



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARIN GASTROİNTESTİNAL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ İHSAN ANADOLULU

İSTANBUL - 2015



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARIN GASTROİNTESTİNAL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ İHSAN ANADOLULU

Tez Danışmanı:
DOÇ. DR. ÇİĞDEM ULUKAYA DURAKBAŞA

İSTANBUL - 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, merhameti ve saygınlığıyla beni her zaman etkileyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hamit Okur olmak üzere yetişmemde büyük katkıları olan bütün değerli hocalarıma;

Cerrahi disiplini, adabı, örfü ve eğitimi bana öğreten ama en önemlisi maneviyatı ile her zaman destekçim olan, desteğini hep hissettiğim ve hissetmeyi ömür boyu dilediğim sevgili ablam, değerli hocam Doç. Dr. Çiğdem Ulukaya Durakbaşı'ya;

Cerrahi eğitimim süresince ilgi ve sabırlarını benden esirgemeyerek bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran değerli uzmanlarıma;

Beş yıllık cerrahi eğitimimde birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, iyi ve kötü günleri kardeşçesine yaşadığım asistan arkadaşlarıma;

Saygı, sevgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm hemşire hanımlar, sağlık memurları, sekreter ve yardımcı sağlık personellerine;

Üzerimde sonsuz hak ve emeği olan, beni yetiştiren canım ailem, annem, babam ve ağabeyime;

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Zeynep Anadolu ve yaşama sevincim Ali Efe Anadolu'ya sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Anorektal Bölge	4
2.1.1. Anorektal bölge anatomisi	4
2.1.1.1. Rektal duyum	8
2.1.1.2. Anal duyum	9
2.1.2. Anorektal bölge fizyolojisi	10
2.1.2.1. İnternal sfinkter işlevi	10
2.1.2.2. Eksternal sfinkter işlevi	10
2.1.3. Kontinans	10
2.1.4. Dışkılama	11
2.1.5. Kabızlık	12
2.1.6. Dışkı kaçırma	13
2.1.7. Roma III anketi	13
2.2. Anorektal Manometri İşlemi	15
2.2.1. Anorektal manometri teknikleri	17
2.2.1.1. Kapiller perfüzyon tekniği	17
2.2.1.2. Mikrobalon probu ile kapalı teknik	18
2.2.1.3. Mikrotransduser tekniği	18
2.2.1.4. Çift balon tekniği	19
3. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ	24
3.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji	24
3.2. Etyopatogenez	25
3.3. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Klinik Bulgular	26
3.4. Ailesel Akdeniz Ateşinde Laboratuvar Bulguları	27
3.5. Tanı	28
3.7. Ailesel Akdeniz Ateşinde Mefv Geni ve Amiloidozis İlişkisi	33
3.8. Tedavi	33
4. HASTALAR ve YÖNTEM	35
5. BULGULAR	41

6. TARTIşMA	73
7. SONUÇ	85
KAYNAKLAR	86
EKLER	95
EK-1: ÇOCUK ve Adölesanlar İçin Bildirim Formu (10 Yaş ve Üzeri)	95



KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
MEFV	: Mediterranean Fever
QPGS-RIII	: Questionnaire Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Roma III Version
RPT-R	: Anal Rapid Pull Through Resting Test-Hızlı Anal Geri Çekme/İstirahat Testi
RAİR	: Rektoanal İnhibitör Refleks
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
TGF	: Transforming growth factor
RPGN	: Rapidly Progressive Glomerulonephritis-hızlı seyirli glomerulonefrit
SICAM-1	: Solübül intersellüler adezyon molekülü 1
SSCP	: Tek zincir konformasyon polimorfizmi
RFLP	: Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
SAA	: Serum amyloid-associated protein
AL	: İmmunglobulin hafif zincir amiloidozu- primer amiloidoz
AA	: Sekonder amiloidoz
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu
BH	: Behçet Hastalığı
fr	: french
ml	: mililitre

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Roma III Kriterlerine Göre Pediyatrik Yaş Grubunda Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar (31)	14
Tablo 2.	Anorektal Manometride Uygulanan Testler Ve Yorumları	17
Tablo 3.	Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Atakların Tipi ve Prevalansı	26
Tablo 4.	Demografik ve Tanımlayıcı Veriler ile Anorektal Manometri Testi, Rektal Mukoza Biyopsisi ve Roma III Anketi Sonuçları	42
Tablo 5.	Olguların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı	45
Tablo 6.	M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre Yaş, Cinsiyet ve Aile Öyküsü Dağılımı Tablosu	47
Tablo 7.	Proteinüri Miktarına Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	48
Tablo 8.	Proteinüri Miktarına Göre Aile Öyküsü ve M694V Homozigot Gen Mutasyonu Dağılımı	49
Tablo 9.	İzlem Süresine Göre Hastaların Yaş Dağılımı	50
Tablo 10.	İzlem Süresine Göre Cinsiyet ve Aile Öyküsü Dağılımı	51
Tablo 11.	İlaç Kullanım Düzenine Göre Hastaların Yaş Dağılımı	51
Tablo 12.	İlaç Kullanım Düzenine Göre Hastaların Cinsiyet, Aile Öyküsü Dağılımı	51
Tablo 13.	M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirmesi	53
Tablo 14.	Roma III Anketi Sonuçlarına Göre Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı	56
Tablo 15.	M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre ROMA III Anketi Sonuçlarının Değerlendirmesi	57
Tablo 16.	Roma III Anketine Göre Rektal Mukoza Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	57
Tablo 17.	Anorektal Manometri Testi Sonuçları	58
Tablo 18.	59	
Tablo 19.	M694V Homozigot Gen Mutasyonunun Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi	60
Tablo 20.	Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Proteinüri Miktarına Göre Değerlendirilmesi	61
Tablo 21.	Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarının Proteinüri Miktarına Göre Değerlendirilmesi	62
Tablo 22.	İzlem Süresine Göre Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	63
Tablo 23.	İzlem Sürelerinin Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi	64
Tablo 24.	Düzensiz İlaç Kullanımına Göre Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	65
Tablo 25.	Düzensiz İlaç Kullanımının Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi	66
Tablo 26.	Paradoksik Kasılma Varlığına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	67
Tablo 27.	Paradoksik Kasılma Varlığında Anorektal Manometri Test Sonuçları Dağılımı	68

Tablo 28. Predispozan Faktörlerin Yaş, Cinsiyet ve Aile Öyküsüne Göre Dağılımı	69
Tablo 29. Predispozan Faktörlere Göre Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	70
Tablo 30. Predispozan Faktörlerin Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi	71



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	4	
Şekil 2.	5	
Şekil 3.	Dış ve İç Sfinkter Anatomisi	6
Şekil 4.	Levator Ani Kas Kompleksi	7
Şekil 5.	Puborektalis Kasının Anorektal Açığı Oluşturması	7
Şekil 6.	Pelvik ve Perineal Bölgenin Sinir İnervasyonu	8
Şekil 7.	Pelvik Bölgenin Otonomik Sinir İnervasyonu	9
Şekil 8.	Anorektal Manometri İşlemi Sırasında Hasta Pozisyonu	16
Şekil 9.	Anorektal Manometri Cihazı	16
Şekil 10.	8 Kanallı Anorektal Manometri Kateteri	18
Şekil 11.	19	
Şekil 12.	Sıkma Testi Sırasında Dinlenim Basıncının Artışı	20
Şekil 13.	İkınma Testi Sırasında Sfinkterdeki Basınç Ölçerlerde Relaksasyon, Rektumdaki Basınç Ölçerinde Basınç Artışı	21
Şekil 14.	Hacime Bağlı İnternal Sfinkterde Oluşan Relaksasyon (RAİR)	22
Şekil 15.	Test Verilerinin Değerlendirilmesi	23
Şekil 16.	Polarize Işıktaki Amiloid Birikimi	29
Şekil 17.	8 Kanallı Anorektal Manometri Kateterinin Basınç Ölçer Dizilimi	37
Şekil 18.	Mukozal Küçük Vasküler Yapılar Etrafında Eozinofilik Madde Birikimi (ok) (H&E Boyama)	39
Şekil 19.	Kongo Kırmızısı Boyaması ile Biriken Eozinofilik Maddede Pozitivite (ok)	39
Şekil 20.	Rektal Mukoza Örneklemesinde Kullanılan Emme (40	
Şekil 21.	46	
Şekil 22.	49	
Şekil 23.	İzlem Süresine Göre Yaş Dağılımı	50
Şekil 24.	52	
Şekil 25.	M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre Rektal Mukoza Biyopsi Sonuçları Dağılımı	53
Şekil 26.	Hastaların ROMA III Anketi Sonucuna Göre Dağılımı	54
Şekil 27.	Predispozan Faktörlere Göre RAİR Saptanma Haciminin Dağılımı	72

Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalığı Olan Çocukların Gastrointestinal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), ateş ve seröz zarların inflamasyonu ile seyreder. Bilinen en ciddi komplikasyonu amiloidozdur. Amiloidoz tanısı doku örneklemeyle konulur. Amiloid, öncelikle böbrekler ardından da gastrointestinal sistemde birikir. Bu çalışmada, kolon mukozasında biriken amiloidin anorektal manometri testine yansımaları olası sonuçlarını değerlendirmek, potansiyel risk faktörlerini taşıyan hastalarda anorektal manometrik değerlendirmede bir fark olup olmadığını belirlemek ve gastrointestinal fonksiyonların değerlendirilmesinde standart sorgulama yöntemi olan Roma III anketinin AAA'lı çocuklarda kullanımını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çocuk Romatolojisi Kliniği'nde tedavi ve takibi yapılan AAA tanılı hastaların dosyaları taranarak amiloid birikimi açısından risk altında bulunduğu öngörülen hastalar belirlendi. Amiloid birikimi için predispozan faktörler, M694V homozigot mutasyon varlığı, proteinüri düzeyinin yüksek olması, düzensiz kolşisin kullanımı veya uzun süre tedavi alanlar olarak belirlendi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 27 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastalar gastrointestinal sistem yakınmaları açısından sorgulandı. Ardından, aynı gün anorektal manometri testi, Roma III anketi ve rektum mukozasından aspirasyon (*suction*) biyopsisi ile mukozal örnekleme yapıldı. Patoloji örnekleri, hasta özelliklerine kör, tek patolog tarafından değerlendirildi. Amiloid birikim ihtimalini artıran faktörler, Roma III anket sonuçları ve anorektal manometri test sonuçları birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 17'si kız ve 10'u erkekti. Yaş ortalaması 12,15±2,40 yıldır. Rektal mukoza örneğinde amiloid birikimi saptanan hasta sayısı 2'ydı (%7,4). Bu hastaların her ikisi de düzenli kolşisin kullanmaktaydı. M694V homozigot mutasyonlu olan hastalarda amiloid birikiminin yüksek olduğu saptandı ($p<0,028$).

Proteinüri düzeyi yüksek saptanan hastalarda ailesel AAA öyküsü daha yüksek oranda görüldü ($p<0,046$). Predispozan faktörlere sahip hastaların RAİR saptanması için gereken hacimin daha düşük olduğu saptandı ($p<0,037$). Roma III anketine göre 5 hastada irritabl barsak sendromu ve 3 hastada abdominal migren ile uyumlu bulgular görüldü. Bu olguların tümünde gastrointestinal sistem yakınması mevcuttu ($p<0,033$). Bununla birlikte, Roma III anket sonuçları anorektal manometri testinden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Amiloid birikimi gösterilen hasta sayısının az olması nedeniyle, amiloid birikimi olan hastalarla olmayan hastaların, Roma III anketi ve anorektal manometri testi sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırılmadı.

Sonuç: Amiloid birikimini engellemek için kullanılan kolşisinin düzenli kullanımında dahi, çeşitli çevresel faktörler nedeniyle amiloidozun ortaya çıkması olasıdır. Gastrointestinal sistemde biriken amiloidin motilite üzerinde etkileri olabilir. Çocuklarda yapılan bu çalışmada tanıdan itibaren geçen süre yetişkinlere göre daha kısadır. Bu nedenle gastrointestinal sistemde amiloid birikimi saptanan hasta sayısı azdır. Bu konunun yetişkinleri de kapsayan geniş serilerde değerlendirilmesi uygun gözükmemektedir. Amiloid birikimi açısından predispozan faktörlere sahip hastalarda RAİR'in daha düşük basınçlarla ortaya çıkarılabildiği gösterilmişse de, bu bulgunun klinik karşılığı açık değildir. Roma III anketiyle AAA tanılı çocukların üçte birinde fonksiyonel karın ağrısı hastalığı grubuyla uyumlu bulgu görülmesi altta yatan birincil hastalıktan kaynaklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, AAA, anorektal manometri testi, amiloidoz, Roma III anketi

Evaluation of Gastrointestinal Functions of Children with Familial Mediterranean Fever

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a disease characterized by fever and inflammation of serous membranes. Amyloidosis is the most serious complication. It is diagnosed by tissue sampling. Amyloid accumulates firstly in the kidneys and then in the gastrointestinal system. The purposes of the present study were to assess the probable effects of amyloid deposition in colonic mucosa on anorectal manometry testing, to detect the anorectal manometric differences in patients with potential risk factors for amyloidosis and to evaluate the use of the standard pediatric gastrointestinal functional assessment method, Rome III questionnaire in children with FMF.

Patients and Method: The registered patient files of the Pediatric Rheumatology Outpatients Clinic were searched for those patients assessed to be under risk for amyloid accumulation. The predisposing factors for amyloid accumulation were proposed as presence of M694V homozygote mutation, high proteinuria level, irregular colchicine administration or long term treatment. There were 27 patients who agreed to participate in the study and they formed the study group. Patients were initially questioned for their gastrointestinal system complaints. Then, anorectal manometry testing, Roma III questionnaire assessment and rectal mucosal suction biopsy sampling were performed within the same day. The mucosal samples were evaluated by a single pathologist blind to the patient characteristics. Factors increasing the possibility of amyloid accumulation, Roma III questionnaire results and anorectal manometry test results were statistically compared.

Results: There were 17 females and 10 males. The mean age was 12.15 ± 2.40 years. Among these, two (7.4%) patients had amyloid deposition on rectal mucosa. Both were in the group of patients who used colchicine regularly. Amyloid

accumulation was found to be higher in patients with M694V homozygote mutation ($p<0.028$). Patients with high proteinuria levels had familial FMF history more often than the others ($p<0.046$). RAIR could be precipitated by lower volumes in those having potential risk factors for amyloidosis ($p<0.037$). The Rome III questionnaire results were consistent irritable bowel syndrome in 5 patients and with abdominal migraine in 3. All five had gastrointestinal system complaints in the initial evaluation ($p<0.033$). Nevertheless, there was no statistically significant difference between the result obtained from Rome III questionnaire and the results of anorectal manometry testing ($p>0.05$). No comparisons could be done between those patients with amyloid deposition and who did not in terms of Roma III questionnaire and anorectal manometry testing results because the number of patients with amyloid deposition was insufficient.

Conclusions: Because of several environmental contributing factors, amyloidosis may develop even under regular colchicines treatment essentially used to prevent amyloidosis. Amyloid that is accumulated in gastrointestinal tract may have effects on motility. By being done in a group of children, the interval from diagnosis to the time of study is shorter than in adults. Therefore, the number of patients who had amyloid deposition in the gastrointestinal tract was limited. Performing such a study in larger series including adults seems more appropriate. Although it was shown that RAIR was precipitated at lower pressure in patients with predisposing factors for amyloid accumulation, the clinical implications of this finding is obscure. The results of Rome questionnaire were consistent with functional abdominal pain diseases group in one third of children with FMF because of the underlying primary disease.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, FMF, anorectal manometry testing, amyloidosis, Roma III questionnaire

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); ateş ve seröz zarların inflamasyonu ile karakterize peritonit, plörit, perikardit, sinovit-artrit ve yüksek ateşe neden olan tekrarlayan ataklarla seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren herediter kronik bir hastalıktır (1). En sık bulgusu karın ağrısı olmakla birlikte, tanı genellikle reküren ve kendini sınırlayan ateş atakları ile konulur.

AAA'nın en önemli komplikasyonu olan amiloidoz; amiloid fibrillerinin birikimine bağlı, çeşitli doku ve organlarda fonksiyonel bozukluklar oluşturan bir grup protein depolanma hastalığıdır (2). AAA'da amiloid birikimi en sık böbreklerde olmakla birlikte gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak ve hatta kalpte dahi görülebilir. AAA'da görülen amiloid birikimi renal yetmezliğe sebebiyet veren ve ölümcül olabilen, progresif sistemik amiloidozdur. Amiloidin depolanma mekanizması hala belirsizdir. Günümüzde amiloidoz tanısı renal ve/veya kolon mukoza biyopsisi alınarak konulur. Doku örneklerinin Kongo Kırmızısı ile karakteristik olarak yeşil elma görünümü alması ile konulur. Renal biyopsinin duyarlılığı %95 iken, kolon biyopsisinin %75'tir (3). Geç tanı almak, tanıdan itibaren geçen sürenin uzun olması, düzenli kolşisin kullanmamak ve MEFV gen mutasyonu taşımak olarak sıralanabilecek faktörler amiloid birikimi açısından anlamlı olduğu bilinen risk faktörleridir.

Günümüzde AAA'nın yegane tedavisi ömür boyu kullanılması gereken kolşisindir. Kolşisinin düzenli kullanımında amiloid birikimini engellediği gösterilmiştir (4, 5). Özellikle 5 yıldan fazla AAA tedavisi gören, tanı yaşı gecikmiş hastalarda, düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan ve AAA (*Mediterranean Fever*, MEFV) gen ailesinden mutasyonu olan hastalarda amiloid birikimi olasılığı yüksek bulunmuştur (6, 7, 8, 9). Bununla birlikte hastalarda hem AAA'ya hem de kolşisine bağlı gastrointestinal sistem yakınmaları olmaktadır. AAA'lı hastaların birçoğunun yakınması olan ishalin gastrointestinal sistemde biriken amiloidden dolayı mı yoksa kolşisinin sık görülen bir yan etkisinden mi olduğu net değildir (9).

Çocuk hastaların acil servislere solunum sistemi enfeksiyonlarından sonra en sık başvuru yakınmaları gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Günümüzde gerek acil servislere gerekse pediatri polikliniklerinde gastrointestinal sistem yakınmasının değerlendirilmesinde uygulanan bir sorgulama yöntemi yoktur. Klinisyenin gastrointestinal sistem yakınması ile başvuran hastada ilk yapması gereken organik nedenleri dışlamaktır. Organik nedenler dışlandıktan sonra fonksiyonel hastalık araştırılmalıdır. Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları tanısını koymak oldukça güçtür. Fonksiyonel hastalıklar birbiri içine geçmiş ve birbirlerinden ayırılması zordur. Bunun için ayrıntılı fizik muayene, öykü ve kategorizasyon gerekmektedir. Çocuklarda gastrointestinal sistemde fonksiyonel hastalıkların tanı ve sınıflandırması için ilk olarak 2006 yılında Roma III anketi oluşturulmuştur. Bu ankette fonksiyonel olan ve birbiri içine geçmiş gastrointestinal hastalıklar ayırılarak tanı konulabilmektedir. Roma III anketinin en önemli özellikleri, klinik deneyimlere dayandırılması, yakınma süresinin son 2 aylık periyodu kapsamaması, literatürdeki kaynaklardan oluşturulması ve ağızdan anüse kadar gruplara ayrılmış olmasıdır (10). AAA tanılı hastaların da tedavi sürecinde olan yakınmalarının AAA ataklarına, kolşisin kullanımına ya da AAA tanısı öncesi mevcut olan gastrointestinal yakınmalara mı bağlı olduğunu bilmek için hastaların gastrointestinal yakınmalarına yönelik standardizasyon ve sınıflandırma gerekmektedir. Güncel bilgilere göre, genel olarak, standardizasyon ve tanı için uygulanabilecek en güvenilir anket Roma III'tür.

Dışkılama; rektum, anüs, perineal ve abdominal kasların birlikte yürüttüğü santral sinir sisteminin kontrolünde gerçekleşen karmaşık bir fizyolojidir. Rektumda bulunan internal ve eksternal sfinkterlerin fonksiyonlarını ve yerleşimlerini belirlemek için çeşitli teknikler ve cihazlar kullanıma girmiştir. Günümüzde en sık kullanılan teknik anorektal manometridir. En güvenilir sonuçlar 8 kanallı ve su sistemli çalışan cihazlarla elde edilmektedir (11,12). Dışkı kaçırma ve dışkılama güçlüğüne tanısız değerlendirilmesinde kullanılan semptomların fizyopatolojik mekanizmalarını ortaya koyan çok sayıda testten oluşur. Anorektal manometri ile dışkılamada birincil rol oynayan rektumdaki internal ve eksternal sfinkterlerin çalışma mekanizması aydınlatılabilmektedir. Çocuklarda anorektal manometri işleminin kullanım alanlarını basitten karmaşığa doğru sıralayacak olursak, kabızlık, dışkı ve idrar kaçırma, anorektal malformasyonlar ve tanı koymakta da yüksek duyarlılığa sahip olduğu

Hirschsprung Hastalığı olarak sayabiliriz (13). Literatürde anorektal manometri ile ilgili erişkin hastalara ait özellikle kadın doğum ve genel cerrahi klinikleri tarafından yapılmış birçok çalışma varken, çocuklara ait çalışmalar ise oldukça az ve güvenilirliği düşüktür. Mevcut az sayıdaki çalışma ise farklı cihazlar ve farklı özellikte kataterler kullanılarak yapılmıştır. Buna bağlı olarak da pediatrik yaş grubunda evrensel anorektal manometri test sonuçları referans aralığı yoktur. Ayrıca, gastrointestinal tulumula seyredebilen amiloidozun anorektal fonksiyonlar üzerine olası etkisini gösteren erişkin ya da çocuk çalışması yoktur.

