobacter pylori infection. Helicobacter 2007; 12(1): 1-3.
67. Göral V, Zeyrek FY, Gül K. Helikobakter pilori infeksiyonunda antibiyotik direnci. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2000; 11(2): 87-92.
68. Lamarque D, Peek R. Pathogenesis of helicobacter pylori infection. Helicobacter 2003; 8(1): 21-30.
69. Hunt RH. The role of helicobacter pylori in pathogenesis: the spectrum of clinical outcomes. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 220: 3-9.
70. Oderda G, Rapa A, Bona G. Diagnostic tests for childhood helicobacter pylori infection: invasive, noninvasive or both? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39(5): 482-4.
71. Özden A. Hp'nin 30. Yılı (1983-2013) helicobacter pylori eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin yarattığı mucize. Güncel Gastroenteroloji 2013; 17(2): 119-31.
72. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004; 53(9): 1374-84.
73. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012; 61(5): 646-64.
74. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus report. Gut 2007; 56(6): 772-81.
75. İnce AT, Sezikli M. Helikobakter pilori'de bakterioloji, kim, ne zaman, nasıl test edilmeli? Güncel Gastroenteroloji 2010; 14(1): 13-8.

76. Yılmaz K. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla helicobacter pylori'nin ilişkisi. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 23(2): 105-9.
77. Atay AA, Kesik V, Candemir G, ve ark. Akut immün trombositopenik purpuralı olgularımızın retrospektif analizi. Gülhane TD 2005; 47: 272-4.
78. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, et al. Efficacy of the eradication of helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. Allergol Immunopathol (Madr) 2002; 30(5): 255-8.
79. Gu Q, Wu Z, Fang Y, et al. A case of endoscopic ultrasound diagnosis of gastric amyloidosis. Turk J Gastroenterol 2012; 23(6): 769-72.
80. Das K, Ghoshal UC, Jain M, et al. Primary gastric lymphoma and helicobacter pylori infection with gastric amyloidosis. Indian J Gastroenterol 2005; 24(5): 220-2.
81. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, et al. Prolonged effect of omeprazole on the 14 c-urea breath test. Am J Gastroenterol 1996; 91(1): 89-92.
82. Evaluate statistical power of an existing study; [Erişim Tarihi: 6 Ağustos 2017]. Web Sayfası: <http://www.clinicalcalc.com/stats/power.aspx>
83. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967; 43(2): 227-53.
84. Shohat M, Halpern GJ. Familial mediterranean fever- a review. Genet Med 2011; 13(6): 487-98.
85. Çakmak E, Ece A, Kelekçi S, ve ark. Ailesel akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması. J Clin Exp Invest 2013; 4(2): 213-18.
86. Ozaltın F, Bakkaloglu A, Saltik I, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children with familial mediterranean fever: is it a cause of persistent inflammation? Clin Rheumatol 2004; 23(2): 186-7.
87. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13 C-Urea breath test. BMC Public Health 2013; 13(1): 1215.
88. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, ve ark. Helicobacter pylori sıklığı. AG Dergisi 2016; 15(1): 1-4.

89. Yudkin JS, Stehouwer C, Emeis J, Coppack S. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4): 972-8.
90. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of helicobacter pylori on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2005; 50(11): 2090-3.
91. Twig G, Livneh A, Vivante A, et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in inherited autoinflammation. *JCEM* 2014; 99(10): 2123-8.
92. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obezite ve inflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25(5): 636-41.
93. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in familial mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1): 79-81.
94. Tsay FW, Wu DC, Yu HC, et al. Both 14 day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with helicobacter pylori infection in populations with moderate antibiotic resistance: a randomized controlled trial. *AAC* 2017; 61(11): 140-7.
95. Aydemir S, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, ve ark. Standart üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan helicobacter pylori enfeksiyonunda lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazolden oluşan dörtlü tedavinin etkinliği. *AG Dergisi* 2004; 3(3): 129-33.
96. Özbalcı GS, Yürüker SS, Tarım İA, ve ark. Helikobakter pilori eradikasyonunda birinci basamak tedavi: bir cerrahi kliniğinin deneyimleri. *Ulusal Cer Derg.* 2014; 30(3): 133-7.
97. Ozturk O, Doganay L, Colak Y, ve ark. Therapeutic success with bismuth-containing sequential and quadruple regimens in helicobacter pylori eradication. *Arab Journal of Gastroenterology* 2017, 18(2): 62-7.
98. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Antimicrobial susceptibility of helicobacter pylori strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006; 11(4): 224-30.
99. Başıyigit S, Kefeli A, Sapmaz F, ve ark. Birinci basamak helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde levofloksasin içeren hibrid tedavi protokolünün etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *AG Dergisi* 2016; 15(3): 97-101.

100. Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, et al. Colchicine biotransformation by human liver microsomes: identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochem Pharmacol* 1997; 53(1): 111-6.
101. Drug Interaction Checker; [Erişim Tarihi: 17 Ağustos 2017]. Web Sayfası: <http://www.medscape.com>
102. Cohen O, Locketz G, Hershko AY, et al. Colchicine-clarithromycin-induced rhabdomyolysis in familial mediterranean fever patients under treatment for helicobacter pylori. *Rheumatol Int* 2015; 35(11): 1937-41.
103. Ataseven H, Yüksel İ, Şenel S, ve ark. Ailevi akdeniz ateşi ve kronik pankreatit birbirini tetikler mi? *Cumhuriyet Tıp Derg* 2010; 32(1): 122-6.