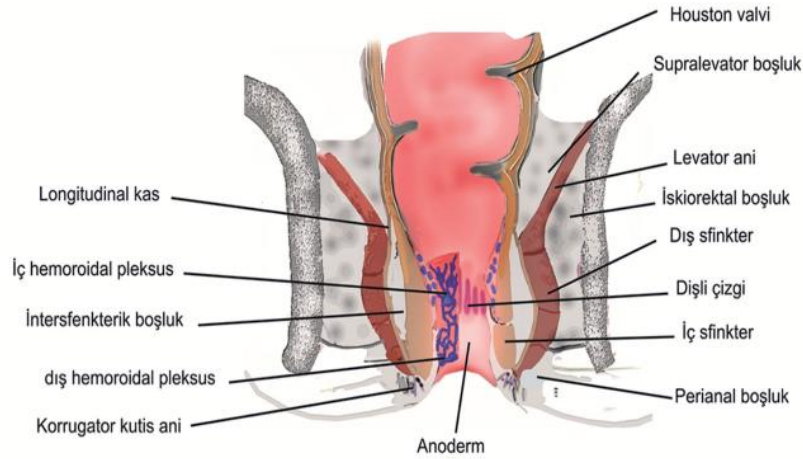
Bu çalışmada, kolon mukozasında biriken amiloidin anorektal manometri testine yansması olası sonuçlarını değerlendirmek, potansiyel risk faktörlerini taşıyan hastalarda anorektal manometrik değerlendirmede bir fark olup olmadığını belirlemek, özellikle, amiloid birikimi olan ve olmayan çocuklardaki farklılıkları saptamak ve gastrointestinal fonksiyonların değerlendirilmesinde standart sorgulama yöntemi olan Roma III anketinin AAA'lı çocuklarda kullanımını değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anorektal Bölge

2.1.1. Anorektal bölge anatomisi

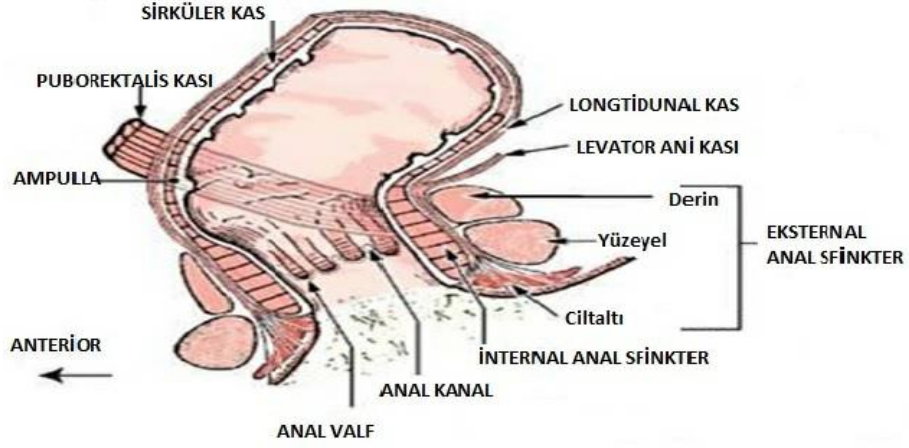
Sigmoid kolon promontoryum seviyesinde sakrum konkavitesine doğru dönerek rektosigmoid köşeyi oluşturur. Rektum, sakrum ve koksiks kurvaturu boyunca aşağı iner ve koksiksin 2-3 cm altında levator ani kaslarını geçerek sonlanır. Bu seviyede aşağı ve arkaya doğru dönerek anal kanalı oluşturur (Şekil 1). Rektumda kolondan farklı olarak tenya, mezenter, haustra ve appendiks epiploikalar yoktur. Rektum içten dışa mukoza, submukoza ve müsküler tabakadan oluşmaktadır. Submukoza kollajenin yoğun bulunduğu, en güçlü tabakadır. Müsküler tabaka içeride sirküler, dışarıda tüm rektum yüzeyini kaplayan longitudinal kaslardan oluşur. Rektumun sigmoidle birleşim yerinde seroza tabakası da bulunmaktadır. Üst 1/3'lük kısmın ön ve yanda, orta 1/3'te sadece önde periton ile kaplı iken alt 1/3'te periton bulunmaz (12, 14).



Şekil 1. Anal Kanal İç Yapısı, Anorektal Bölgedeki Boşlukların Önden Görünümü

(www.proktoklinik.com'dan (15) alınmıştır.)

İntestinal traktın son parçası olan anal kanal fekal kontinansın temelini oluşturur. Levator ani seviyesinde başlayıp *anal verge*'te sonlanır. Anal kanal kuvvetli kaslarla çevrelenmiştir. Özellikle puborektalis kası sayesinde tonik kontraksiyonla ön-arka doğrultuda kapalı durur (Şekil 2).

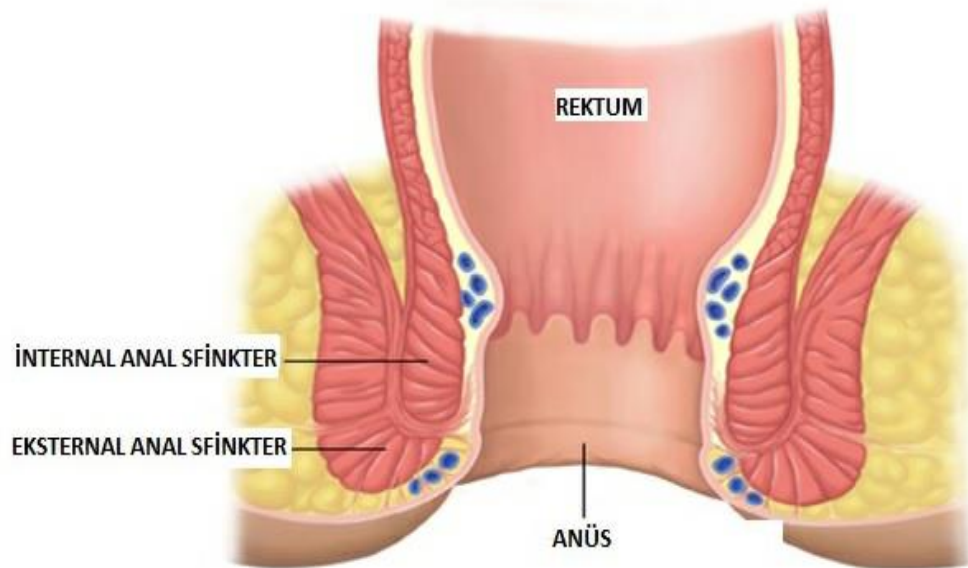


Şekil 2. Anal Kanal Sfinkter ve Kas Yapısı

(www.med.uc.edu'dan (16) uyarlanmıştır.)

İç sfinkter rektum düz kasının aşağı seviyedeki kalınlaşmasıdır. Dışkılama haricinde sürekli, istem dışı kontraksiyon halindedir. Anorektal halka seviyesinde, rektumun longitudinal kas tabakası, levator ani ve pelvik fasyadan gelen liflerin birleşmesiyle oluşur. Longitudinal kas iç ve dış sfinkterler arasından aşağı inerek sfinkterleri birbirine bağlar (17).

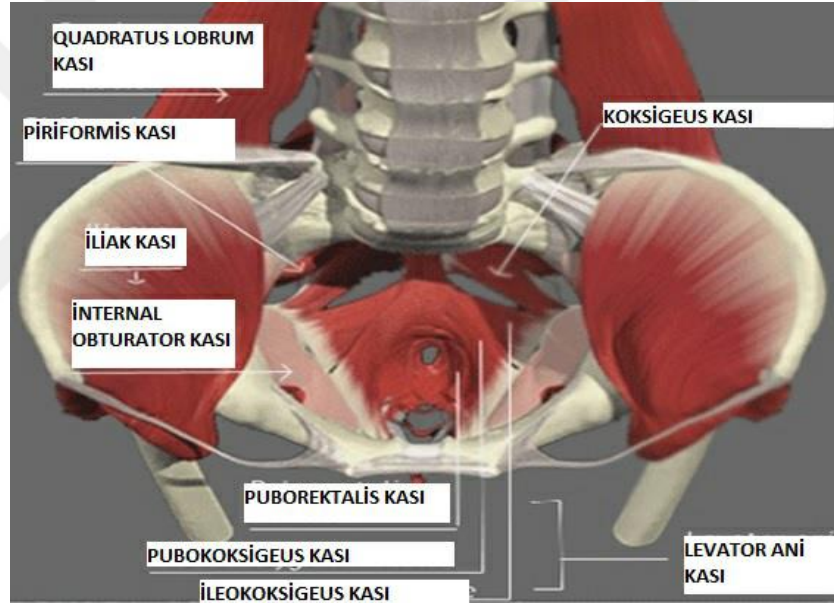
Dış sfinkter anal kanalı çevreleyen çizgili kastan oluşan ve istemli hareket eden kastır (Şekil 3). Diğer çizgili kaslardan farklı olarak dinlenim halinde tonik aktiviteye sahiptir. İstemli sıkma basıncının %100'ünü sağlar (17).



Şekil 3. Dış ve İç Sfinkter Anatomisi

(<http://www.colorectal-surgeon.com>'dan (18) uyarlanmıştır.)

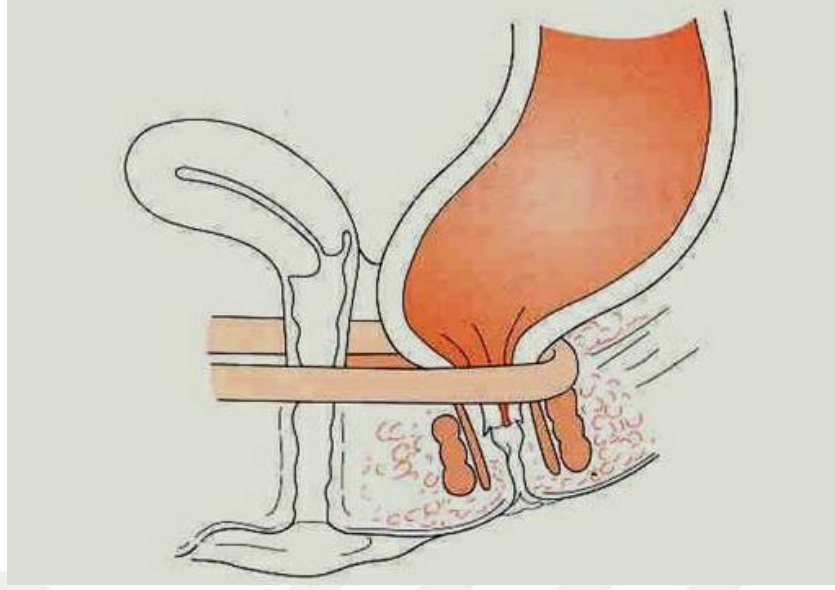
Pelvis tabanının anatomik yapısını pasif ve aktif anatomik yapılar olarak sınıflandırabiliriz. Pasif yapı kemik (sakrum, koksiks, iskiyum) ve bağ dokudan oluşurken, aktif yapı ise levator ani kası ve pudental ile sakral ağ sinirlerinden oluşmaktadır. Pelvis tabanı levator ani tarafından oluşturulur. Levator ani üç kastan oluşur. Bunlar; iliokoksigeus, pubokoksigeus ve puborektalistir (17). Puborektalis simfiz pubis ve ürogenital diyaframın arka kısmından çıkar. Anorektal bileşkenin yanında geriye doğru uzanır ve rektumun hemen arkasında diğer taraftan gelen kasla birleşir (Şekil 4).



Şekil 4. Levator Ani Kas Kompleksi

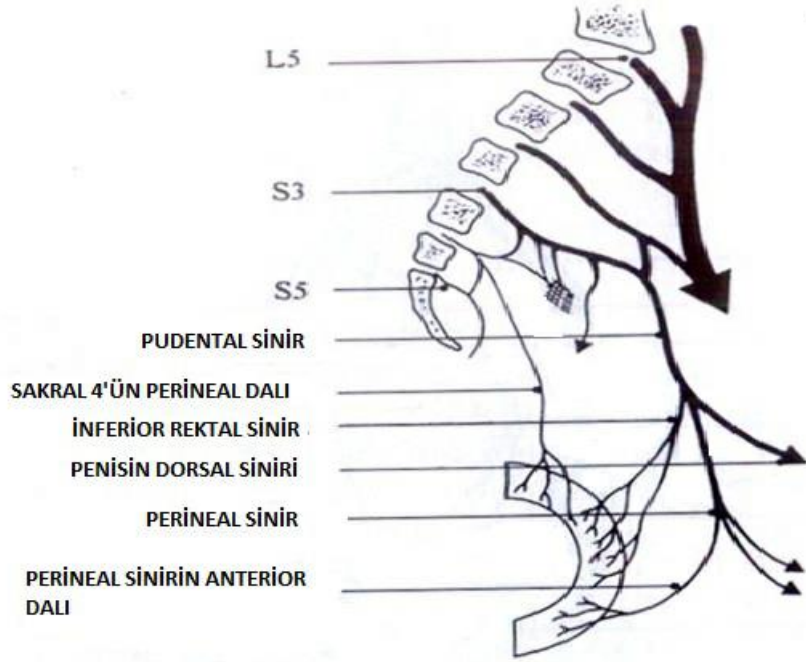
(<http://trialx.com>'dan (19) uyarlanmıştır.)

Puborektalis kası rektumu pelvis kemiklerine U şeklinde asar ve anorektal açığı meydana getirir. İç ve dış sfinkterin üst bölümleri ile de birleşerek anorektal halkayı oluşturur. Dışkılama işlevi sırasında rektumu yükseltmekle görevlidir (Şekil 5).



Şekil 5. Puborektalis Kasının Anorektal Açı Oluşturması
(www.fotosearch.com'dan (20) alınmıştır.)

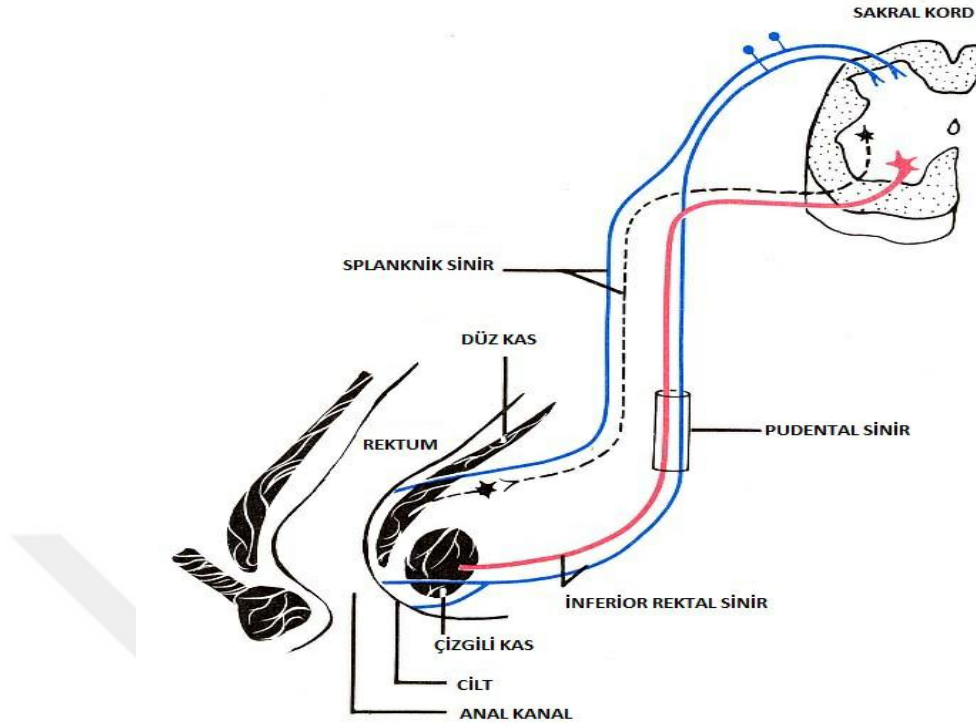
Pelvik kasları, anal sfinkterler ve üriner sfinkterler omuriliğin 2., 3., 4., sakral ön boynuz nöronlarının aksonları tarafından oluşan sinirlerle inerve edilir. Koksigeal kasın üst kenarının hizasından pudendus siniri çıkar ve aşağıya doğru seyrederek. Sakrospinal bağ ile sakrotuberal bağın arasında oluşan açıklıktan geçer ve bir orta bir de yan dal olmak üzere ikiye ayrılır. Yan dal nervus penis dorsalisi oluşturur. Orta dal ise tüm anal sfinkterleri ve pelvis taban kaslarının alt yüzünü inerve etmek üzere dal verdikten sonra genital organları inerve etmek üzere devam eder (Şekil 6). Pelvis taban kaslarının üst yüzünün inervasyonu, sakral ağın sinirleri tarafından sağlanır (21).



Şekil 6. Pelvik ve Perineal Bölgenin Sinir İnervasyonu
(www.bristolsurgery.com'dan (22) uyarlanmıştır.)

2.1.1.1. Rektal duyum

Anal kanal dışı tüm sindirim sisteminde olduğu gibi, rektum da dokunmakla, kesmekle ağrıya duyarsızdır. Ancak rektum basınca yani gerilmeye duyarlıdır. Anal kanalın aksine rektum duvarında serbest veya organize sinir ucu yoktur. Rektum duyumunun merkezi sinir sistemine iletimi S2, S3 ve S4 köklerinden parasempatik sistem ile olmaktadır (23, 24). Kolon tipi yani rektumun proksimalinin gerilmesinin duyumu ise sempatik sinir sistemi aracılığıyla (Şekil 7).



Şekil 7. Pelvik Bölgenin Otonomik Sinir İnervasyonu
(www.dartmouth.edu'dan (25) uyarlanmıştır.)

2.1.1.2. Anal duyum

Anal kanal dokunmaya ve ağrıya oldukça hassastır. Anal kanalda Meissner cisimcikleri dokunmayı, genital cisimcikler friksiyonu, Golgi-Mazzoni cisimcikleri basıncı, Krause cisimcikleri soğuğa hassasiyeti, Pacini cisimcikleri ise basıncı algırlarlar (26).

Anal kanaldan merkezi sinir sistemine ileti pudental sinirin alt hemoroidal dalı aracılığı ile S2, S3 ve S4 köklerine taşınmaktadır. Gaz, dışkı ayırımı ve kontinansta en az bir taraf S3 sinir kökünün sağlıklı olması gerekmektedir (23, 24).

2.1.2. Anorektal bölge fizyolojisi

Anorektal bölgenin iki önemli fonksiyonu bulunmaktadır. Birincisi dışkılama iken, ikincisi kontinanstır. Dışkılama ile kontinans arasında bulunan bu kadar ince bir ayırım için de oldukça gelişmiş bir duyum ve uygulama sistemi vardır. Duyum sinir ağı ile olurken uygulama ise sinir-kas kompleksi sayesinde gerçekleşir (26).

2.1.2.1. İnternal sfinkter işlevi

İnternal sfinkter sürekli olarak kasılı bulunan bir kastır. Kasılmaları sinüzoidal olup erişkinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda dakika 16 kez olduğu görülmüştür. İnternal sfinkterde elektriksel aktivite arttığında anal kanal basıncı da artmaktadır. İnternal sfinkterin sürekli kasılma aktivitesi ancak rektoanal refleksin dışkı ile uyarılması sonucu durmaktadır ve sfinkter gevşemektedir. Dinlenim durumundaki anal kanal basıncının %70-85'i internal sfinkter tarafından sağlanmaktadır (26).

2.1.2.2. Eksternal sfinkter işlevi

İstemli kas olmasına karşın eksternal sfinkter de uykuda dahi sürekli olarak aktiftir. Öksürme gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda sfinkter aktivitesi artmaktadır. İstemli olmasına rağmen tıpkı internal sfinkter de olduğu gibi refleks sistemine bağlıdır. Rektumdaki hafif basınç artışı ile internal sfinkter gevşerken, eksternal sfinkterde kasılma gözlenir . Bu kasılma rektumda basınç olduğu sürece devam eder. Basınç dışkılama için yeterli düzeye ulaştığında ise eksternal sfinkterde de gevşeme görülür (26).

2.1.3. Kontinans

Kontinans dışkı ve idrarı istemli ve kontrollü bir şekilde tutabilmektir. Kontinans anal kanalı saran sfinkterler, rektum ve sinir sisteminin üstlendiği karmaşık bir mekanizmadır. Bu mekanizma ilk 1965 yılında "*flutter valve*" kuramıyla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriye göre karın içi basınç rektum altına güç uygulayarak yüksek basınçlı bir bölge oluşturmakta, sonuç olarak rektum kapanmakta ve içeriği anal kanala geçememektedir. Anal sfinkterler ise kaçakları kontrol eden ikincil sistemler olarak kabul edilirdi. 1971'de anal kanalın orta kısmında yüksek

basıncı bir bölge saptanırken rektumda herhangi bir yüksek basınç bölgesi saptanamamıştır. 1975'te "*flap valve*" kuramı ileri sürülmüştür (27). Bu teoriye göre dar açılı bir anorektal geçişin kontinansı sağladığı ileri sürülmüştür. Rektum ön duvarında oluşan kuvvetler sonucu rektum ön duvarı mukozası anal kanala doğru ilerlemekte ve böylece anal kanal girişini kapattığı düşünülmüştür. Günümüzde "*flap valve*" teorisi popülaritesini rektoanal kanalın açısının bozulması gereken cerrahi girişimlerden sonra dahi kontinansın devam etmesi nedeniyle yitirmiş olsa da rektoanal açının kontinanstaki yadırganamayacağı da unutulmamalıdır. Güncel bilgiler ışığında kontinansın birincil sorumluları anal sfinkterler olarak düşünülmektedir (27). Erişkin cerrahlara göre kontinanstaki etkili olan bir diğer mekanizma ise anal kanalda dizili olan hemoroidal yastıkçıklardır. Bu yastıkçıklar kan ile dolarak anal kanaldan hava ve dışkı çıkışını engellemekte yardımcıdırlar. Ancak bu teoride henüz ispatlanmamıştır (27).

2.1.4. Dışkılama

Dışkılama kontrolü hayatın ilk yılında refleks olarak yönetilirken, ikinci yıldan itibaren kortikal kontrol tarafından yönetilir. Dışkılama anorektal bölge kas grubunun, motor ve sensoriyal sinirlerin bir arada eş güdümlü işleviyle gerçekleşir. İnen kolondan sigmoid kolona gelen fekal kitle, sigmoid dolup gerilince peristaltik hareketlerle rektuma itilir. Rektumda basınç artışı gerçekleştiğinde pelvik taban kaslarında bulunan baro-reseptörler miyenterik plexusu uyarak merkezi sinir sistemine ileti taşınır ve rekto-anal inhibisyon refleksi oluşur. Bu refleks sayesinde internal sfinkter ve anal kanal gevşer. Eksternal anal sfinkter ise kasılmasına devam ederek anal kanal distali kapalı kalır. Huni şekline gelen anal kanal dışkı ve hava ile dolar. Rektumdaki basıncın yeterli olmaması ya da kişinin defekasyon yapmak istememesi durumunda internal sfinkter tekrar kasılır ve anal kanaldaki dışkı yukarı doğru itilir. Rektumdaki basıncın yeteri kadar arttığı, internal sfinkterin gevşediği ve buna eksternal sfinkterin de katılıp anal kanal ve rektum eksenleri arasındaki açının arttığı durumlarda ise ıkınma ile pelvis basıncı arttırılıp pelvis tabanının gevşemesiyle dışkılama gerçekleşir. Erişkinlerde dışkılama için yeterli olan rektumdaki basıncın 150-200 ml hava olduğu belirtilirken pediyatrik yaş grubunda ise 25-50 ml havanın yeterli olduğu söylenmektedir. Dışkılama yapmadan sadece gaz çıkartma sağlanmasında ise hava,

sıvı ve gazın sıcaklıkları arasındaki 0,6 santigrat derecelik farkları dahi algılayabilen anal kanal geçiş epitelinde bulunan reseptörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (28).

2.1.5. Kabızlık

Kabızlık çocukluk döneminde sık rastlanmasına rağmen tanı ve tedavisinde sorunlar yaşanan bir yakınma olup, haftada üç defadan az dışkılama ve/veya dışkı kıvamının sert olması ve isteğe bağlı dışkı tutma olarak tanımlanır. Okul öncesi çocukların yaklaşık %3'ü, okul çağındaki çocukların ise %1-2'si kabızlıktan yakını. Genel pediatri polikliniklerinin %3-5'ini, pediatrik gastroenteroloji polikliniklerinin ise %25'e kadar yüksek bir oranını kabız hastaları oluşturur. Kabızlık insidansı tuvalet eğitiminin olduğu 2-4 yaşları arasında en üst seviyeye çıkar. Çocuklarda kabızlığın en yaygın sebebi ağrılı ve zor bir dışkılama sonrası çocuğun defekasyonu geciktirmeye başlaması yani dışkı tutmasıyla ortaya çıkan sonradan kazanılmış bir davranıştır. Altta yatan doğumsal, gastrointestinal, anatomik, sistemik veya cerrahi bir neden bulunmaması durumunda bu tür kabızlıklara fonksiyonel kabızlık denilmektedir. Fonksiyonel kabızlık çocukluk dönemi kabızlığının %95'ini oluşturmaktadır. Organik kabızlık ise çocukluk dönemi kabızlık vakalarının %5'ini oluşturmaktadır. Fonksiyonel kabızlık nedenlerinden en sık karşılaşılanlar; posadan fakir diyet, yetersiz beslenme ve malnutrisyon, zorlayıcı tuvalet eğitimi ile kolon tembelliğidir. Organik kabızlık nedenlerinden en sık karşılaşılanlar ise anorektal malformasyonlar, metabolik ve gastrointestinal hastalıklar ile nöropatik hastalıklardır (28).

Kronik kabızlık, son iki ay içinde, üç haftada, birden daha az sayıda dışkılama, haftada birden fazla sayıda dışkı kaçırma, rektum muayenesinde palpe edilen büyük dışkı kitleleri, tuvaleti tıkayacak derecede büyük dışkılamalar, dışkı tutma davranışı, dışkı biriktirme postürü ve ağrılı dışkılama gibi durumlardan iki veya daha fazlasının bir arada olması olarak tanımlanmaktadır (29). Çocukluk çağında kabızlık basit bir yakınma olarak başlayıp eğer yeterli tedavi uygulanmazsa daha komplike bir hal alarak gerek çocuğun yaşam konforunu gerekse de büyüme ve gelişmesini etkileyebilecek kadar ciddi boyutlara ulaşabilir (28).

Yeterli süre tedavi almasına rağmen kabızlığı düzelmeyen hastalarda organik nedenleri tekrar değerlendirmek amaçlı ileri tetkik yapılabilir. Bunlar; baryumlu kolon grafisi, anorektal manometri, kolonik geçiş zamanı ve rektal biyopsidir.

2.1.6. Dışkı kaçırma

Dört yaş ve üstü çocuklarda, üç ay boyunca, en az ayda bir kez olan çamaşırına veya uygun olmayan bir yere dışkının yapılması olarak tanımlanmaktadır (29). Dışkı kaçırma olgularının %95'ten fazlasına neden enkoprezistir. Primer enkoprezis dışkı kontrolü hiç gelişmemiş çocukları, sekonder enkoprezis ise yaşamının bir döneminde dışkı kontrolü geliştikten sonra dışkı kaçırmaya başlayan çocukları tanımlar (12). 7-8 yaş grubu çocukların %1,5'unda görülen enkoprezis, erkeklerde kızlara oranla 2,5-6 kat daha fazladır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuklarda enkoprezis sıklığı %0,43 (erkek/kız: 2,28) olarak bulunmuştur (30). Enkoprezis sıklıkla fekal retansiyon sonucu gelişen kabızlığa eşlik eder. Ağrılı dışkılama sonrası dışkının tutulması ve dışkının sıvı içeriğinin barsak tarafından emilimi sonrası daha katı hali alması ve tekrardan ağrılı dışkılamayla giden bir kısır döngü oluşur. Çocuklarda fekal retansiyona bağlı megarektum oluşur. Biriken dışkı anal sfinkterin tutabileceği düzeyden daha fazla basınca ulaştığında, dışkı kendiliğinden iç çamaşırlarını kirletecek şekilde kaçar.

Tedavinin temeli kolonu boşaltmak ve boş tutmaktır. Tedavi tıpkı kabızlıkta olduğu gibi ebeveynlerin bilgilendirilmesi, rektal veya oral yoldan sertleşmiş dışkının boşaltılması, oral dışkı yumuşatıcı tedavinin başlanması, tedavinin kademeli olarak kesilmesi şeklindedir. Ancak dışkı kaçırma yakınması olan çocukların hastalık başlangıçlarının kabızlık yakınması olan çocuklara göre daha eskiye dayanması nedeniyle tedavinin kabızlığa göre daha uzun süre devam edilmesi uygundur.

2.1.7. Roma III anketi

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar yapısal ve biyokimyasal patolojilerle açıklanamayan kronik ve tekrarlayan semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar çocuk gastroenterolojisi ve cerrahisi kliniklerinin sıkça karşılaştıkları hastalıklardır. Ancak gastrointestinal hastalıkların fonksiyonel olduğunu söyleyebilmek amacıyla standardizasyon oluşturulmuştur. İlk konsensus 1994, ikincisi 2000 ve üçüncüsü 2006'da olmak üzere kriterler ve anketler oluşturulmuştur. Ancak pediatrik yaş grubunu kapsayan ilk anket Roma II'dir. Roma II anketinin pediatrik yaş grubunda değerlendirilmesini kapsayan literatürde kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Pediatrik yaş grubunu da içeren konsensus son olarak

2006’da yayınlanan Roma III anketidir. Roma III’ün Roma II’den semptom odaklı olması, klinik deneyimlerin dahilinde geliştirilmesi, yaş gruplarına göre ayrılması, abdominal migren ve siklik kusma sendromu dışındaki hastalıklarda yakınmaların son 3 ay için değil son 2 ay için değerlendirilmesi, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi kapsamı ile farklılık göstermektedir. Çocukluk dönemi için geçerli 4 yaş üstü ebeveyninden bilgi alınan ve hastadan bilgi alınan olmak üzere 2 adet anket bulunmaktadır. Roma III anketi içinde değerlendirilen başlıklar aşağıdaki tabloda verildi (Tablo 1) (31).

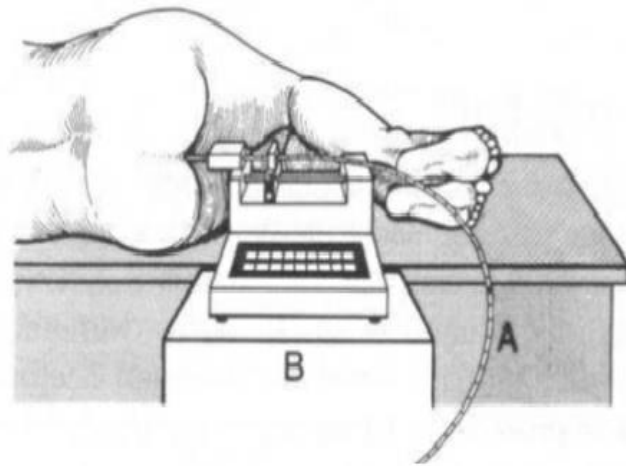
Tablo 1. Roma III Kriterlerine Göre Pediatrik Yaş Grubunda Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar (31)

1-Kusma ve Aerofaji	1A- Adolesan Ruminasyon Sendromu
	1B- Siklik Kusma Sendromu
	1C- Aerofaji
2- Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalığa Bağlı Abdominal Ağrı	2A- Fonksiyonel Dispepsi
	2B- İrritabl Barsak Sendromu
	2C- Abdominal Migren
	2D- Çocukluk Çağı Fonksiyonel Abdominal Ağrı
	2D1- Çocukluk Çağı Fonksiyonel Abdominal Ağrı Sendromu
3- Konstipasyon ve İnkontinans	3A- Fonksiyonel Kabızlık
	3B- Retansiyonsuz Fekal İnkontinans

Adolesan ruminasyon sendromu ve fonksiyonel kabızlık pediatrik yaş grubuna eklenmiş olup fonksiyonel fekal retansiyon, fonksiyonel kabızlık grubunun içine dahil edilmiştir. Konsensusun da belirttiği üzere Roma III anketi ve değerlendirilmesinin yaygınlaşması ve geçerliliğinin kanıtlanması için çok sayıda klinik çalışmayla desteklenmelidir. Çalışmada kullanılan Roma III anketi ektedir (Ek. 1).

2.2. Anorektal Manometri İşlemi

Anorektal manometri anal sfinkter aktivasyonu ile rektal duvar arasındaki koordinasyon ve anorektal kas tonusu hakkında bilgi edinmeyi sağlayan tanısal bir inceleme yöntemidir. Başlıca anorektal manometri testinin endikasyonlarını pediatrik yaş grubunda kronik konstipasyon, fekal inkontinans, Hirschprung Hastalığı şüphesi, anorektal malformasyon nedeniyle opere edilmiş hastalar oluştururken, erişkin hasta grubunda obstetrik, cerrahi veya travmatik bir yaralanmayla oluşan sfinkter defektinin yerini ve büyüklüğünün saptanması, preoperatif sfinkter fonksiyonlarının araştırılması oluşturmaktadır (32). Anorektal manometri, anal kanalın basıncını, uzunluğunu, fonksiyonunu ve motilitesini gösterir. Özellikle fekal inkontinans değerlendirilmesinde kullanılan semptomların fizyopatolojik mekanizmalarını ortaya koyan çok sayıda testten oluşur. İşlem için en uygun pozisyon sol omuz üstüne yan yatar şekildedir (Şekil 8). Kateter ile bağlantılı bilgisayar yazılımı sayesinde hastanın anal kanalı ve sfinkterleri hakkında bilgi edinilir (Şekil 9). Mental durumu yeterli hastalarda test hasta ile koordineli bir şekilde yapılır. İşlem öncelikle sfinkterin yerinin tayini ile başlar. Sfinkterin yerinin belirlenmesinden sonra sırasıyla dinlenim basıncı, sıkma basıncı, ıkınma basıncı, dissinerjik dışkılama varlığı, rektoanal inhibitör refleksin varlığı ve rektumun basınca karşı uyumu değerlendirilir. Kateter cinsine göre dört ayrı teknikle yapılır (12). Anorektal manometride değerlendirilen testler ve sonucuna göre şüphelenilen olası hastalıklar tabloda verilmiştir (Tablo 2).



Şekil 8. Anorektal Manometri İşlemi Sırasında Hasta Pozisyonu
(www.glown.com'dan (33) alınmıştır.)



Şekil 9. Anorektal Manometri Cihazı
(www.mdsanz.com'dan (34) alınmıştır.)

Tablo 2. Anorektal Manometride Uygulanan Testler Ve Yorumları (35)

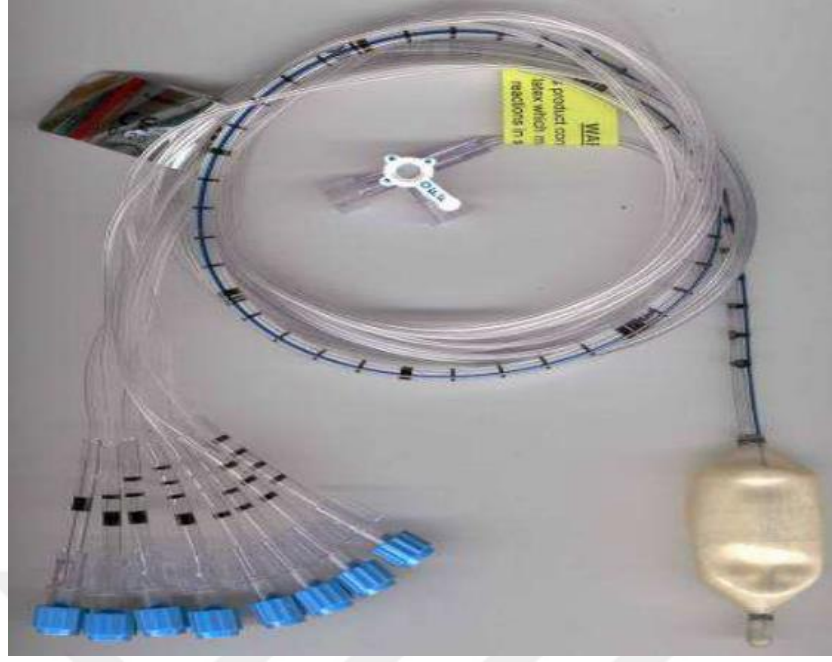
Test	Endikasyon	Değerlendirme
Dinlenim Basıncı	İnternal Anal Sfinkterin Değerlendirilmesi	Azalmış Basıncı = Zayıf veya Yırtılmış İnternal Anal Sfinkter
		Artmış Basıncı = Düz Kas Spazmı
Sıkma Basıncı	Eksternal Anal Sfinkter	Azalmış Basıncı = Miyojenik ve/veya Nörojenik Hastalıklar
		Sfinkter Sıkma Süresinin Kısalması = Olası Pudental Sinir Hasarı

Rektoanal İnhibitör Refleksi	Hirschprung Hastalığı Araştırılması	Mevcut = Hirschprung Hastalığı Değil
		Yok = Olası Hirschprung Hastalığı
İkınma Manevrası	Fonksiyonel Çıkış Obstruksiyonu	Düşen Anal Kanal Basıncı = Normal
		Artan Anal Kanal Basıncı = Dissinerjik Dışkılama
Rektal Kompliyans	Rektumun Mekanik Fonksiyonu	Artmış Kompliyans = Megarektum
		Azalmış Kompliyans = Fekal İnkontinans Riski

2.2.1. Anorektal manometri teknikleri

2.2.1.1. Kapiller perfüzyon tekniği

En sık kullanılan tekniktir. İçinden devamlı su perfüzyonu yapılan sekiz kanallı polivinil silindirik kateter ile durarak "pull through" tekniği veya belirli bir hızda devamlı çekerek dinlenimde ve istemli maksimum sıkma basıncı ölçülmesidir. Kateterin ucunda bir balon ve 90°'lik açılarda konsantrik olarak çepeçevre yerleştirilmiş balona 5 santimetre uzaklıkta dört adet basınç ölçer haricinde balona yani kateterin distaline doğru 0,5 santimetre aralıklarla dizilmiş 4 adet daha basınç ölçer bulunmaktadır (Şekil 10). Su perfüzyon sistemlerinin kateter etrafında yapay bir boşluk oluşturup teknik artefakta yol açarak hata payı taşıdığı öne sürülmüştür. Su perfüzyon hızı arttırılarak yapay boşluk ve basınç bir noktaya kadar artar, buna "erişim basıncı" adı verilir. Asıl ölçümler bu düzeyde yapılır ve su kaçağı başlayınca istemsiz kontraksiyonlar oluşabilir (12).



Şekil 10. 8 Kanallı Anorektal Manometri Kateteri
(www.hopkinsmedical.org'dan (36) alınmıştır.)

2.2.1.2. Mikrobalon probu ile kapalı teknik

Mikrobalon sisteminde dört kanallı, üç balonlu probalar kullanılmaktadır. Balonlardan biri rektumda, biri eksternal anal sfinkterde, diğeri ise internal anal sfinkterde basınç ölçümü yapar. Basit bir sistem olduğundan anal kanala yerleştirildikten sonra hareket ettirilmesi gerekmez. Başlangıçta spontan relaksasyon nedeniyle dinlenim basıncı birkaç dakika düşük bulunabilir. Anal kanalın bir bölgesinde ölçüm yapılabilir. Balonun kendi kompliyansı ve distorsyonu ölçümleri etkileyebilir (12).

2.2.1.3. Mikrotransduser tekniği

Perfüzyon sistemi yoktur ve 3-4 basınç kanalı vardır. Daha fizyolojik oturma pozisyonunda ölçüm yapılabilir. Pahalı ve kolay kırılmalarına karşın, gelecekte diğeri metodların yerini alabilir (12).

2.2.1.4. Çift balon tekniği

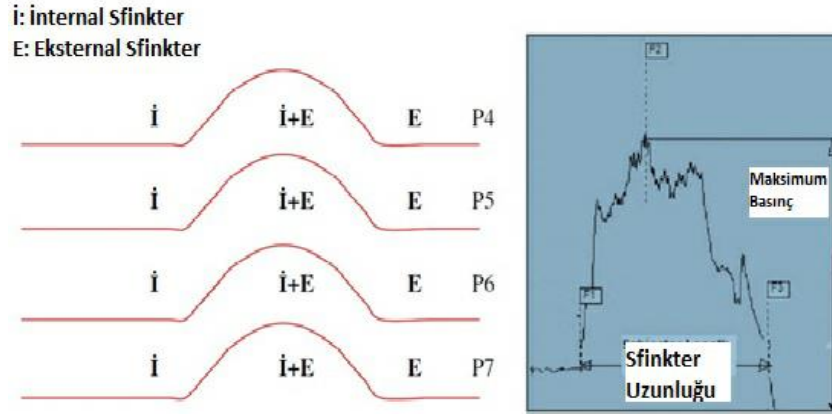
Dar bir metal silindire takılan çift boğumlu balon ile internal anal sfinkter ve eksternal anal sfinkter basınçları, silindirin içinden geçirilen üçüncü balon ise rektumun basıncını ayrı ayrı kaydeder (12).

Anorektal manometri işlemi sırasında basınç ölçümlerinde kullanılan teknik belirtilmelidir. Her teknik için yaş ve cinse bağlı normal değerler bilinmeli ve bunun için önce sağlıklı bireylerde dikkatli bir standardizasyon yapılmalıdır. Pediyatrik yaş grubunda normal değerlerin bilinmemesi testin en büyük eksikliğidir. Çalışma sırasında rektum boş olmalıdır. Bunun için lavman, laksatifler gerekirse rektal irrigasyonla barsak temizliği yapılmalıdır. İşlem boş olmayan bir rektumla yapılırsa kateter kanalları gayta ile tıkanabileceği için basıncın transdusere yansımaları engellenecektir.

Test sırasında klinik değeri olan dinlenme basıncı, maksimum sıkma basıncı, rektoanal inhibitör refleks, dışkılama sırasında sfinkterin rektum ile uyumu, rektumun kompliyansı ölçülebilir. Bu testler sırasıyla şunlardır:

A) Hızlı Anal Geri Çekme-Dinlenme (RPT-R; *Anal Rapid Pull Through Resting*) Testi:

Kateter rektuma gönderilir. Genelde radial sıralanmış (4, 5, 6, 7) kanallar ile çalışılır. Bu test sırasında hastanın uyumu çok önemli olup istemli kasılmalarda bulunmamalıdır. Derinlik tuşuna basılarak kateteri kaç santimetre içeri itildiyse yazılır. Teste RPT_R tuşuna basılarak başlanır. Kateter çekme kolu tuşuna basılır. Kateterin 1mm/sn'de kateteri otomatik geri çekimi başlatılır. Radial kanallar sfinktere geldiğinde basınç artışı görülür. Bu test sonucunda anal sfinkterin yerini ve uzunluğunu tespit etmiş olunur. Şekildeki gibi bir grafik elde edilir (Şekil 11). Sfinkterin yeri belirlendikten sonra kateteri çekme tuşuna tekrar basılıp çekme kolu durdurulur. RPT-R tuşuna da tekrar basıldığında işlem sonlandırılmış olur. Bilgisayardaki yazılım otomatik olarak basınç değişimlerini algılar ve basıncın yükselmeye başladığı noktayı internal sfinktere giriş anı, basıncın düştüğü anı ise sfinkterin bittiği yer olarak dinlenme basıncıyla birlikte anal kanalın uzunluğunu da ekleyerek hesaplar.

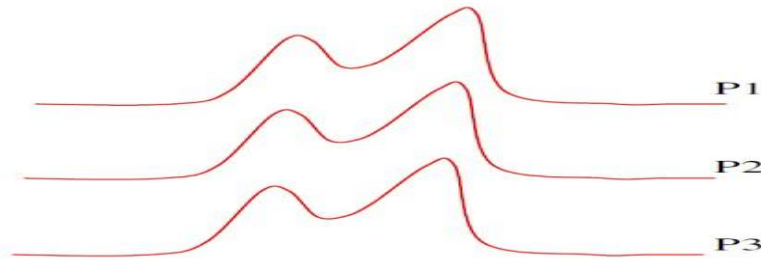


Şekil 11. Hızlı Geri Çekme Testi İle Sfinkterin Yerin Saptanması

(www.menfis.it'den (37) alınmıştır.) Kateterin geri çekilmesi sırasında kateter üzerinde aynı düzlemde yer alan P4, P5, P6, P7 basınç ölçerleri internal sfinktere geldiğinde basınçta yükselme görülür. Basınç ölçerler sfinkterden çıktığında basınç tekrar düşer. Bilgisayar yazılımı, basıncın yükselmeye başlayıp düşüşe geçtiği süre üzerinden sfinkterin uzunluğunu hesaplar.

B) Sıkma (SQUEEZE) Testi:

Eksternal sfinkterin sıkma gücünü ölçmek için yapılır. RPT-R testinde anal sfinkterin yeri tespit edilerek işaretlenir. Daha sonra bu teste başlanır. Kateter tespit edilmiş olan derinliğe gönderilir. Hastaya anüsünü dışkı kaçırmaması gerekiyormuş gibi sıkması söylenir. Sıkmaaya bağlı olarak şekildeki gibi bir eğri tespit edilir (Şekil 12). Normal olarak hastanın en az 3 saniye anüsünü sıktığını görmek gerekir. Hastaların istemli olarak sfinkterlerini sıktığında ulaşan basınç değerinin dinlenim basınç değerinin en az 2 katına çıkması beklenmektedir.

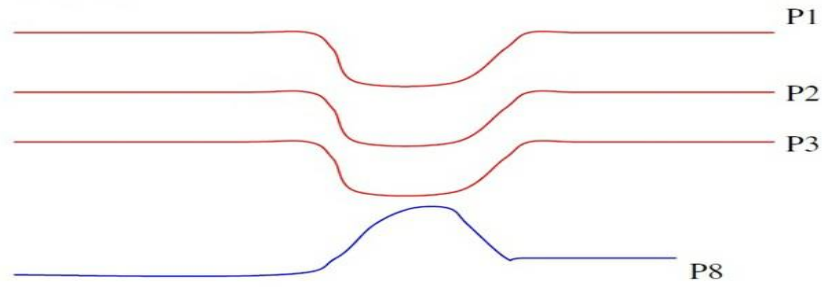


Şekil 12. Sıkma Testi Sırasında Dinlenim Basıncının Artışı

(www.menfis.it'den (37) alınmıştır.) P1, P2, P3 basınç ölçerleri internal sfinkterdedir. Hastadan anüsünü ve rektumunu sıkması istendiğinde dinlenim basıncı artmıştır.

C) İkinma/İtme (*PUSH/STRAIN*) Testi:

Bu test hastanın eksternal anal sfinkterinin relaksasyon kapasitesini tespit etmek için yapılır. Squeeze testinde olduğu gibi kateter sfinkterin olduğu derinliğe gönderilir. Hastayla uyumlu olacak şekilde ıkınması istenir. İkinma esnasında kateterlerin yerinin değişmemesi için tutulması uygundur. İkinmaya bağlı olarak anal sfinkterde relaksasyon gerçekleşeceğinden kanallarda basınç düşüşü, rektumda olan 8. kanalda ise kontraksiyona bağlı basınç artışı görülür. Hastanın ıkınması istendiğinde sfinkterde bulunan basınç ölçerler (Şekil 13’de; P1, P2, P3) dışkılama olabilmesi için sfinkterin gevşemesi gerekliliğinden dolayı basınç düşüşünü gösterirler. Rektumda bulunan basınçölçer (Şekil 13’de P8) ise rektumun gaytayı dışarı atmak için kasılması gerektiği için basınç artışı gösterir. Hastaların beklenen basınç değişimi şekildeki gibidir (Şekil 13). İkinma testi ile hastaların dissinerjik dışkılama varlığı tespit edilir.



Şekil 13. İkinma Testi Sırasında Sfinkterdeki Basınç Ölçerlerde Relaksasyon, Rektumdaki Basınç Ölçerde Basınç Artışı

(www.menfis.it’den (37) alınmıştır.) İnternal sfinkterde bulunan P1, P2 ve P3’te ıkınma ile birlikte relaksasyon görülürken rektumda bulunan P8 basınç ölçerinde basınçta artış görülür.

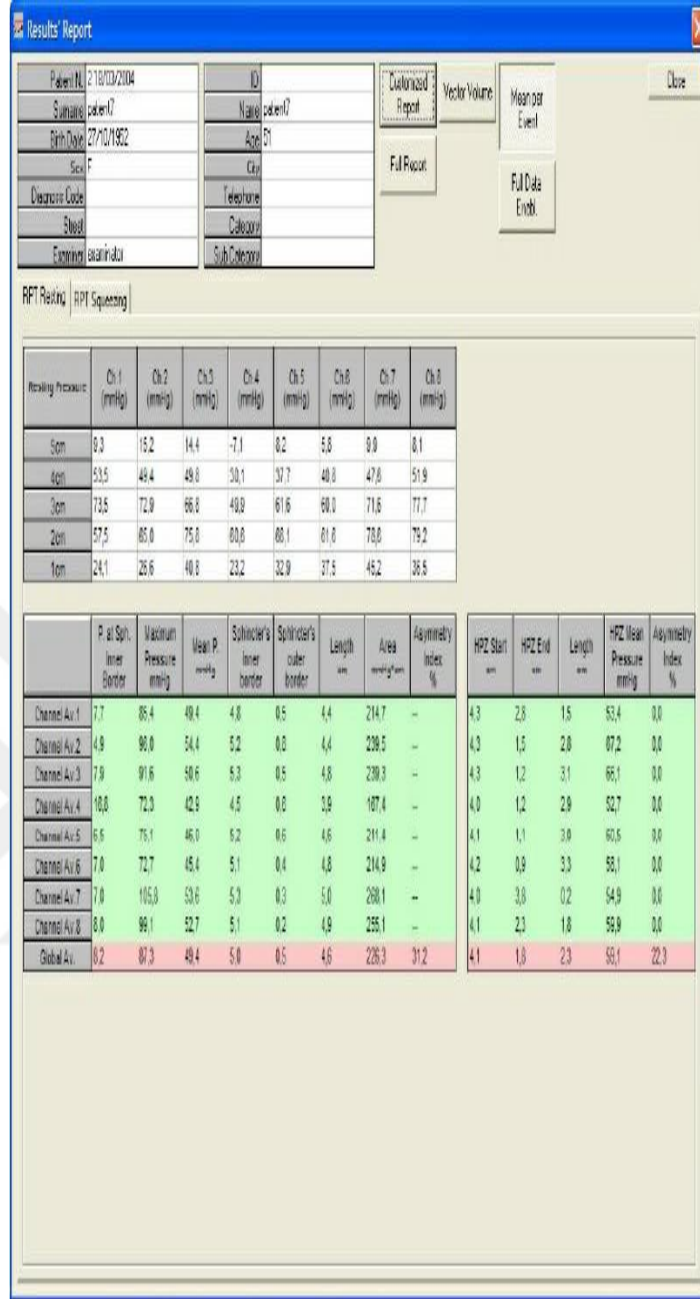
D) Rektoanal İnhibitör Refleks (*RAİR*)Testi:

Bu test sonucunda internal anal sfinkterin fonksiyonu tespit edilir. Sfinkterin relaksasyonunu görmek hedeflenir. İnternal sfinkterin yerini tespit etmiş olunan derinliğe radyal kanallar denk gelicek şekilde kateter gönderilir. Kateterin ucundaki balona her defasında ne kadar hava verileceği programa girilir. Örneğin 20 mililitreye ayarladığımızda şırınga ile her 20 mililitrelik hava verildiğinde hacim artış tuşuna basılır. Şırınga ile hava verildikten sonra sfinkterde olan kanallarda basıncın düştüğü görülmüyorsa hava miktarı arttırılarak hava verilmeye devam edilir. Eğer programa her defasında 20 mililitre hava verilecek şeklinde bilgi girilmişse hava veriş miktarı

20 mililitre arttırılarak yapılacaktır. Relaksasyon olduğunda RAİR tuşuna basılır. Hastaların beklenen basıç düşüş yüzdesi dinlenim basıncının en az %25'i kadardır. Beklenen grafik şekildeki gibidir (Şekil 14).

Şekil 14. Hacime Bağlı İnternal Sfinkterde Oluşan Relaksasyon (RAİR)

E) Uyum (COMPLIANCE) Testi



Şekil 15. Test Verilerinin Değerlendirilmesi

(www.menfis.it'den (37) alınmıştır.) Anorektal manometri testi yapıldıktan sonra program üzerinden veri analizi yapıp test değerlendirilir. Bilgisayar yazılımı test boyunca tüm verileri kaydeder. Kaydedilen veriler işlem sonunda sayısal verilere dönüştürülmüş olur. Şekilde görüldüğü gibi hastanın dinlenme basıncı, sıkma basıncı, sıkma testi sonucu dinlenme basıncını artırış katı, RAİR saptandığı sırada balondaki hacim, sfinkter relaksasyon yüzdesi, paradoksik kasılma varlığı/yokluğu, rektumun hacime bağlı basınca karşı uyumu sayısal olarak elde edilir.

3. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

3.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

AAA kalıtsal otoinflatuvar hastalıklar arasında en sık görülen hastalıktır ve dünyada 100,000'den fazla kişiyi etkilemektedir (1, 38).

AAA otoinflatuvar sendromların protipi olarak öne sürülmüştür. İlk vaka, 1908 yılında 16 yaşında reküren ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan etnik olarak Yahudi kökenli bir kızda tanımlanmış. İlk seri ise aynı hastalık semptomlarının taşıyıcısı olan allerjist Siegal tarafından 1945 yılında yayınlanmıştır (39). 1950 yılında Fransız Mamou ve Cattan, ilk kez hastalığın ailesel olduğunu ve ölümcül nefropatiye neden olabileceğini bildirmiştir. 1955 yılında nefropati gelişmiş ilk Türk vakalar tanımlanmıştır. Bu yıllarda Yahudi kökenli insanların Kuzey Afrika, Irak ve Türkiye'den İsrail'e göçüyle, geniş vaka raporları İsrail'den bildirilmeye başlanmıştır. Heller ve arkadaşları, hastalığın klasik üç özelliğini taşıyan Ailesel Akdeniz Ateşi (*Familial Mediterranean Fever*) ismini önermişler ve uluslararası kabulünü sağlamışlardır (40). Olguların yaklaşık yarısında aile hikayesi olmamasına karşın, hastalık otozomal çekinik geçiş gösterir. Hastalık, Akdeniz'e kıyısı olan topluluklarda görülüp ateş hastalığının en sık bileşenidir.

AAA hastalığı özellikle Doğu Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde sık görülür. Kuzey Afrikalı Sefardik (Endülüs-İspanya) Yahudileri'nde sık gözlenirken, Askenazi Yahudileri'nde nadirdir. Günümüzde Yunanistan, İtalya gibi Güneydoğu Avrupa ülkelerinde, Almanya, Polonya, Avusturya gibi orta Avrupa ülkelerinde, Uzakdoğu ülkelerinden Japonya'da AAA hastaları bildirilmiştir (41).

Türkiye'de hastalık prevalansı yaklaşık olarak 1:1000 iken, bu rakam İsrail'de 1:500'e kadar çıkabilmektedir (42). Taşıyıcılık frekansı ise popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Türklerde 1:5, Kuzey Afrika Yahudileri'nde 1:6-8, Irak Yahudileri'nde 1:13,3, İsrail'de 1:11, Ermenilerde 1:7, Araplarda 1:4,3 olarak saptanmıştır (41).

3.2. Etyopatogenez

Hastalığın etyopatogenezi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte bağışıklık sisteminde bir olayın rol oynadığı düşünülmektedir. AAA'da en belirgin patolojik özellik, serozal yüzeylerdeki inflamasyondur. Bu bölgelerden alınan sıvı ve doku örneklerinde belirgin bir nötrofil birikimi gözlenir. Nötrofillerin hangi mekanizma ile inflamasyon bölgesinde biriktikleri belli değildir. Yapılan ilk çalışmalarda, nötrofillerin normal fonksiyon ve morfoloji gösterdikleri saptanmıştır (43).

Tüm bu sitokinlerdeki değişikliklerin AAA patolojisindeki esas bozukluklar olmaktan daha çok ikincil değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

Bugün için bu patolojik değişiklikleri açıklayacak en önemli hipotez, atakların inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığıdır. Normalde peritoneal ve sinovyal sıvılar komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. Bu proteinin işlevi, normal koşullarda çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı nötralize etmek ve inflamasyonu aşırıya kaçmadan kontrol altında tutmaktır; eksikliğinde seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır (44). Bir başka çalışmada ise aynı proteinin proinflamatuvar bir sitokin ile IL-8'i de inhibe ettiği gösterilmiştir (45). IL-8 nötrofilleri uyarak adezyon moleküllerinin sunumunu böylece kemotaksisi artırır.

Hastalıkla ilgili MEFV geninin klonlanmasından sonra genin ürünü olan pyrin/marenostrinin inhibitör protein olduğu savunulmaktadır (40). Bu gen, esas olarak nötrofillerde eksprese olmaktadır. Son zamanlarda nötrofillerden daha az olmak üzere sinovyal sıvı ve fibroblast kültürlerinde de eksprese olduğu gösterilmiştir (45). Bu gende oluşan mutasyonlar, pyrin/marenostrin molekülünde yapısal değişiklikler oluşturup bu proteinin inflamasyondaki baskılayıcı işlevini ortadan kaldırmaktadır. Hastalığın ataklar halinde olmasının sebebinin, mutasyona uğramış bu molekülün normal koşullarda işlevini görmesi, fakat stres gibi bazı durumlarda inflamasyonu engelleyememesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (46). Asıl olarak nötrofillerde eksprese olmuş bir gen mutasyonunun hangi yolla serozal zarlarda inflamasyon oluşturduğu da iyi bilinmemektedir.

3.3. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Klinik Bulgular

Hastalık başlıca, karın, göğüs ve eklemleri tutan ağrılı, ateşli nöbetlerle karakterizedir. Hastaların çoğunda, nöbet esnasında veya nöbetten çok kısa bir süre sonra, akut faz reaktanları belirgin şekilde artar. Akut epizotlar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir. Rutin laboratuvar testleri normaldir. Atakların genel özellikleri çok benzerdir. Semptomların hızla oluşması, kısa sürmesi (6 saat-4 gün) yüksek ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), dayanılmaz ağrı, kendiliğinden remisyon ve tam düzelme olması karakteristiktir. Ataklar düzensiz aralıklarla ortaya çıkar. Genel olarak atakları başlatan özgün bir sebep bulunmazken, bazı hastalarda menstruasyon, emosyonel stres, yoğun fiziksel aktiviteler tetikleyici faktörlerdir (Tablo 3).

Tablo 3. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Atakların Tipi ve Prevalansı (9)

Tip	Ana Özellik	En Sık Yerleşimi	Prevalans(%)
Abdominal	Peritonit	Jeneralize	95
Eklem	Monoartrit	Büyük Eklemler	75
Göğüs	Plörit-Perikardit	Tek Taraflı	<40
Skrotal		Tek Taraflı	<5
Kas	Myalji	Bir veya Birkaç Kas Grubu	<1
Cilt	Erizipeloid	Baldır	<5
Tek başına ateş			25

Ateş, hastaların ortalama %90'ında görülür. AAA hastalığında atak süresince ateş, genellikle $38-40^{\circ}\text{C}$ arasındadır.

Epizodik febril abdominal ağrı, hastaların %95'inde görülür ve en sık rastlanan bulgudur. AAA hastalarında abdominal ataklar, akut abdomen klinik prezentasyonuna çok benzer ancak bunlarda semptom rezolüsyonu daima spontandır. AAA'ya bağlı ağrı, 24-72 saat içerisinde kendiliğinden düzelir. AAA ile ilişkili ağrılı epizotların, ağrıya neden olabilecek diğer durumlardan ayırt edilmesi gerekir. AAA hastalarında diğer abdominal ağrı nedenleri; kolşisin yan etkileri, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve vaskülitlerdir (47).

Eklem atakları, AAA hastalarında ikinci en sık manifestasyondur (48). Bazen hastalığın tek majör manifestasyonu olabilir. AAA hastalığında görülen klasik eklem tutulumu, akut monoartrit şeklinde olup, genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemleri (ayak bileği, diz, kalça) tutulur. Hastalardan alınan sinoviyal sıvı örneği bulanık, vizkositesi azalmış ve nötrofillerce zengindir. Gram boyama ve kültür sonuçları negatiftir. Rekürren artritli olan hastalar, artiküler tutulumu olmayan hastalara göre amiloidoz gelişimi açısından 3 kat daha fazla risk altındadır.

Erizipel benzeri eritem, AAA hastalığında karakteristik bir semptomdur ve bazen de ateş ve artrit ile birlikte oluşur. Erizipel benzeri eritem, AAA hastalarında, %28,3 oranında, omuz ile boyun bölgesi arasında gözlenir. 24-48 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Sellülit ile karışabilir.

Normal popülasyona göre AAA hastalarında vaskülit sıklığı daha fazladır. Bunun nedeni kompleks immün mekanizmalar ve abartılı kontrolsüz inflamatuvar cevaptır. AAA hastalarında en sık görülen vaskülit tipleri: Henoch- Schönlein Purpurası (%5), Poliarteritis Nodosa (%1), Behçet Hastalığı ve febril miyaljidir.

3.4. Ailesel Akdeniz Ateşinde Laboratuvar Bulguları

AAA hastalığına özgü laboratuvar testi yoktur. AAA atakları esnasında özgün olmayan bir akut faz yanıtı olur ve C-reaktif protein, fibrinojen, serum amiloid A, α 2-globulin, β -globulin düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı artar, lökositoz olur. Bu testlerin tümü genel olarak nöbetler arasında normaldir. Bazı hastalardaki akut faz yanıtı daha silik olarak ataklar arasında da sürebilir. Akut ataklar esnasında çeşitli mediyatörlerin serum seviyeleri artar. Solübül intersellüler adezyon molekülü 1 (SICAM-1), solübül tümör nekroz faktör reseptörleri; p55 ve p75, IL-8, IL-6, IL-1, seviyeleri artmıştır. Buna karşılık; interferon aktivitesi azalmıştır. Özellikle peritoneal kavite ya da eklem aralığından alınan serozal sıvıda, C5a inhibitör aktivitesinin düştüğü bildirilmektedir (49).

3.5. Tanı

AAA hastalığının tanısında karakteristik klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisine cevap ve moleküler tarama önemli rol oynar. Atak sırasında sedimantasyon, C-reaktif protein, fibrinojen, haptaglobulin, C3, C4 gibi akut faz reaktanlarının artışı da klinik tablo ile birlikte AAA tanısı koymaya yardımcı unsurlardır.

AAA hastalığı tanısı için değişik kriterler geliştirilmiş olup en sık Tell-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır. Tell-Hashomer tanı kriterleri majör kriterler ve minör kriterler olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

Tell-Hashomer Majör Ailesel Akdeniz Ateşi Kriterleri:

- 1- Peritonit, sinovit veya plörit ile beraber tekrarlayan febril ataklar,
- 2- Predispoze hastalık olmadan amiloidoz tip AAA,
- 3- Kolşisin tedavisine iyi cevap,

Tell-Hashomer Minör Ailesel Akdeniz Ateşi Kriterleri:

- 1- Tekrarlayan ateş atakları,
- 2- Erizipel şeklinde eritem,
- 3- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü.

Hastada 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin mevcut olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve 1 minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı koyulur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir (50).

Hastaların %5'inin kolşisine zayıf cevap vermeleri, AAA tanısını dışlamaz. Bununla birlikte tek başına kolşisine cevap, majör bir kriter sayılamaz çünkü gut veya Behçet hastalığı gibi hastalıklar da bu tedaviden fayda görürler. Bu nedenle Livneh ve arkadaşları kolşisinin minör bir bulgu olarak yer aldığı ve Tell-Hashomer kriterlerine göre daha kapsamlı bir tanı kriteri seti oluşturmuşlardır (50).

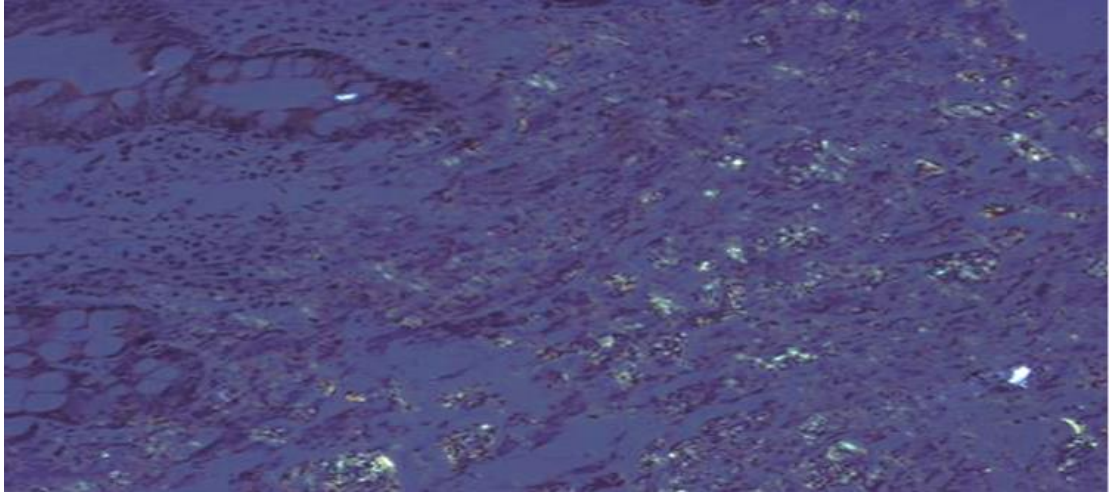
AAA genetik tanısında tek zincir konformasyon polimorfizmi (SSCP), restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP), revers-hibridizasyon esasına dayalı testler (Strip testler) veya doğrudan dizi analizi gibi yöntemlerden herhangi biri kullanılabilir. Klinik tanı kesinse, genetik tanı ne olursa olsun, tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Genetik tanı özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir. Aile taramalarında asemptomatik bireylerde mutasyon

saptanması düşük penetrasyonlu bir mutasyona veya preklinik safhada olan bir hastanın erken saptanmasına bağılı olabilir. Bazı araştırmacılar klinik herhangi bir belirti olmasa da kötü prognozu gösteren M694V mutasyonuna sahip hastaların tedavi edilmesini önerirler (51).

3.6. Ailesel Akdeniz Ateşinde Amiloidozis

Amiloidoz, amiloid fibrillerinin, çeşitli doku ve organlarda birikimi sonucu, organ fonksiyonlarında bozukluklara neden olan bir grup protein depolanma hastalığıdır. Fibril özellikleri ve doku depozitlerinin boyanma özelliklerine göre çeşitli tiplere ayrılmaktadır. Amiloid tiplerinin her biri, özel bir protein sınıfı ile karakterizedir. Bu nedenle her biri, çok farklı özellikleri olan ayrı bir hastalık olarak da düşünülebilir. Tutulan organa, diğer hastalıklarla birlikteliğine, hastalığın seyir hızına ve prognoza göre bu özellikler değişmektedir (52).

Bütün amiloidoz tiplerinde ortak özellik, ekstrasvasküler alanda protein yapıda maddelerin depolanmasıdır. Bunların bileşimi, bir hastalıktan diğerine önemli farklılıklar gösterir. Tüm amiloid depozitlerinin ortak özellikleri şunlardır: Fizyolojik ortamda erimez, proteolizise karşı dirençlidir, Kongo Kırmızısı ile bağlanır ve dolayısıyla polarize ışıktaki yeşil renkte çift kırınım verir (Şekil 16).



Şekil 16. Polarize Işıktaki Amiloid Birikimi

(www.unckidneycenter.org'dan (53) alınmıştır.)

Amiloidoziste sınıflandırma, biriken amiloid proteininin tipine göre yapılmaktadır. Dokuda amiloid birikimine neden olan protein öncüllerinin bazıları; immünglobulin hafif zincirleri (AL tip amiloidoz veya primer amiloidoz) ve bir akut faz reaktanı olan "serum amiloid A" (SAA) proteinidir (AA tip amiloidoz veya sistemik reaktif amiloidoz) (54).

Sistemik amiloidozun 4 ana tipi vardır:

- 1- Primer (Ig hafif zincir) amiloidozu (AL),
- 2- Sekonder (reaktif) amiloidoz (AA),
- 3- Herediter (ailesel) amiloidoz,
- 4- Beta-2 mikroglobulin ile ilişkili amiloidoz.

Sistemik amiloidozun en sık görülen şekli primer amiloidozdur. Buradaki temel olay, monoklonal plazma hücre diskrazisidir. Monoklonal hafif zincir proteininin kaynağı Multipl Miyelom veya Waldenström makroglobülinemisinde görülen malign hücre klonu veya malign özellikleri olmayan genişlemiş bir klondur. En kötü prognoza sahip amiloidoz tipidir (55).

Kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda sekonder amiloidoz gelişebilir. Romatoid artrit, juvenil kronik artrit, ankilozan spondilit, psöriatrik artrit ve bazen Sistemik Lupus Eritramatozus gibi diğer romatolojik hastalıklarda ve kistik fibrozis, kronik bronşiektazi, granülamatoz barsak hastalıkları, tüberküloz, osteomyelit ve lepra ile birlikte de görülebilir (55).

Beta-2 mikroglobülin amiloidozu, sıklıkla kronik romatolojik hastalıkların komplikasyonu olarak hemodiyalize giren hastalarda 5-7 yıl içinde görülür ve 10 yıl içerisinde hastaların %25-50'si etkilenir. Beta-2 mikroglobülin, osteoartiküler dokularda özellikle de uzun kemiklerde ve sinovyal membranlarda birikme eğilimine sahiptir. Klinik bulgular karpal tünel sendromu, destrüktif artropati, kemik kistleri ve kırıkları içerir. Beta-2 mikroglobülin iskelet sistemi dışında, gastrointestinal sistem, kalp ve deri gibi diğer organlarda da birikir ve uzun dönemde bağırsak obstruksiyonu, kardiyak aritmi ve kalp yetmezliği gibi semptomlara da neden olur.

Herediter amiloidoz sendromları birçok coğrafi bölgeden bildirilmiştir. Transthyretin amiloidoz, sistemik herediter amiloidozun en sık görülen formudur. Sık

görülen semptomlar arasında polinöropati, otonom nöropatiye bağlı olarak konstipasyon-diyare, bulantı-kusma, mesane sfinkterinde disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, kardiyomiyopati, iletim defektleri, renal tutulum, viterus opasitesi ve pupil deformiteleri sayılabilir (56).

AAA, hereditör amiloidoz sendromları içerisinde yer almaktadır. AAA hastalığının en ağır komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. AAA klinik tablo olarak, klasik serozit ataklarının görüldüğü fenotip I; ataklar başlamadan veya izole bir bulgu olarak amiloidoz gelişimi ise fenotip II olarak sınıflandırılmaktadır (57). Amiloidozlu AAA hastaları içinde fenotip II insidansı %7 ile %25 arasında bildirilmiştir.

AAA hastalarında amiloidoz sıklığı farklı etnik gruplara ve hastaların kolşisin tedavisi alıp almamalarına ve MEFV gen mutasyon grubundan homojen mutasyon durumlarına göre değişmektedir. Türklere %60, Askenazi olmayan yahudilerde %27, Amerika'da yaşayan Ermeniler'de ise %1-2 sıklıkla görülmektedir. Amiloidoz gelişiminin ailesel yatkınlık gösterdiği bilinmektedir. Çocukluk çağı sekonder amiloidozunun en sık nedeni AAA'dır. Amiloidoz genotip ile korelasyon gösterebilir. M694V için homozigot olan 70 hastadan 12,2'sinde amiloidoza rastlanırken, bu mutasyon açısından heterozigot olan veya V726A mutasyonu olan 13 hastadan hiçbirisinde amiloidoz görülmemiştir (58).

AAA hastalığına sekonder gelişen renal amiloidozda aşamalı seyreder. Preklinik bir dönemden sonra proteinürik dönem, ardından nefrotik sendromun ortaya çıktığı nefrotik dönem ve böbrek yetersizliğinin geliştiği üremik dönem görülür (59).

Preklinik amiloidoza ancak rektum ve böbrek biyopsileriyle tanı konulabilir. Albuminüri, AAA amiloidozunda erken bir bulgu olmasından dolayı, hastalara periyodik idrar analizi yapılmalıdır. Persistan proteinüri durumunda biyopsi materyalinde Kongo Kırmızısı ile karakteristik yeşil elma görünümü, amiloidoz tanısını doğrular. Duyarlılık böbrek biyopsilerinde %88, rektal biyopside %75, karaciğer biyopsisinde %48, dişeti biyopsisinde ise %19 olarak bildirilmiştir.

İkinci evre ilerleyen proteinüri sonucu gelişen nefrotik dönemdir ve nefrotik sendromun tipik bulgularını gösterir. Kan üresi ve kan basıncı, renal patoloji, kronik böbrek yetersizliğine ilerleyene kadar normal sınırlarda kalır. Son evre ise böbrek yetersizliğinin geliştiği ve son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilen üremik

dönemdir. Genellikle normotansiyon ve hipotansiyonun hipertansiyona göre daha sık görüldüğü kabul edilmektedir. Hipotansiyonun adrenal tutulumundan dolayı olduğu düşünülmektedir.

Genellikle proteinüri başlangıcından sonra 6 ay ile 5 yıl içinde gelişen böbrek yetmezliği, amiloid nefropatide başlıca ölüm sebebidir. Hastaların çoğu hemodiyaliz ve böbrek transplantasyonuna adaydır.

AAA hastalığında amiloid oluşumunun zamanını tahmin etmek mümkün olmamasına rağmen genellikle bu süre 4-10 yıldır. AAA tanısı konur konmaz tüm hastalara yaşına, atak cevabına veya nefropatik amiloidozun evresine bakılmaksızın, kolşisin başlanması önerilmektedir. Erken başlanan ve sürekli kullanılan kolşisin tedavisinin, amiloidoz gelişimini önleyici etkisi vardır (60). Amiloidoz böbrekler dışında ikinci sıklıkta gastrointestinal sistemde birikir. Ancak literatürde karaciğer, dalak, hatta kalp ve testisleri dahi etkileyebildiği gösterilmiştir (60).

Çocukluk çağında gastrointestinal sistemde biriken amiloid genellikle semptomsuz seyreder. Ancak erişkinlerde gastrointestinal sistemde amiloidin biriktiği organa göre makroglossi, yutma güçlüğü, diyare, malnutrisyon, obstruksiyon, perforasyon görülebilir. Endoskopik ve histolojik tanıda en diyagnostik bulgular duodenuma aittir. Duodenumda endoskopik olarak ince granüler görünüm %70, erozyonlar %57, ülserasyonlar %14, mukozal fragilite %16, polipoid çıkıntı %5 vakada bildirilmiştir (61). İnce barsaklarda motor aktivitede azalma, Treitz ligamentinde kitleye bağlı parsiyel obstruksiyon, psödoobstruksiyonlar bildirilmiştir. Otonomik nöropatiye bağlı diyareler ön planda olmakla birlikte submukoza ve damar duvarının infiltrasyonuna bağlı diyare sıklığı %43 civarındadır. Amiloidozisli hastaların %5'inde malabsorpsiyon görülür. Kolorektal tutulum kanama ve diyare gibi nedenlerle Crohn ve Ülseratif Kolit ile karışabilmektedir. Rektal mukoza prolapsusu görülebilir. Kolon haustrasyonlarında azalma, mukozal düzensizlikler, barsak duvarında kalınlaşma görülebilir.

3.7. Ailesel Akdeniz Ateşinde Mefv Geni ve Amiloidozis İlişkisi

1992 yılında 16. Kromozomun kısa kolunda (16p13,3) saptanan gene 1997 yılında konsorsiyumda MEFV (*Mediterranean Fever*) geni adı verildi. MEFV geni Pyrin ve Marenostin adlı proteinleri kodlamaktadır. MEFV geni üzerinde bugüne kadar 75'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, genin 10. ekzonunda yoğunlaşmış olup, AAA hastalığında yaygın olarak görülen M694V, M680I ve V726A mutasyonları da yine bu bölgede bulunmaktadır.

AAA hastalığında fenotip ile genotip arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Birçok grup, M694V mutasyonunun hastalığın daha ciddi formu ile ilişkili olduğu ve homozigot formda M694V mutasyonu taşıyan hastaların amiloid geliştirme risklerinin yüksek olduğunu ileri sürmektedir. Buna karşılık, E148Q ve V726A mutasyonlarının düşük penetranslı ve amiloid geliştirme riskinin düşük olduğu düşünülmektedir. Fakat bazı araştırmacılar M680I, M694I gibi mutasyonlara sahip hastalarda da amiloid geliştiğini rapor etmişlerdir (62).

AAA hastalarının büyük çoğunluğunda, ateş, karın ağrısı ve inflamasyon atakları gibi semptomlar gözlemlendikten sonra renal amiloid gelişimi görülmektedir. Bu tip hastalar fenotip I olarak gruplandırılmaktadır. Bazı vakalarda ise AAA semptomları ortaya çıkmadan ileri yaşlarda renal amiloid geliştiği gözlenmektedir. Fenotip II olarak gruplandırılan bu hastalarda renal amiloidoz oluşana kadar hastalık asemptomatiktir (63).

3.8. Tedavi

Kolşisin, AAA hastalığına bağlı gelişen amiloidozun tedavisinde ve amiloidoz önlenmesinde etkili tedavi şeklidir (64).

Kolşisin, yüksek konsantrasyonda bulunduğu nötrofil mikrotübüllerini fiske ederek yeni mikrotübüllere polimerizasyonu, intrasellüler transportu, mitozu, inflamatuvar mediyatör salınımını ve kemotaksisi önler. Ayrıca membran üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, nötrofillerin hedef serozal dokulara bağlanmasını engeller. Böylece inflamatuvar atak oluşumu açısından hastaların %65'inde komplet remisyon, %30'unda kısmi cevap oluşur. Vakaların %5'inde ise

maksimum doza bile yanıt yoktur ancak amiloidoz oluşumunu engellemek için tedaviye devam edilmelidir.

Kolşisin hepatositlerden SAA sentezini inhibe ederek amiloid gelişimini engeller. Kolşisin tedavisi ile amiloid nefropatisi gelişmiş hastalarda bile proteinüride nefrotik sendromda düzelme olduğu, hatta renal biyopside amiloid depolanmasında azalma olduğu bildirilmiştir (64).

Kolşisinin az sayıda yan etkisi vardır. Bunlar arasında diyare, laktoz intoleransı, pansitopeni, miyopati ve daha az sıklıkta da döküntü sayılabilir. Diyare doz azaltılmasıyla kısa sürede düzelir (64).

AAA tedavisinde günümüzde kolşisine alternatif bir tedavi mevcut değildir.

4. HASTALAR ve YÖNTEM

Tez çalışması İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde yürütüldü. Aynı kurumun etik kurulundan onay alınarak (28.01.2014-2014/0015) çalışmaya başlandı. Çocuk Romatoloji Kliniği'nde tedavi ve takibi yapılan AAA tanılı 1800 hastanın dosyası yaş, proteinürinin miktarı, genetik analizin varlığına göre tarandı. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterlerini; hasta ebeveyninin ve hastanın gönüllü olması, hastaların 8 yaş üstü 18 yaş altı olması, anorektal malformasyonun olmaması, rektal ya da anal cerrahi işlem geçirmemiş olması, mental retarde olmaması, inflamatuvar barsak hastalığının olmaması oluşturdu. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterlerini; hasta ebeveyninin veya hastanın gönüllü olmaması, hastaların 8 yaştan küçük 18 yaştan büyük olması, anorektal malformasyonu bulunması, anorektal manometri testine uyum sağlayamaması, inflamatuvar barsak hastalığı bulunması, hipotiroidinin olması, paraziter enfeksiyonunun olması, anal fissürünün olması oluşturdu.

Çalışma grubu 35 hastadan oluşturuldu. Hastalara telefon ile ulaşıp çalışma hakkında bilgi verildi. 35 hastadan 5'i telefonda çalışmayı reddetti. 3 hasta ise telefonda çalışmayı kabul ettiği halde randevularına gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldılar. Bu gruptan 27'sinin bilgilendirilmiş onam formları alınarak çalışma yapıldı. Hastaların randevularından 2 gün önce günde 2 kez rektal boşaltıcı lavman uygulaması istendi. Hastaların çalışma günü gastrointestinal yakınmaları, ek hastalıkları, tanı aldığı yaşı, kullandığı ilaçları, ailede AAA tanılı yakının varlığı, AAA açısından yapılmış olan genetik testlerinin sonucu, proteinüri miktarları, kolşisini kullanım düzeni sorgulandı.

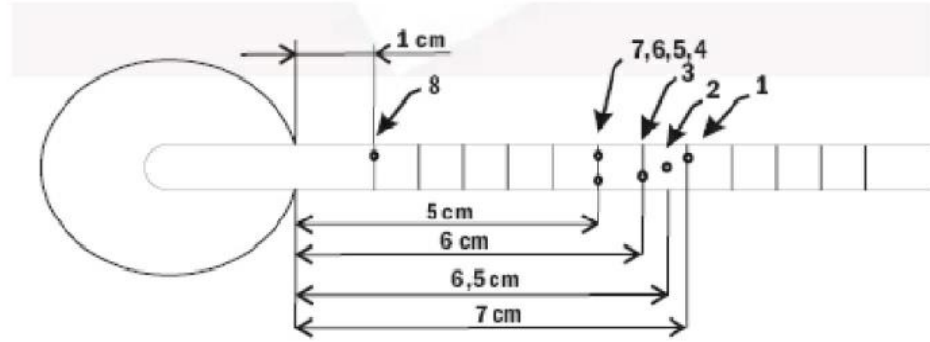
Amiloid birikimi için predispozan faktörler, M694V homozigot mutasyon varlığı, proteinüri düzeyinin yüksek olması, düzensiz kolşisin kullanımı, uzun süre tedavi alanlar olarak belirlendi. Hastalar, M94V homozigot mutasyonu olan ve olmayan, proteinüri düzeyi 10 gr/m²/saat üzerinde olan ve altında olanlar, düzenli kolşisin kullanan ve kullanmayanlar ile izlem süresi 5 yıldan fazla olan ve daha kısa olanlar şeklinde gruplandırıldı.

AAA tanılı hastalara aşağıda detaylı şekilde anlatıldığı üzere sırasıyla; Roma III anketi, anorektal manometri testi ve rektal aspirasyon (*suction*) biyopsisi uygulandı.

Roma III anketi hastalar ve ebeveynleri ile birebir görüşülerek “yüz yüze” yöntemle yapıldı. Ardından aynı gün anorektal manometri testi uygulandı. Tüm hastalarda Dyno3000 (Dyno Smart, Menfis, İtalya) yazılım ve donanımı kullanıldı. Ischia (Menfis, İtalya) model 8 kanaldan oluşan sıvı perfüzyonlu anorektal manometri kateter kullanıldı (ŞEKİL17). Bu kateter 12 french (fr) kalınlığındadır ve ucunda şişirilebilen bir balonu bulunmaktadır. Üzerinde 8 adet basınç alıcısı vardır. Bunların 4’ü kateterin ucunda bulunan balona 5 santimetre uzaklıkta ve spiral olarak 90 derece aralıklarla dizilidir. Kateterin balona en yakın alıcısının balona uzaklığı bir santimetre iken en uzak alıcı 7 cm uzaklıktadır. İşlem için, hasta sol yanının üzerine yatırıldı. Kateter anal kanal seviyesinde tutularak kalibrasyonu sağlanıp işlem başlatıldı. Kalibrasyonu takiben kateter rektuma yerleştirildi. Tüm işlemlerde kateter rektumda 10 santimetreye ilerletildi. Bilgisayar yazılımı aracılığıyla kateter anüse doğru otomatik kol ile 1milimetre/saniye hızında geri çekilip internal ve eksternal sfinkter seviyeleri belirlendi (Hızlı Anal Geri Çekme-Dinlenim Testi). Bu işlem sfinkterlerin anüse mesafesinin tayini kesin yapılamadığında tekrarlandı. Ardından hastanın eksternal sfinkterinin relaksasyon kapasitesini belirlemek için ıkınma/itme (*push/strain*) testi uygulandı. Bu testte kateterin en distalinde yani balona en yakın yerleşimli 8. kanalda kontraksiyon, spiral yerleşimli olan 4., 5., 6. ve 7. kanallarda ise relaksasyon kayıt altına alındı. İnternal anal sfinkterin fonksiyonunu belirlemek için ise rektoanal inhibitör refleks testi (RAİR) değerlendirildi. Bu amaçla, sfinkterde yer alan kateterin balonu her defasında 20’şer mililitre (ml) hava verilerek şişirilip basıncın dinlenme basıncının altına düşmesi beklenerek yapıldı. Balon şişirilirken relaksasyon görülmediğinde balon içindeki toplam hava çekilip 20 ml fazlasıyla relaksasyon görülene kadar tekrarlandı. Balona 120 ml’den fazla hava verilmedi. En son test olarak da rektum uyum (kompliyans) testi yapıldı. Balon 20’şer milimetre olarak şişirilip, ilk defakasyon hissettiği an, tuvalete gitme isteği, maksimum sıkışmayı belirttiği anlardaki balonun içindeki hava miktarı kayıt edildi. Elde edilen veriler eşzamanlı olarak bilgisayara aktarılıp program ile analiz edildi.

Anorektal manometri testinde değerlendirilen parametreler şunlardır:

- 1- Anal kanal uzunluğu
- 2- Sıkma basıncı
- 3- İkinma basıncı
- 4- Dissinerjik dışkılama varlığı
- 5- Rektoanal inhibitör refleksin varlığı
- 6- Rektoanal inhibitör refleksin saptandığı kateterin ucundaki balonun hacimi
- 7- Rektum uyumu
- 8- Uyumluluk testinde balonun hissedildiği andaki balonda bulunan hacim
- 9- Uyumluluk testinde sıkışma hissi oluştuğu anda balondaki hacim
- 10- Uyumluluk testinde inkontinans hissi oluştuğu anda balondaki hacim değerleri sayısal olarak belirlendi.

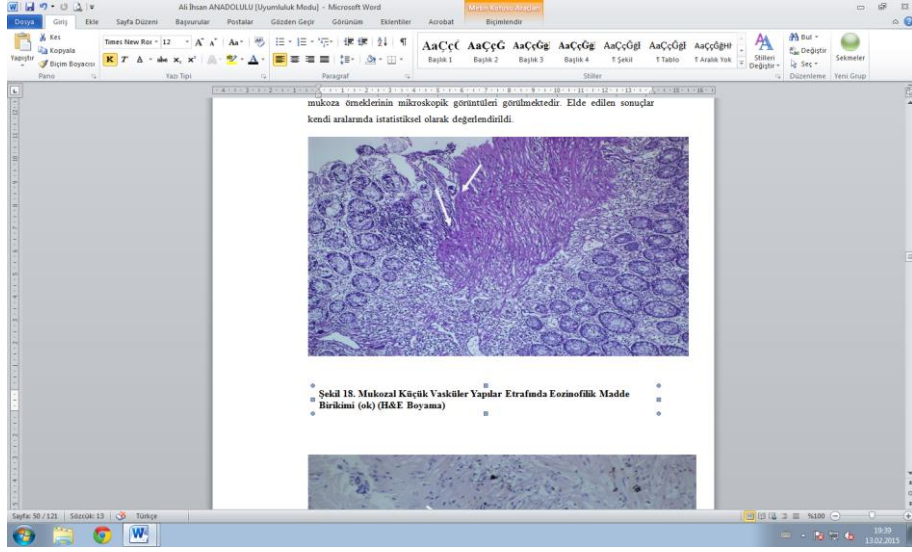


Şekil 17. 8 Kanallı Anorektal Manometri Kateterinin Basınç Ölçer Dizilimi

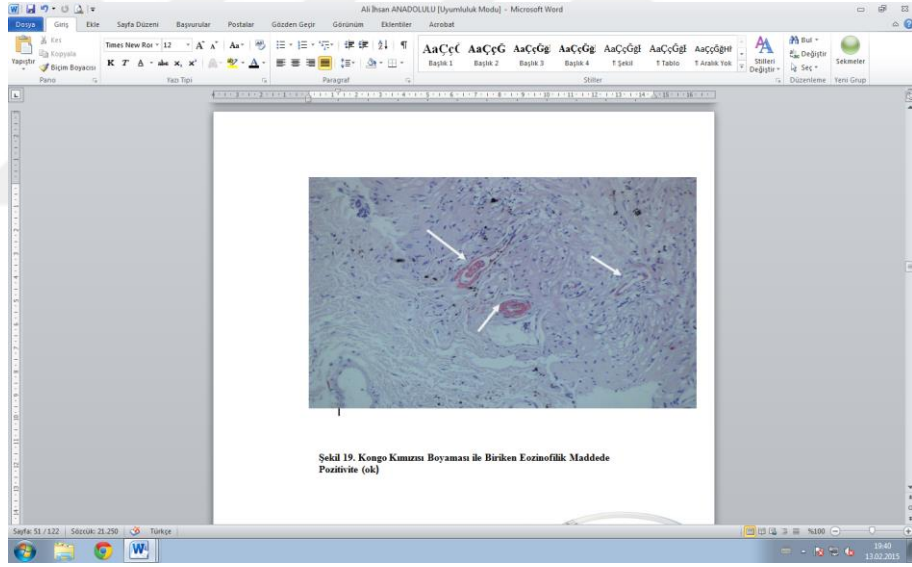
(www.menfis.it'den (37) alınmıştır.) Kateterin bir ucunda şişirilebilir balon yer almaktadır. Balonun 1 cm gerisinden başlayarak basınç ölçüm kanalları yer almaktadır. Balona en yakın olan 8 numaralı kanal, rektuma yerleştirilen basınç ölçerdir. Bunun 4 cm proksimalinde radyal olarak ve birbirlerine 90 derecelik açılarla dizilmiş olan 4, 5, 6, 7 numaralı basınç kanalları yer alır. Daha proksimaldeki, 1, 2 ve 3 numaralı basınç ölçerler 8 numaralı basınç ölçere göre sırasıyla 6, 5, 5 cm uzaklıkta bulunurlar. Bir numaralı basınç ölçer anüse en yakın kalacak olandır.

Hastaların dinlenme basıncı, anal kanal uzunluğu ve dinlenme basıncını artırma katı verileri, Sunil Kumar'ın 30 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmadaki değerler referans aralığı kabul edilerek değerlendirildi. Buna göre, referans dinlenme basıncı 43,43 +/- 8,79 mm Hg, anal kanal uzunluğu 3,03 +/- 0,52 cm ve dinlenme basıncını artırma oranı iki kat olacak şekilde belirlendi.

Hastalara anorektal manometri testinin ardından aynı gün c-Erb2 (*Aus systems*, Australia) marka rektal aspirasyon biopsi kiti ile yatak başında rektum mukozasından milimetrik ölçülerde biyopsi alındı (Şekil 18). Tüm doku örnekleri hasta özelliklerine kör olan, aynı patolog tarafından incelendi. Amiloid birikimini tespit etmek için Kongo Kırmızısı ve Kristal Viole boyamaları yapıldı. Biyopsilerden alınan 5 mikron kalınlığındaki parafinize dokular ksilolde 15 dakika bekletilerek deparafinize edildi. Deparafinize edilen dokular etüvde kurumaya bırakıldı. Kuruyan dokular sırasıyla %100, %90, %80, %70 alkollerde 5'er dakika bekletilerek suya getirildi. Suya getirilen dokular 5 dakika Kristal Viole solusyonunda bekletildi. Daha sonra suda yıkanan doku %0,2'lik asetik asit ile diferansiye edildi. Tekrar suda yıkanan dokular balsam ile kapatılarak değerlendirildi. Biyopsilerden alınan 5 mikron kalınlığındaki parafinize dokular ksilolde 15 dakika bekletilerek deparafinize edildi. Deparafinize edilen dokular etüvde kurumaya bırakıldı. Kuruyan dokular sırasıyla %100, %90, %80, %70 alkollerde 5'er dakika bekletilerek suya getirildi. Suya getirilen dokular 5 dakika Mayer Hematoksilen solusyonunda bekletildi. Daha sonra su altında mavileşene kadar yıkandı. Mavileşen doku 20 dakika Kongo-A, 20 dakika Kongo-B solusyonunda bekletildi. Daha sonra doku %100 alkolden geçirilerek balsam ile kapatılarak değerlendirildi. Amiloid birikimi için özellikle damar çevrelerine bakıldı. Kristal Viole ile damar çevresinde pembe-kırmızı boyanma pozitif olarak kabul edildi. Kongo Kırmızısı ile ışık mikroskopunda damar çevresinde kırmızı boyanması ve pozitif boyanan alanlarda polarizasyon filtresi ile ışığı çift kırmasına bakılarak bu alanlar pozitif kabul edildi. Şekil 18 ve 19'da amiloid birikimi görülen hastalarımızın mukoza örneklerinin mikroskopik görüntüleri görülmektedir. Elde edilen sonuçlar kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildi.



Şekil 18. Mukozal Küçük Vasküler Yapılar Etrafında Eozinofilik Madde Birikimi (ok) (H&E Boyama)



Şekil 19. Kongo Kırmızısı Boyaması ile Biriken Eozinofilik Maddede Pozitivite (ok)



Şekil 20. Rektal Mukoza Örneklemesinde Kullanılan Aspirasyon (Suction) Biyopsi Kiti

(www.aussystems.com'dan (65) alınmıştır.)

İstatistiksel incelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007&PASS (*Power Analysis and Sample Size*) 2008 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra olgu sayısı sebebiyle normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında, üç grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve iki grup verilerin değerlendirmelerinde Mann Whitney *U* test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Fisher- Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışma 27 AAA tanılı hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların AAA tanısıyla ilgili özelliklerinin, anorektal manometri testlerinin, rektal mukoza biyopsilerinin ve Roma III anketlerinin sonuçları tablo 4’te yer almaktadır (Tablo 4).



Tablo 4. Demografik ve Tanımlayıcı Veriler ile Anorektal Manometri Testi, Rektal Mukoza Biyopsisi ve Roma III Anketi Sonuçları

Sıra	Cinsiyet	Yaş	Gen Analiz	Protein üri Miktarı	Aile Öyküsü	İzlem Süresi	Düzenli İlaç Kullanımı	GİS Yakınması	Anorektal Manometri Sonuçları									Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu	ROMA III Anketi Sonuçları
									Dinlenim Basıncı	Anal Kanal Uzunluğu	Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Sfinkter Relaksasyon Yüzdesi	Rair Saptanma Hacı	Paradoksik Kasılma	İlk His	Sıkışma Hissi	Tolere Edilebilen Maksimum Hacim		
1	K	11,42	m694v htz	16,00	+	<5 yıl	E	Yok	90,2	2,4	2,13	60	40	30,40	100	140	200	H	Normal
2	K	9,43	m680I hnz	19,00	-	<5 yıl	E	Kabızlık	55,9	1,5	1,8	50	40	0,00	40	60	80	H	Normal
3	K	14,48	e148q htz p369s htz r408q htz	4,70	+	<5 yıl	E	Kabızlık	57,3	1,4	1,74	49	80	0,00	20	60	120	H	Normal
4	K	9,98	e148q htz	16,00	+	<5 yıl	E	İshal	106,1	1,5	2,37	51	60	0,00	40	80	120	H	İrritabl Barsak Sendromu
5	K	13,28	r202q htz	4,80	+	<5 yıl	E	Yok	39,3	1,5	2,54	40,5	80	0,00	60	80	120	H	Normal
6	K	13,73	m680 I htz	5,90	-	≥5 yıl	H	Yok	85,9	1,4	2,2	50,1	20	28,70	60	100	160	H	Normal
7	K	9,63	m680 I htz e148q htz	5,20	+	<5 yıl	H	Kabızlık	71,5	1,7	2,17	49,6	20	0,00	60	100	120	H	İrritabl Barsak Sendromu
8	E	12,79	m680I htz	5,60	-	≥5 yıl	E	İshal	60,1	1,4	2,11	86,9	60	0,00	40	60	100	H	Normal
9	E	14,52	m694v hnz	40,00	+	≥5 yıl	E	İshal	86,5	1,3	3,4	58,8	40	0,00	40	100	160	E	Abdominal Migren
10	E	13,95	e148q htz	5,60	-	<5 yıl	H	İshal	58,7	0,9	2,41	56,3	40	0,00	40	100	120	H	Normal
11	K	12,18	e148q htz	16,00	-	<5 yıl	E	Yok	84,5	1,3	1,69	44,7	60	0,00	60	100	140	H	Normal
12	E	15,58	e726 htz	30,00	+	≥5 yıl	H	İshal	59,9	1,6	3,29	61,8	40	0,00	40	60	100	H	Normal
13	K	10,47	e148q htz	8,90	-	<5 yıl	H	Kabızlık	49,7	1,2	2,11	43,9	40	83,40	20	60	80	H	İrritabl Barsak Sendromu
14	E	9,31	r202q htz	6,40	+	<5 yıl	E	Kabızlık	118,9	1,6	2,76	62,9	60	0,00	20	40	60	H	Normal
15	E	14,66	m680I htz	12,00	+	<5 yıl	E	Yok	102,2	2,4	2,73	56,8	60	114,00	60	80	100	H	Normal
16	K	9,49	m694v htz	10,00	+	≥5 yıl	E	Kabızlık	56	1,9	2,55	78,7	40	27,60	40	60	80	H	Abdominal Migren
17	E	15,71	m694v htz r202q htz	6,80	+	≥5 yıl	E	Yok	101,2	2,8	4,95	64,4	20	27,90	40	60	100	H	Normal

Sıra	Cinsiyet	Yaş	Gen Analiz	Protein üri Miktarı	Aile Öyküsü	İzlem Süresi	Düzenli İlaç Kullanımı	GİS Yakınması	Anorektal Manometri Sonuçları									Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu	ROMA III Anketi Sonuçları
									Dinlenim Basıncı	Anal Kanal Uzunluğu	Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Sfinkter Relaksasyon Yüzdesi	Rair Saptanma Hacımi	Paradoksik Kasılma	İlk His	Sıkışma Hissi	Tolere Edilebilen Maksimum Hacim		
18	E	13,47	e148q htz	6,90	-	<5 yıl	E	Yok	49,7	3,6	3,59	52,1	60	0,00	40	120	180	H	Normal
19	E	10,95	e148q hmz	6,90	-	<5 yıl	E	Yok	30,7	1,3	5,46	95,2	20	0,00	40	100	180	H	Normal
20	K	11,63	m694v htz	9,20	-	<5 yıl	E	İshal	58,3	1,8	3,2	100	20	42,60	40	80	120	H	İrritabl Barsak Sendromu
21	K	8,70	m694v hmz	9,80	-	<5 yıl	E	İshal	107,1	1,6	1,78	49,1	60	35,20	60	80	100	H	Normal
22	K	10,40	e148q htz m680I htz	7,10	-	<5 yıl	E	Yok	109,4	1,6	2,91	60,3	20	30,50	60	80	100	H	Normal
23	K	17,45	m680I htz	4,90	-	≥5 yıl	E	İshal	81,5	2,2	1,85	62,1	40	44,60	40	60	100	H	Normal
24	K	13,99	m694v hmz	8,10	+	≥5 yıl	E	İshal	68,9	2,3	1,74	45,2	60	42,50	60	120	160	H	Normal
25	K	10,15	m694v hmz	7,80	-	<5 yıl	E	Yok	26,8	2,1	2,42	48,9	40	0,00	40	60	80	H	Normal
26	E	9,01	mutasyon yok	8,00	-	<5 yıl	E	İshal	63,8	3	7,17	90,7	40	0,00	40	60	100	H	Abdominal Migren
27	K	11,53	m694v hmz	145,00	+	≥5 yıl	E	İshal	59,7	1,6	2,20	45,1	40	60,90	40	80	120	E	İrritabl Barsak Sendromu

HTZ: Heterozigot, HMZ: Homozigot

Hastaların demografik verileri

Çalışmada değerlendirilen 27 hastanın 17'si (%63) kız; 10'u (%37) erkekti. Olguların yaşları 8,7 ile 17,45 yıl arasında değişmekteydi (Tablo 5). 27 hastanın ortalama yaşı $12,15 \pm 2,40$ yıldır. Yaşlarının medyanı 11,6 yıl olarak saptandı (Tablo 5). Hastaların 20'si (%74,1) 10 yaş üstündeydi. 20 hastanın 12'si (%60) kız, 8'i (%40) erkekti. Hastaların 7'si (%25,9) 10 yaş altındaydı. 7 hastanın 2'si (%29) erkek, 5'i (%71) kızdı. Yaşı en küçük erkek hasta 9 yaşındayken en büyüğü 15 yaşındaydı. Yaşı en küçük kız hasta 8 yaşındayken en büyüğü 17 yaşındaydı (Tablo 5).

Olguların 4'ünde (%14,8) ek hastalık mevcuttu (Tablo 5). Ek hastalıklar sırasıyla; alerjik astım, gastroözofagiyel reflü, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve esansiyel hipertansiyondu.

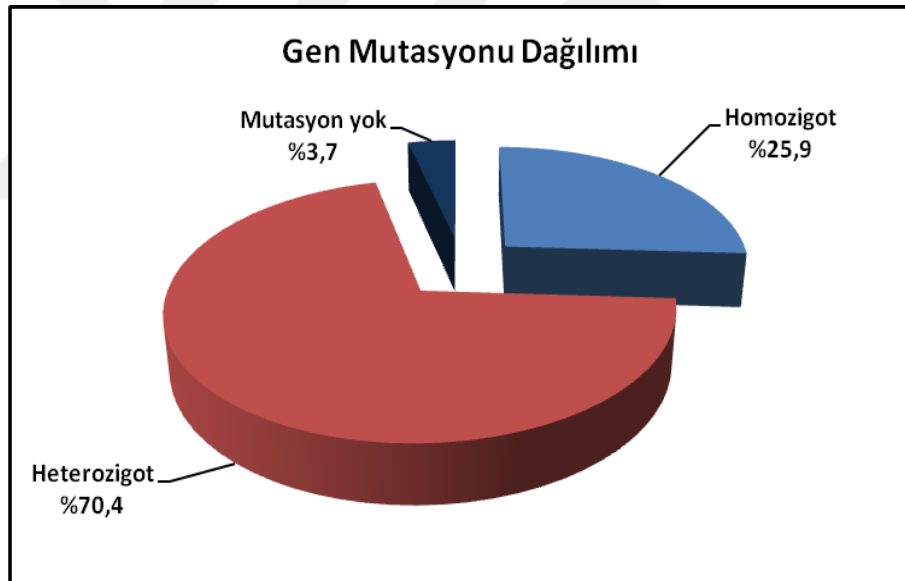
Tablo 5. Olguların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

Yaş (yıl); min-maks (ort±SD)		8,70-17,45 (12,15±2,40)
Yaş; n (%);	<10 yaş	7 (25,9)
	≥ 10 yaş	20 (74,1)
Cinsiyet; n (%)	Erkek	10 (37,0)
	Kız	17 (63,0)
Tanı yaşı (yıl); min-maks (ort±SD)		4-13 (8,48±2,26)
Predispozan Faktörü Olan Hastalar; n (%)		19 (70,4)
Gen Mutasyonu; n (%)	Homozigot	7 (25,9)
	Heterozigot	19 (70,4)
	Mutasyon yok	1 (3,7)
M694V Homozigot Mutasyonu Olanlar; n (%)		5 (18,5)
Proteinüri (gr/m²/saat) min-maks (ort±SD)		4,7-145 (15,80±27,06)
Proteinüri; n (%)	<10 (gr/m²/saat)	18 (66,7)
	≥10 (gr/m²/saat)	9 (33,3)
Enalapril Kullananlar; n (%)		20 (74,1)
Çalışma Öncesinde Biyopsi Alınmış Hastalar; n (%)		5 (18,5)
Aile Öyküsü; n (%)		13 (48,1)
İzlem Süresi n (%)	<5 Yıl	18 (66,7)
	≥5 Yıl Üzeri	9 (33,3)
Düzenli İlaç Kullanımı; n (%)	Evet	22 (81,5)
	Hayır	5 (18,5)
Ek Hastalık; n (%)	Evet	4 (14,8)
	Hayır	23 (85,2)
GİS Yakınması; n (%)	İshal	11 (40,7)
	Kabızlık	6 (22,3)
	Yok	10 (37,0)

Hastaların genetik analizleri

AAA açısından 27 hastanın genetik incelemesi yapılmıştı. 26'sında AAA açısından genetik mutasyon saptanırken bir hastada mutasyon saptanmamıştı. Bu hastanın tanısı, öykü, fizik muayene ve kolşisin tedavisine yanıtla yakınmaların gerilemesi sebebiyle konulmuştu. 4 hastada birden fazla mutasyon vardı. 22 hastanın sadece tek mutasyonu vardı. Hastaların genetik mutasyonları incelendiğinde 25

hastada toplam 30 mutasyon vardı. Hastaların %70,4'ünde homozigot, %25,9'unda heterozigot mutasyon saptanmıştı. Bir hastada ise mutasyon saptanmamıştı (Şekil 19). Hastaların sahip olduğu mutasyon sayıları e148q heterozigot 8, m680ı heterozigot 6, m694v heterozigot 4, m694v homozigot 4, r202q heterozigot 3, m680ı homozigot 1, p369s heterozigot 1, r408q heterozigot 1, e726 heterozigot 1, e148q homozigot 1 şeklindeydi. Çalışmada en sık rastlanan e148q heterozigot mutasyon 8 hastada saptandı. E148q heterozigot mutasyonlu 6 kız, 2 erkek hasta vardı. 27 hastanın 13'ünde (%48,1) aile öyküsü mevcuttu. 13 hastanın birinci derece akrabalarında AAA tanısı mevcut olup tedavi kullanmaktaydılar. Aile öyküsü bulunan hastaların genetik mutasyon dağılımları; 3 (%25) m694v heterozigot, 3 (%25) e148q heterozigot, 2 (%17) r202q heterozigot, 2 (%17) m680ı heterozigot, bir (%8) m694v homozigot, bir (%8) e726 heterozigot şeklindeydi (tablo 4).



Şekil 21. Gen Mutasyonu Dağılımı

Hastaların yaş ortalaması 11,8 yıldır. M694V homozigot gen mutasyonu saptanan 5 olgu ile M694V homozigot mutasyonu saptanmayan 22 olgunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 6).

M694V homozigot mutasyonu bulunan 5 hastanın 4'ü kız, biri erkekti (tablo 4). M694V homozigot gen mutasyonuna göre cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). M694V homozigot mutasyonu bulunan 5 hastanın 3'ünde aile öyküsü mevcuttu. 2 hastada aile öyküsü mevcut değildi. M694v homozigot mutasyonu olmayan 22 hastanın 10'nunda aile öyküsü mevcuttu. M694v homozigot mutasyonu olmayan 22 hastanın 12'sinde aile öyküsü yoktu. Aile öyküsü varlığı da M694V homozigot gen mutasyonuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre Yaş, Cinsiyet ve Aile Öyküsü Dağılımı Tablosu

		M694V Homozigot Gen Mutasyonu				^a P
		Yok (n=22)		Var (n=5)		
		Ort±SD	Medyan (min-maks)	Ort±SD	Medyan (min-maks)	
Yaş		12,23±2,44	11,91 (9,01-17,45)	11,78±2,48	11,53 (8,70-14,52)	0,803
		n	%	n	%	^b P
Cinsiyet	Kadın	9	40,9	1	20,0	0,621
	Erkek	13	59,1	4	80,0	
Aile Öyküsü	Yok	12	54,5	2	40,0	0,648
	Var	10	45,5	3	60,0	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's exact test

Hastaların proteinüri miktarlarına göre değerlendirilmesi

Hastaların tümünde proteinüri mevcuttu. En az 4,7 gr/m²/saat iken en fazla ise 145 gr/m²/saat'ti (Tablo 4). Ortalama proteinüri miktarı 15,80±27,06 gr/m²/saat'ti. 17 kız hastanın ortalama proteinüri miktarı 21,9 gr/m²/saat'ti. 10 erkek hastanın ortalama proteinüri miktarı 16,9 gr/m²/saat'ti. Hastaların 9'unda (%33,3) proteinüri 10 gr/m²/saat ve üstündeydi. 9 hastanın proteinüri miktarı ortalaması 33,7 gr/m²/saat'ti (Tablo 5). Proteinüri nedeniyle enalapril maleat (Enapril®) kullanan hastaların sayısı 20'ydı (%74,1). Enalapril maleat kullanan hastalardan 13'ü (%65) kız, 7'si (%35) erkekti. Enalapril kullanan 20 hastanın ortalama proteinüri miktarı 17,23 gr/m²/saat'ti. 13 kız hastanın ortalama proteinüri miktarı 20 gr/m²/saat iken, 7 erkek hastanın ortalama proteinüri miktarı 14,5 gr/m²/saat'ti. 9 hasta günlük 5 mg, 6'sı 7,5 mg, 5'i ise

10 mg enalapril maleat kullanmaktaydı. Proteinüri olduğu halde enalapril maleat kullanmayan 7 (%25,9) hasta vardı. 7 hastanın proteinüri miktarının ortalaması 8,7 gr/m²/saat'ti (Tablo 5).

Proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat ve üstü olan 9 hastanın 6'sı (%67) kızdı. 3'ü (%33) erkekti. 9 hastanın ortalama yaşı 12,09±2,34 yıld. Proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat altında olan hasta sayısı 18 idi (%67). 18 hastanın 11'i (%61) kızdı. 7'si (%39) erkekti. 18 hastanın ortalama yaşı 12,17±2,5 yıld (Tablo 7).

Proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat ve üzerinde saptanan 9 olgu ve saptanmayan 18 olgunun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05) (Tablo 7).

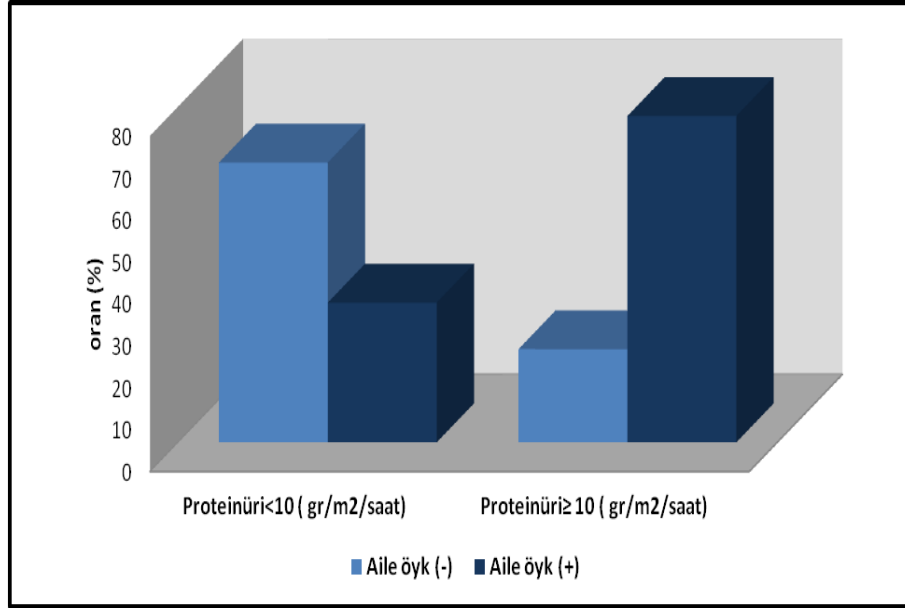
Tablo 7. Proteinüri Miktarına Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

		Proteinüri (gr/m ² /saat)				^a P
		<10 (gr/m ² /saat)(n=18)		≥ 10 (gr/m ² /saat) (n=9)		
		Ort±SD	Medyan (min-maks)	Ort±SD	Medyan (min-maks)	
Yaş		12,17±2,50	12,20 (8,70-17,45)	12,09±2,34	11,52 (9,43-15,58)	0,918
		n	%	n	%	^b P
Cinsiyet	Kadın	11	61,1	6	66,7	1,000
	Erkek	7	38,9	3	33,3	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's exact test

9 hastanın 7'sinde (%77,8) AAA tanısı olan birinci derece akrabası vardı. Proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat 'in altında olan 18 hastanın 6'sında (%33,3) aile öyküsü mevcuttu (Şekil 22). Proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat ve üzerinde olanlarda aile öyküsü oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 8).



Şekil 22. Proteinüri Miktarına Göre Aile Öyküsü Dağılımı

Proteinüri miktarıyla M694V homozigot mutasyon varlığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Proteinüri Miktarına Göre Aile Öyküsü ve M694V Homozigot Gen Mutasyonu Dağılımı

			Proteinüri Miktarı (gr/m ² /saat)				p
			<10 (gr/m ² /saat)		≥ 10 (gr/m ² /saat)		
			n	%	n	%	
Aile Öyküsü	Yok	12	66,7	2	22,2	0,046*	
	Var	6	33,3	7	77,8		
M694V Homozigot Gen Mutasyonu	Yok	15	68,2	7	31,8	1,000	
	Var	3	60,0	2	40,0		

Fisher's exact test

Hastaların izlem süresi ve uygulanan tedaviye göre incelenmesi

Hastaların ortalama tanı alma yaşı $8,48 \pm 2,26$ yıldır. En erken tanı alan hasta 4 yaşındaydı. En geç tanı alan hasta 13 yaşındaydı (Tablo 4). Hastaların tanı almasından çalışmaya kadar geçen ortalama süre $3,66 \pm 2,45$ yıldır.

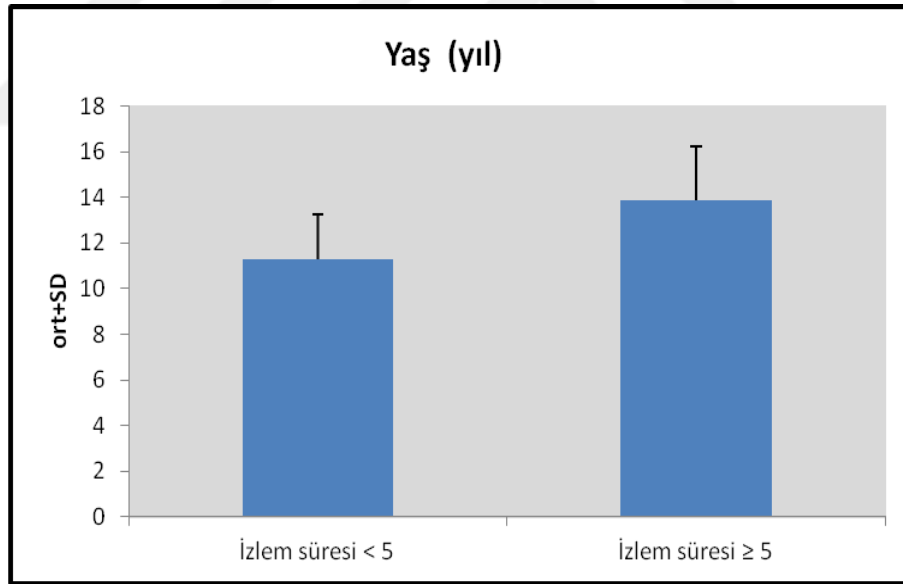
5 yıl ve üstü AAA nedeniyle tedavi alan hasta sayısı 9'du. Bu hastaların 5'i kızdı. 4'ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması $13,87 \pm 2,38$ yılı. 5 yıldan az AAA nedeniyle tedavi alan hasta sayısı 18'di. Hastaların 12'si kızdı. 6'sı erkekti. Hastaların yaş ortalaması $11,28 \pm 1,95$ yılı. İzlem süresi 5 yıl ve üzerinde saptanan 9 olgu ve saptanmayan 18 olgunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0,05$) (Tablo 9). İzlem süresi 5 yıl üzerinde olanların yaş ortalaması anlamlı düzeyde yüksekti (Şekil 23).

Tablo 9. İzlem Süresine Göre Hastaların Yaş Dağılımı

	İzlem Süresi	N	Ort	SD	Median	Min	Maks	p
Yaş	< 5	18	11,28	1,95	10,71	8,70	14,66	0,012*
	≥ 5	9	13,87	2,38	13,99	9,49	17,45	

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$



Şekil 23. İzlem Süresine Göre Yaş Dağılımı

İzlem sürelerine göre cinsiyet ve aile öyküsü dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. İzlem Süresine Göre Cinsiyet ve Aile Öyküsü Dağılımı

		İzlem Süresi				^a p
		<5 yıl		≥ 5 yıl		
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	12	66,7	5	55,6	0,682
	Erkek	6	33,3	4	44,4	
Aile Öyküsü	Yok	11	61,1	3	33,3	0,236
	Var	7	38,9	6	66,7	

^aFisher's exact test

22 (%81,5) hastanın kolşisin kullanımı düzenliydi. 5'i (%18,5) ise düzenli kolşisin kullanmamaktaydı (Tablo 11). Düzensiz kolşisin kullanan 5 hastanın yaş ortalaması 12,67±2,52 yıldı. Düzenli kolşisin kullanan 22 hastanın yaş ortalaması 12,02±2,42 yıldı. Bu iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Tablo 11. İlaç Kullanım Düzenine Göre Hastaların Yaş Dağılımı

	İlaç Kullanımı	N	Ort	SD	Median	Min	Maks	p
Yaş	Düzenli	22	12,02	2,42	11,58	8,70	17,45	0,533
	Düzensiz	5	12,67	2,52	13,73	9,63	15,58	

Mann Whitney U Test

İlaç kullanımına göre cinsiyet ve aile öyküsü dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. İlaç Kullanım Düzenine Göre Hastaların Cinsiyet, Aile Öyküsü Dağılımı

		Düzensiz İlaç Kullanımı				<i>p</i>
		Düzenli		Düzensiz		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	8	36,4	2	40,0	1,000
	Erkek	14	63,3	6	60,0	
Aile Öyküsü	Yok	11	50,0	3	60,0	1,000

Var

11

50,0

2

40,0

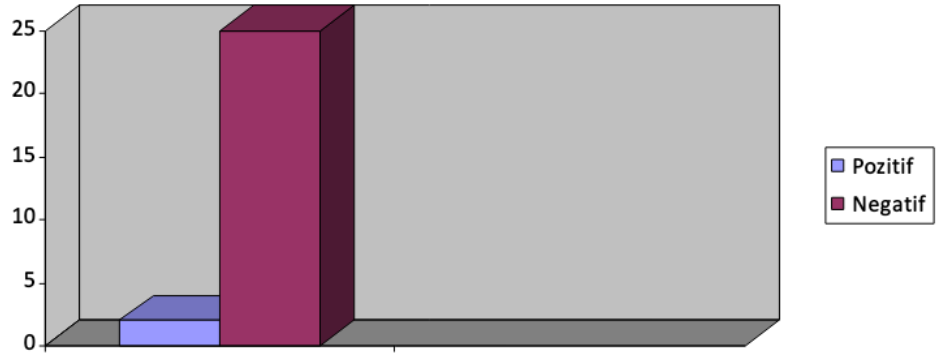
Fisher's exact test

Çalışma öncesi amiloidoz araştırılan hastaların değerlendirilmesi

Çalışma öncesinde amiloid birikimi yönünden değerlendirilmek amacıyla biyopsi alınmış 5 hasta mevcuttu (Hasta no: 9, 13, 21, 24, 27; Tablo 4). Hastaların 4'ünden rektal, birinden ise böbrek biyopsisi alınmıştı. 2013 yılında böbrekten ince iğne aspirasyon biyopsisi alınan hastada amiloid birikimi gösterilmişti (Hasta no: 27; Tablo 4). 5 hastanın 3'ü (%60) kızdı. 2'si (%40) erkekti. Hastaların çalışma sırasındaki proteinüri miktarları; 5,6, 30, 9,2, 4,9 ve 145 gr/m²/saat'ti (tablo 4).

Çalışmada amiloid birikimi saptanmış hastaların tanımlayıcı özellikleri

Rektal mukoza biyopsi sonuçları incelendiğinde; 2 (%7,4) hastanın biyopsi örneklerinde amiloid birikimi saptanırken, 25'inde (%92,6) saptanmadı. (Şekil 24) Amiloid biriken birinci hasta 15 yaşında erkek hastaydı (Hasta no: 10; Tablo 4). Hastanın tanı yaşı 5'ti. Hastanın genetik tanısında m694v homozigot mutasyonu saptanmıştı. 10 yıldır düzenli kolşisin, son 3 yıldır enapri, son bir yıldır da losartan potasyum kullanmaktaydı. Hastanın en son yapılan 24 saatlik idrardaki protein miktarı 40 gr/m²/saatti. Hastanın birinci derece akrabaları AAA tanısı nedeniyle kolşisin kullanmaktaydı. Amiloid birikimi saptanan ikinci hasta 11 yaşında kız hastaydı (Hasta no: 27; Tablo 4). Hastanın tanı yaşı 6'ydı. Hastanın genetik tanısında m694v homozigot mutasyonu vardı. Hasta 5 yıldır düzenli kolşisin, enapril ve losartan potasyum kullanmaktaydı. Hastanın en son yapılan 24 saatlik idrardaki protein miktarı 145 gr/m²/saatti. Hastanın birinci derece akrabaları AAA tanısı nedeniyle kolşisin kullanmaktaydı. Hastadan 2013 yılında amiloidoz birikimi açısından renal biyopsi alınmıştı. Biyopside amiloid birikimi saptanmıştı.



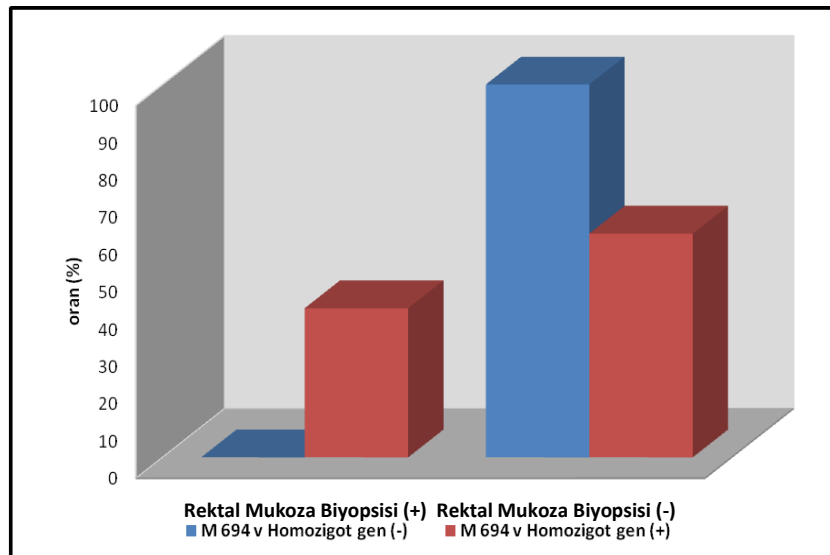
Şekil 24. Rektal Mukoza Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı

Rektal mukoza biyopsi sonucu M694V homozigot gen mutasyonu görülen olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda saptandı ($p<0,05$) (Tablo 13, Şekil 25).

Tablo 13. M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirmesi

		M694V Homozigot Gen Mutasyonu				P
		Yok		Var		
		n	%	N	%	
Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu	Evet	0	0	2	40,0	0,028*
	Hayır	22	100	3	60,0	

Fisher's exact test

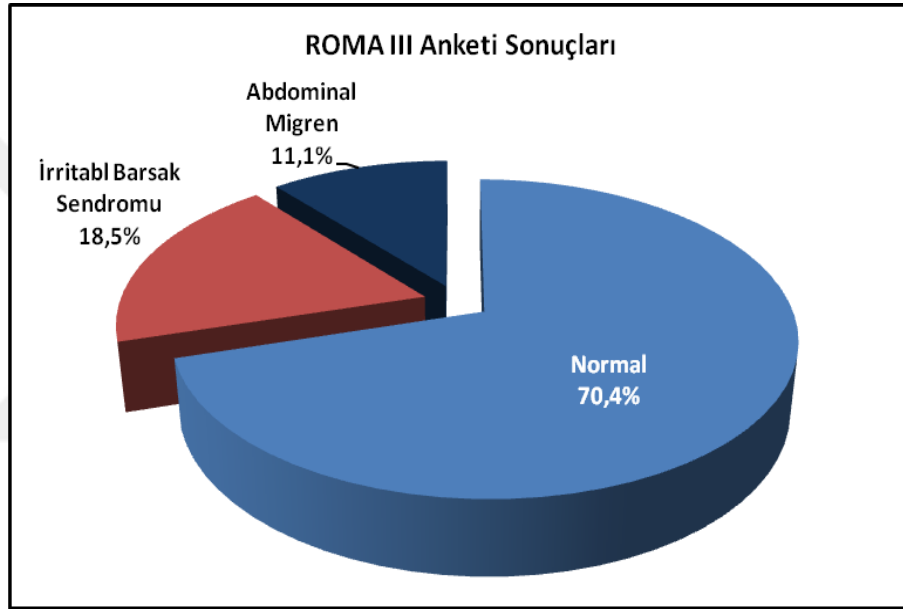


Şekil 25. M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre Rektal Mukoza Biyopsi Sonuçları Dağılımı

Hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları ile birlikte roma III anketi sonuçlarının değerlendirilmesi

Çalışmaya başlamadan hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları sorgulandı. Hastaların 11'inde (%40,7) gastroenterit, 6'sında (%22,3) kabızlık yakınması mevcuttu. 10 (%37) hastada ise gastrointestinal sistem yakınması yoktu.

Çalışma sırasında yapılan Roma III anketine göre 19 (%70,4) hasta normal saptandı. 5 (%18,5) hastada irritable barsak sendromu saptanırken, 3 (%11,1) hastada abdominal migren saptandı (Şekil 26).



Şekil 26. Hastaların ROMA III Anketi Sonucuna Göre Dağılımı

Roma III anketi sonuçlarıyla hastaların yaş, cinsiyet, M694V homozigot mutasyonu varlığı, proteinüri miktarları, enapril kullanım dozları ve hastalık başlama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Çalışma öncesi biyopsi alınmış hastalar, aile öyküsü bulunanlar, izlem süresinin uzunluğu, düzensiz ilaç kullanımı oranları, gastrointestinal sistem yakınma oranları ve ek hastalık sahibi olmak Roma III anketi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Roma III anketine göre irritabl barsak sendromu ve abdominal migren saptanan olguların tümünde gastrointestinal sistem yakınması mevcuttu, bu da normal gruptan anlamlı düzeyde yüksek oranda saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 14).



Tablo 14. Roma III Anketi Sonuçlarına Göre Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

		ROMA III Anketi Sonuçları			^a p
		Normal (n=19)	İrritabl Barsak Sendromu (n=5)	Abdominal Migren (n=3)	
Yaş (yıl)	Min-Maks	8,70-17,45	9,63-11,63	9,01-14,52	0,236
	Ortalama±SD	12,72±2,4	10,65±0,90	11±3,05	
		n (%)	n (%)	n (%)	^b p
Cinsiyet	Erkek	8 (42,1)	0	2 (66,7)	0,123
	Kız	11 (57,9)	5 (100)	1 (33,3)	
M694V Homozigot Mutasyonu		3 (15,8)	1 (20)	1 (33,3)	0,758
Proteinüri	<10	14 (73,7)	3 (60)	1 (33,3)	0,392
	>10	5 (26,3)	2 (40)	2 (66,7)	
Çalışma Öncesi Biyopsi Alınanlar		3 (15,8)	2 (40)	0	0,297
Aile Öyküsü		8 (42,1)	3 (60)	2 (66,7)	0,588
İzlem Süresi	<5 Yıl	13 (68,4)	4 (80)	1 (33,3)	0,558
	>5 Yıl Üzeri	6 (31,6)	1 (20)	2 (66,7)	
İlaç Kullanımı	Düzenli	16 (84,2)	3 (60)	3 (100)	0,297
	Düzensiz	3 (15,8)	2 (40)	0	
Ek Hastalık	Evet	2 (10,5)	2 (40)	0	0,196
	Hayır	17 (89,5)	3 (60)	3 (100)	
GİS Yakınması	Yok	10 (52,6)	0	0	0,033*
	Var	9 (47,4)	5 (100)	3 (100)	
	İshal	6 (31,6)	3 (60)	2 (66,7)	
	Kabızlık	3 (15,8)	2 (40)	1 (33,3)	

^aKruskal Wallis test

^bFisher Freeman Halton test

Roma III anketi sonuçları M694V homozigot gen mutasyonuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre ROMA III Anketi Sonuçlarının Değerlendirmesi

				M694V Homozigot Gen Mutasyonu				P
				Yok		Var		
				n	%	N	%	
ROMA III Sonuçları	Anketi	Normal		16	72,7	3	60,0	0,759
		İrritabl Barsak Sendromu		4	18,2	1	20,0	
		Abdominal Migren		2	9,1	1	20,0	

Fisher Freeman Halton test

Rektal mukoza biyopsi sonuçları ile Roma III anketi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Roma III Anketine Göre Rektal Mukoza Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Roma III Anketi Sonuçları			P
		Normal (n=19)	İrritabl Barsak Sendromu (n=5)	Abdominal Migren (n=3)	
Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu; n (%)	Evet	0	1 (20)	1 (33,3)	0,078
	Hayır	19 (100)	4 (80)	2 (66,7)	

Fisher Freeman Halton test

4.8. Hastaların anorektal manometri testi sonuçları

Hastaların anorektal manometri testinde sfinkter dinlenim basıncı 26,8 ile 118,9 mmHg arasında değişmekte olup ortalaması $71,84 \pm 24,93$ mmHg'ydı (Tablo 17). 17 kızın sfinkter dinlenim basınç ortalaması 71 mmHg'ydı. 10 erkeğin sfinkter dinlenim basınç ortalaması ise 73,1 mmHg'ydı. 3 (%11,1) olgu referans aralıkları içerisindeyken, 24 (%88,9) olgu referans aralıkları dışındaydı (Tablo 17).

Anal kanal uzunlukları 0,9 ile 3,6 cm arasında değişmekte olup ortalaması $1,81 \pm 2,61$ cm olarak saptandı. 17 kız hastanın anal kanal uzunluk ortalaması 1,7 cm'ydı. 10 erkeğin anal kanal uzunluk ortalaması 1,99 cm'ydı. 3 (%11,1) olgu referans aralıkları içerisindeyken, 24 (%88,9) olgu referans aralıkları dışındaydı (Tablo 17).

Çalışmaya katılan hastalar dinlenim basıncını en az 1,69 en fazla ise 7,17 kat arttırdılar (Tablo 9). Ortalama $2,79 \pm 1,27$ kat arttırarak maksimum sıkma basıncı oluşturdular.

Hastaların tümünde RAİR saptandı. 27 hastanın sfinkterde oluşan relaksasyon yüzdesinin ortalaması % $59,78 \pm 16,46$ idi (Tablo 17). 6 (%22,2) hastada RAİR saptandığı sırada balonun hacimi 20 ml'ydi. 11 (%40,7) hastada 40 ml'ydi. 8 (%29,6) hastada 60 ml'ydi. 2 (%7,4) hastada ise 80 ml'ydi (Tablo 17).

Hastaların balonu ilk hissettikleri hacim 20 ile 140 ml arasında değişmekte olup ortalaması $45,93 \pm 16,47$ ml'ydi. Sıkışma hissinin olduğu hacim 40 ile 140 ml arasında değişmekte olup ortalaması da $80,74 \pm 23,85$ ml olarak saptandı. Tolere edilebilen maksimum hacim 60 ile 200 ml arasında değişmekte olup ortalaması $118,52 \pm 25,05$ ml'ydi (Tablo 17).

Tablo 17. Anorektal Manometri Testi Sonuçları

Dinlenim Basıncı (mmHg); min-maks (ort$\pm$SD)		26,8-118,9 (71,84 $\pm$ 24,93)
Dinlenim Basıncı; n (%)	Normal	3 (11,1)
	Anormal	24 (88,9)
Anal Kanal Uzunluğu; min-maks (ort$\pm$SD)		0,9-3,6 (1,81 $\pm$ 2,61)
Anal Kanal Uzunluğu; n (%)	Normal	3 (11,1)
	Anormal	24 (88,9)
Dinlenim Basıncının Artış Oranı; min-maks (ort$\pm$SD)		1,69-7,1 (2,79 $\pm$ 1,27)
Dinlenim Basıncının Artış Oranı; n (%)	Normal	21 (77,8)
	Anormal	6 (22,2)
Sfinkter Relaksasyon Yüzdesi; min-maks (ort$\pm$SD)		40,5-100 (59,78 $\pm$ 16,46)
RAİR Saptanan Hacim		(20-80) 44,44 $\pm$ 17,83
	20	6 (22,2)
	40	11 (40,7)
	60	8 (29,6)
	80	2 (7,4)
İlk His		(20-140) 45,93 $\pm$ 16,47
Sıkışma Hissi		(40-140) 80,74 $\pm$ 23,85
Tolere Edilebilen Maksimum Hacim		(60-200) 118,52 $\pm$ 35,05

Normal: Referans Aralığı İçinde Bulunan Hastalar; Anormal: Referans Aralığı Dışında Bulunan Hastalar

M694V homozigot mutasyonu bulunan 5 hastanın anorektal manometri testinde dinlenim basıncı ortalaması $69,8 \pm 30,09$ mmHg, anal kanal uzunluğu $1,78 \pm 0,41$ cm, dinlenim basıncının artış oranı ortalaması $2,31 \pm 0,67$ kat, RAİR saptanma hacimi $48 \pm 10,95$ ml, rektumlarında şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim $48 \pm 10,95$ ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim $88 \pm 22,8$ ml, rektumlarında hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı oluşan tolere edilebilen maksimum hacimin ortalaması $124 \pm 35,78$ ml'ydı. M694V homozigot mutasyonu olmayan 22 hastanın dinlenim basıncı ortalaması $72,31 \pm 24,41$ mmHg, anal kanal uzunluğu $1,82 \pm 0,66$ cm, dinlenim basıncının artış oranının ortalaması $2,9 \pm 1,35$ kat, RAİR saptanma hacimi $43,64 \pm 19,16$ ml, rektumlarında şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim $45,45 \pm 17,65$ ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim $79,09 \pm 24,28$ ml, rektumlarında hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı oluşan tolere edilebilen maksimum hacimin ortalaması $117,27 \pm 35,61$ ml'ydı. İki grup arasında dinlenim basıncı ortalaması, anal kanal uzunluğu ve dinlenim basıncı artış oranları, RAİR saptanma hacimi, ilk his, sıkışma hissi, tolere edilebilen maksimum hacimlerin ortalaması arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. M694V Homozigot Gen Mutasyonuna Göre Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	M 694v Homozigot	N	Ort	SD	Median	Min	Maks	p
Dinlenim Basıncı	Yok	22	72,31	24,41	61,95	30,7	118,9	0,901
	Var	5	69,80	30,09	68,90	26,8	107,1	
Anal Kanal Uzunluğu	Yok	22	1,82	0,66	1,60	0,9	3,6	0,802
	Var	5	1,78	0,41	1,60	1,3	2,3	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Yok	22	2,90	1,35	2,48	1,69	7,17	0,365
	Var	5	2,31	0,67	2,20	1,74	3,40	
RAİR Saptanma Hacimi	Yok	22	43,64	19,16	40,00	20,0	80,0	0,553
	Var	5	48,00	10,95	40,00	40,0	60,0	
İlk His	Yok	22	45,45	17,65	40,00	20,0	100,0	0,577
	Var	5	48,00	10,95	40,00	40,0	60,0	
Sıkışma Hissi	Yok	22	79,09	24,28	80,00	40,0	140,0	0,308
	Var	5	88,00	22,80	80,00	60,0	120,0	
Tolere Edilebilen Maksimum Hacim	Yok	22	117,27	35,61	110,00	60,0	200,0	0,701
	Var	5	124,00	35,78	120,00	80,0	160,0	

Mann Whitney U Test

* $p < 0,05$

Anorektal manometri testinde dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu ve dinlenim basıncının artış oranı referans aralıklarına göre sınıflandırıldığında M694V homozigot gen mutasyonuna göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. M694V Homozigot Gen Mutasyonunun Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi

		M694V Homozigot Gen Mutasyonu				<i>p</i>
		Yok		Var		
		N	%	N	%	
Dinlenim Basıncı	Normal	3	13,6	0	0	<i>1,000</i>
	Anormal	19	86,4	5	100	
Anal Kanal Uzunluğu	Normal	3	13,6	0	0	<i>1,000</i>
	Anormal	19	86,4	5	100	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Normal	18	81,8	3	60,0	<i>0,303</i>
	Anormal	4	18,2	2	40,0	

Fisher's exact test Normal: Referans Aralığı İçinde Bulunan Hastalar; Anormal: Referans Aralığı Dışında Bulunan Hastalar

Anorektal manometri testinde proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat ve üstü olan 9 hastanın dinlenim basıncı ortalaması 77,89±20,23 mmHg, anal kanal uzunluğu 1,72±0,42 cm, dinlenim basıncını artırış oranının ortalaması 2,46±0,6 kat, RAİR saptandığı sırada kateter balonundaki hacim 46,67±10 ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim 51,11±20,28 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim 84,44±26,03 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacmin ortalaması 122,22±39,3 ml'ydı. Proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat'in altında olan kalan 18 hastada ise dinlenim basıncı ortalaması 68,82±27 mmHg, anal kanal uzunluğu 1,86±0,7 cm, dinlenim basıncını artırış oranının ortalaması 2,95±1,48 kat, RAİR'in saptandığı sırada kateter balonundaki hacim 43,3±20,86 ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim 43,33±14,14 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim 78,89±23,24 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacmin olduğu anda balondaki hacmin ortalaması 116,67±33,78 ml'ydı. İki grup arasında dinlenim basıncı ortalaması, anal kanal uzunluğu ve dinlenim basıncı artış oranları arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Proteinüri Miktarına Göre Değerlendirilmesi

	Proteinüri (gr/m ² /saat)	N	Ort	SD	Median	Min	Maks	p
Dinlenim Basıncı	< 10	18	68,82	27,00	61,95	26,8	118,9	0,410
	≥ 10	9	77,89	20,23	84,50	55,9	106,1	
Anal Kanal Uzunluğu	< 10	18	1,86	0,70	1,60	,9	3,6	0,836
	≥ 10	9	1,72	0,42	1,60	1,3	2,4	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	< 10	18	2,95	1,48	2,42	1,74	7,17	0,719
	≥ 10	9	2,46	0,60	2,37	1,69	3,40	
RAİR Saptanma Hacimi	< 10	18	43,33	20,86	40,00	20,0	80,0	0,568
	≥ 10	9	46,67	10,00	40,00	40,0	60,0	
İlk His	< 10	18	43,33	14,14	40,00	20,0	60,0	0,491
	≥ 10	9	51,11	20,28	40,00	40,0	100,0	
Sıkışma Hissi	< 10	18	78,89	23,24	80,00	40,0	120,0	0,649
	≥ 10	9	84,44	26,03	80,00	60,0	140,0	
Tolere edilebilen Maksimum Hacim	< 10	18	116,67	33,78	110,00	60,0	180,0	0,791
	≥ 10	9	122,22	39,30	120,00	80,0	200,0	

Mann Whitney U Test

RAİR saptanma hacimi, dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu ve dinlenim basıncının artış oranı referans aralıklarına göre sınıflandırılıp proteinüri miktarı ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 21).

Rektal mukoza biyopsi sonucu ve Roma III anketi sonuçları proteinüri miktarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarının Proteinüri Miktarına Göre Değerlendirilmesi

		Proteinüri (gr/m ² /saat)				^a p
		<10 (gr/m ² /saat)		≥ 10 (gr/m ² /saat)		
		N	%	n	%	
Dinlenim Basıncı	Normal	3	16,7	0	0	0,529
	Anormal	15	83,3	9	100	
Anal Kanal Uzunluğu	Normal	3	16,7	0	0	0,529
	Anormal	15	83,3	9	100	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Normal	14	77,8	7	77,8	1,000
	Anormal	4	22,2	2	22,2	
RAİR Saptanma Hacimi	20	6	33,3	0	0	^b 0,102
	40	5	27,8	6	66,7	
	60	5	27,8	3	33,3	
	80	2	11,1	0	0	
Rektal Mukoza Biyopsi sonucu	Evet	0	0	2	22,2	0,103
	Hayır	18	100	7	77,8	
ROMA III Anketi	Normal	14	77,8	5	55,6	^b 0,397
	İrritabl Barsak Sendromu	3	16,7	2	22,2	
	Abdominal Migren	1	5,6	2	22,2	

^aFisher's exact test

^bFisher Freeman Halton test

*p<0,05

Normal: Referans

Aralığı İçinde Bulunan Hastalar; Anormal: Referans Aralığı Dışında Bulunan Hastalar

AAA nedeniyle 5 yıldan uzun süredir tedavi alan 9 hastanın anorektal manometri testinde dinlenim basıncı ortalaması 73,3±15,95 mmHg, anal kanal uzunluğu 1,83±0,51 cm, dinlenim basıncının artış oranının ortalaması 2,7±1,02 kat, sfinkter relaksasyon yüzdesi 61,46±14,24, RAİR saptandığı sırada kateter balonundaki hacim 40±14,14 ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim 44,44±8,82 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim 77,78±23,33 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacmin olduğu anda balondaki hacmin ortalaması 120±31,62 mililitreydi. AAA nedeniyle 5 yıldan kısa süredir tedavi alan 18 hastanın anorektal manometri testinde dinlenim basıncı ortalaması 71,11±28,8 mmHg, anal kanal uzunluğu 1,8±0,67 cm, dinlenim basıncının

artış oranının ortalaması $2,83 \pm 1,4$ kat, sfinkter relaksasyon yüzdesi $58,94 \pm 17,79$, RAİR saptandığı sırada kateter balonundaki hacim $46,67 \pm 19,4$ ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim $46,67 \pm 19,4$ ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin oluştuğu anda balondaki hacmin ortalaması $82,22 \pm 24,63$ ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacmin oluştuğu anda balondaki hacmin ortalaması $117,78 \pm 37,5$ ml'ydı. İzlem süresi 5 yıl üzerinde olan 9 olgu ve olmayan 18 olgunun anorektal manometri testinde dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu, dinlenim basıncını artırış oranı, sfinkter relaksasyon yüzdesi, RAİR saptanma hacimi, ilk his, sıkışma hissi ve tolere edilebilen maksimum hacim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. İzlem Süresine Göre Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	İzlem Süresi	N	Ort	SD	Median	Min	Maks	p
Dinlenim Basıncı	< 5	18	71,12	28,80	61,25	26,8	118,9	0,607
	≥ 5	9	73,30	15,95	68,90	56,0	101,2	
Anal Kanal Uzunluğu	< 5	18	1,80	0,67	1,60	,9	3,6	0,717
	≥ 5	9	1,83	0,51	1,60	1,3	2,8	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	< 5	18	2,83	1,40	2,42	1,69	7,17	1,000
	≥ 5	9	2,70	1,02	2,22	1,74	4,95	
Sfinkter Relaksasyon Yüzdesi	< 5	18	58,94	17,79	51,55	40,5	100,0	0,355
	≥ 5	9	61,46	14,24	61,80	45,1	86,9	
RAİR Saptanma Hacimi	< 5	18	46,67	19,40	40,00	20,0	80,0	0,385
	≥ 5	9	40,00	14,14	40,00	20,0	60,0	
İlk His	< 5	18	46,67	19,40	40,00	20,0	100,0	0,818
	≥ 5	9	44,44	8,82	40,00	40,0	60,0	
Sıkışma Hissi	< 5	18	82,22	24,63	80,00	40,0	140,0	0,592
	≥ 5	9	77,78	23,33	60,00	60,0	120,0	
Tolere Edilebilen Maksimum Hacim	< 5	18	117,78	37,50	120,00	60,0	200,0	0,937
	≥ 5	9	120,00	31,62	100,00	80,0	160,0	

Mann Whitney U Test

Dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu ve dinlenim basıncının artış oranı referans aralıklarına göre sınıflandırıldığında, RAİR saptanma hacimi, rektal mukoza biyopsi sonucu, gen mutasyonu ve Roma III anket sonuçları izlem süresiyle karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. İzlem Sürelerinin Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi

		İzlem Süresi				^a p
		<5 yıl		≥ 5 yıl		
		N	%	N	%	
Dinlenim Basıncı	Normal	3	16,7	0	0	0,529
	Anormal	15	83,3	9	100	
Anal Kanal Uzunluğu	Normal	2	11,1	1	11,1	1,000
	Anormal	16	88,9	8	88,9	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Normal	14	77,8	7	77,8	1,000
	Anormal	4	22,2	2	22,2	
RAİR Saptanma Hacimi	20	4	22,2	2	22,2	^b 0,782
	40	6	33,3	5	55,6	
	60	6	33,3	2	22,2	
	80	2	11,1	0	0	
Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu	Evet	0	0	2	22,2	0,103
	Hayır	18	100	7	77,8	
ROMA III Anketi	Normal	13	72,2	6	66,7	^b 0,556
	İrritabl Barsak Sendromu	4	22,2	1	11,1	
	Abdominal Migren	1	5,6	2	22,2	

^aFisher's exact test

^bFisher Freeman Halton test

Normal: Referans Aralığı İçinde

Bulunan Hastalar; Anormal: Referans Aralığı Dışında Bulunan Hastalar

Kolşisini düzenli kullanmayan 5 hastanın anorektal manometri testinde dinlenim basıncı ortalaması $65,14 \pm 13,95$ mmHg, anal kanal uzunluğu $1,36 \pm 0,32$ cm, dinlenim basıncını artırış oranının ortalaması $2,44 \pm 0,49$ kat, sfinkter relaksasyon yüzdesinin ortalaması $52,34 \pm 6,87$, RAİR saptandığı sırada kateter balonundaki hacim $32 \pm 10,95$ ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim $44 \pm 16,73$ ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim $84 \pm 21,91$ ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacimin ortalaması

116±29,66 ml'ydı. Kolşisini düzenli kullanan 22 hastanın dinlenim basıncı ortalaması 73,37±26,82 mmHg, anal kanal uzunluğunun 1,91±0,62 cm, dinlenim basıncını artırış oranının ortalaması 2,87±1,38 kat, sfinkter relaksasyon yüzdesinin ortalaması 61,47±17,61, RAİR saptandığı sırada kateter balonundaki hacim 47,27±18,04 ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim 46,36±16,77 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim 80±24,69 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacmin ortalaması 119,09±36,76 ml'ydı. (Tablo 24). Düzensiz ilaç kullanımına göre olguların anorektal manometri testinde, dinlenim basınçları, anal kanal uzunlukları, dinlenim basıncını artırış oranı, sfinkter relaksasyon yüzdesi, RAİR saptanma hacmi, ilk his, sıkışma hissi ve tolere edilebilen maksimum hacim ölçümleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Düzensiz İlaç Kullanımına Göre Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	İlaç Kullanımı	N	Ort	SD	Median	Min	Maks	p
Dinlenim Basıncı	Düzenli	22	73,37	26,82	66,35	26,8	118,9	0,596
	Düzensiz	5	65,14	13,95	59,90	49,7	85,9	
Anal Kanal Uzunluğu	Düzenli	22	1,91	0,62	1,60	1,3	3,6	0,069
	Düzensiz	5	1,36	0,32	1,40	,9	1,7	
Dinlenim Basıncının Artırış Oranı	Düzenli	22	2,87	1,38	2,48	1,69	7,17	0,779
	Düzensiz	5	2,44	0,49	2,22	2,11	3,29	
Sfinkter Relaksasyon Yüzdesi	Düzenli	22	61,47	17,61	57,80	40,5	100,0	0,349
	Düzensiz	5	52,34	6,87	50,10	43,9	61,8	
RAİR Saptanma Hacmi	Düzenli	22	47,27	18,04	40,00	20,0	80,0	0,075
	Düzensiz	5	32,00	10,95	40,00	20,0	40,0	
İlk His	Düzenli	22	46,36	16,77	40,00	20,0	100,0	0,944
	Düzensiz	5	44,00	16,73	40,00	20,0	60,0	
Sıkışma Hissi	Düzenli	22	80,00	24,69	80,00	40,0	140,0	0,626
	Düzensiz	5	84,00	21,91	100,00	60,0	100,0	
Tolere Edilebilen Maksimum Hacim	Düzenli	22	119,09	36,76	110,00	60,0	200,0	1,000
	Düzensiz	5	116,00	29,66	120,00	80,0	160,0	

Mann Whitney U Test

Dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu, dinlenim basıncının artış oranı, referans aralıklarına göre sınıflandırıldığında, RAİR saptanma hacimi, rektal mukoza biyopsi sonucu, gen mutasyonu ve Roma III anket sonuçları düzenli ve düzensiz ilaç kullanımına göre değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Düzensiz İlaç Kullanımının Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi

		Düzensiz İlaç Kullanımı				^a p
		Düzenli		Düzensiz		
		n	%	n	%	
Dinlenim Basıncı	Normal	2	9,1	1	20,0	0,474
	Anormal	20	90,9	4	80,0	
Anal Kanal Uzunluğu	Normal	3	13,6	0	0	1,000
	Anormal	19	86,4	5	100	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Normal	16	72,7	5	100	0,555
	Anormal	6	27,3	0	0	
RAİR Saptanma Hacimi	20	4	18,2	2	40,0	^b 0,267
	40	8	36,4	3	60,0	
	60	8	36,4	0	0	
	80	2	9,1	0	0	
Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu	Evet	2	9,1	0	0	1,000
	Hayır	20	90,9	5	100	
ROMA III Anketi	Normal	16	72,7	3	60,0	^b 0,297
	İrritabl Barsak Sendromu	3	13,6	5	40,0	
	Abdominal Migren	3	13,6	0	0	

^aFisher's exact test

^bFisher Freeman Halton test

Normal: Referans Aralığı İçinde

Bulunan Hastalar; Anormal: Referans Aralığı Dışında Bulunan Hastalar

Paradoksik kasılma saptananlarla saptanmayan olguların yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 26).

Predispozan faktörler, M694V homozigot mutasyonu ve proteinüri miktarının paradoksik kasılmayla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 26).

Çalışma öncesi biyopsi alınmış hastalar, aile öyküsü bulunanlar, izlem süresi 5 yıldan fazla olanlar, düzensiz ilaç kullananlar ve ek hastalık bulunanların oranları paradoksik kasılmaya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 26).

Paradoksik kasılmaya varlığında, gastrointestinal sistem yakınması oranları anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Paradoksik Kasılma Varlığına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		Paradoksik Kasılma		^a p
		Yok (n=15)	Var (n=12)	
Yaş (yıl)	Min-Maks	9,01-15,57	8,70-17,45	0,526
	Ortalama±SD	11,91±2,24	12,43±2,66	
		n (%)	n (%)	^b p
Cinsiyet	Erkek	8 (53,3)	2 (16,7)	0,107
	Kız	7 (46,7)	10 (83,3)	
Predispozan Faktörler		9 (60,0)	10 (83,3)	0,236
M694V Homozigot Mutasyonu		2 (13,3)	3 (25,0)	0,628
Proteinüri	<10	10 (66,7)	8 (66,7)	1,000
	>10	5 (33,3)	4 (33,3)	
Çalışma Öncesi Biyopsi Alınanlar		2 (13,3)	3 (25,0)	0,628
Aile Öyküsü		7 (46,7)	6 (50,0)	1,000
İzlem Süresi	<5 Yıl	12 (80,0)	6 (50,0)	0,217
	>5 Yıl Üzeri	3 (20,0)	6 (50,0)	
İlaç Kullanımı	Düzenli	12 (80,0)	10 (83,3)	1,000
	Düzensiz	3 (20,0)	2 (16,7)	
Ek Hastalık	Evet	2 (13,3)	2 (16,7)	1,000
	Hayır	13 (86,7)	10 (83,3)	
GİS Yakınması	Yok	5 (33,3)	5 (41,7)	0,890
	İshal	6 (40,0)	5 (41,7)	
	Kabızlık	4 (26,7)	2 (16,7)	

^aMann Whitney U test

Paradoksik kasılmaya varlığında, anorektal manometri testinde sfinkter dinlenim basıncı ölçümleri ve referans aralığına göre gruplaması, anal kanal uzunlukları ve referans aralığına göre gruplaması ve dinlenim basıncının artış oranı ölçümleri ve referans aralığına göre gruplaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 27).

Sfinkter relaksasyon yüzdesi, ilk his, sıkışma hissi, tolere edilebilen maksimum hacim ve Roma III anketi ile paradoksik kasılma arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 27).

Rektal mukoza biyopsi sınıflaması oranları paradoksik kasılma varlığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Paradoksik Kasılma Varlığında Anorektal Manometri Test Sonuçları Dağılımı

		Paradoksik Kasılma		P
		Var (n=15)	Yok (n=12)	
Dinlenim Basıncı	Min-Maks	26,8-118,9	49,7-109,4	^a 0,128
	Ortalama±SD	64,65±25,69	80,84±21,68	
Dinlenim Basıncı; n (%)	Normal	2 (13,3)	1 (8,3)	^b 1,000
	Anormal	13 (86,7)	11 (91,7)	
Anal Kanal Uzunluğu	Min-Maks	0,9-3,6	1,2-2,8	^a 0,130
	Ortalama±SD	1,71±0,70	1,93±0,48	
Anal Kanal Uzunluğu, n(%)	Normal	2 (13,3)	1 (8,3)	^b 1,000
	Anormal	13 (86,7)	11 (91,7)	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Min-Maks	1,69-7,17	1,74-4,95	^a 0,704
	Ortalama±SD	2,99±1,50	2,53±0,88	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı; n (%)	Normal	12 (80,0)	9 (75,0)	^b 1,000
	Anormal	3 (20,0)	3 (25,0)	
Sfinkter Relaksasyon Yüzdesi	Min-Maks	40,5-95,2	43,9-100	^a 0,449
	Ortalama±SD	59,89±17,20	59,64±16,23	
İlk His	Min-Maks	20-60	20-100	^a 0,127
	Ortalama±SD	41,33±11,87	51,67±19,92	
Sıkışma Hissi	Min-Maks	40-120	60-140	^a 0,683
	Ortalama±SD	78,67±23,25	83,33±25,37	
Tolere Edilebilir Maksimum Hacim	Min-Maks	60-180	80-200	^a 1,000
	Ortalama±SD	118,67±35,02	118,33±36,63	
Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu; n (%)	Evet	1 (6,7)	1 (8,3)	^b 1,000
	Hayır	14 (93,3)	11 (91,7)	
ROMA III Anketi; n(%)	Normal	11(57,9)	8 (42,1)	0,711
	İrritabl Barsak Sendromu	2 (40)	3 (60)	
	Abdominal Migren	2 (66,7)	1 (33,3)	

^aMann Whitneu U test

^bFisher Exact test

Normal: Referans Aralığı

İçinde Bulunan Hastalar; Anormal: Referans Aralığı Dışında Bulunan Hastalar

Predispozan Faktörlere Göre Hastaların Tanımlayıcı Verilerinin ve Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Predispozan faktör saptanan 19 olgu ve saptanmayan 8 olgunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 28).

Predispozan faktörlere göre cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Aile öyküsü dağılımları da predispozan faktörlere göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Predispozan Faktörlerin Yaş, Cinsiyet ve Aile Öyküsüne Göre Dağılımı

		Predispozan Faktörler				^a P
		Yok (n=8)		Var (n=19)		
		Ort±SD	Medyan (min-mak)	Ort±SD	Medyan (min-mak)	
Yaş		11,57±2,02	11,29 (9,01-14,48)	12,39±2,56	12,18 (8,70-17,45)	0,396
		n	%	n	%	^b P
Cinsiyet	Kadın	4	50,0	13	68,4	0,415
	Erkek	4	50,0	6	31,6	
Aile Öyküsü	Yok	5	62,5	9	47,4	0,678
	Var	3	37,5	10	52,6	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's exact test

Predispozan faktörler saptanan 19 hastanın dinlenim basıncı ortalaması 74,34±22,01 mmHg, anal kanal uzunluğu 1,74±0,5 cm, sfinkter relaksasyon yüzdesi 55,97±11,5, RAİR saptandığı sırada kateter balonundaki hacim 43,16±13,76 ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim 48,42±16,75 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim 82,11±23,94 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacmin ortalaması 116,84±33,51 ml'ydı. Predispozan faktörler saptanmayan 8 hastanın anorektal manometri testinde dinlenim basıncı ortalaması 65,93±31,73 mmHg, anal kanal uzunluğu 1,98±0,85 cm, sfinkter relaksasyon yüzdesi 68,84±23,08, RAİR saptandığı sırada kateter balonundaki hacim 47,50±26,05 ml, rektumda şişirilen balonu ilk hissettikleri anda balondaki hacim

40±15,12 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı sıkışma hissinin olduğu anda balondaki hacim 77,5±24,93 ml, rektumda hacmi 20'şer ml arttırılarak şişirilen balona bağlı tolere edilebilen maksimum hacmin ortalaması 122,5±40,62 ml'di. İki grup arasında dinlenim basınçları, anal kanal uzunlukları, sfinkter relaksasyon yüzdesi, RAİR saptanma hacimi, ilk his, sıkışma hissi ve tolere edilebilen maksimum hacim ölçümleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 29). Predispozan faktörler saptanan 19 hastanın dinlenim basıncını artırış oranı 2,42±0,77 kat iken, predispozan faktörler saptanmayan 8 hastanın 3,67±1,78 kattı. İki grup arasında dinlenim basıncını artırış oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 29).

Tablo 29. Predispozan Faktörlere Göre Anorektal Manometri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Predispozan Faktörler	N	Ort	SD	Median	Min	Maks	P
Dinlenim Basıncı	Yok	8	65,93	31,73	57,80	30,70	118,90	0,326
	Var	19	74,34	22,01	71,50	26,80	107,10	
Anal Kanal Uzunluğu	Yok	8	1,98	0,85	1,60	1,30	3,60	0,669
	Var	19	1,74	0,50	1,60	0,90	2,80	
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Yok	8	3,67	1,78	3,06	1,74	7,17	0,021*
	Var	19	2,42	0,77	2,20	1,69	4,95	
Sfinkter Relaksasyon Yüzdesi	Yok	8	68,84	23,08	61,60	40,50	100,00	0,167
	Var	19	55,97	11,50	51,00	43,90	86,90	
RAİR Saptanma Hacimi	Yok	8	47,50	26,05	50,00	20,00	80,00	0,715
	Var	19	43,16	13,76	40,00	20,00	60,00	
İlk His	Yok	8	40,00	15,12	40,00	20,00	60,00	0,260
	Var	19	48,42	16,75	40,00	20,00	100,00	
Sıkışma Hissi	Yok	8	77,50	24,93	80,00	40,00	120,00	0,740
	Var	19	82,11	23,94	80,00	60,00	140,00	
Tolere Edilebilen Maksimum Hacim	Yok	8	122,50	40,62	120,00	60,00	180,00	0,586
	Var	19	116,84	33,51	100,00	80,00	200,00	

Mann Whitney U Test

* $p<0,05$

Dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu ve dinlenim basıncının artış oranı referans aralıklarıyla sınıflandırılıp predispozan faktörlerle değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 30).

RAİR saptanma hacimi ile predispozan faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Predispozan faktör görülenlerde RAİR'in 40 ml'de saptanma oranı predispozan faktörler görülmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p<0,05$). RAİR'in 80 ml'de saptanma oranı ise predispozan faktörler saptanmayan olgularda yüksek olarak bulundu ($p<0,05$) (Şekil 27). RAİR'in 20 ml ve 60 ml'de saptandığı olgular predispozan faktörlere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 30).

Roma III anketi ve rektal mukoza sonuçlarıyla predispozan faktörlerin arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 30. Predispozan Faktörlerin Anorektal Manometri Testi Referans Aralıklarına Göre Değerlendirilmesi

			Predispozan Faktörler				^a p
			Yok		Var		
			N	%	n	%	
Dinlenim Basıncı	Normal	2	25,0	1	5,3	0,201	
	Anormal	6	75,0	18	94,7		
Anal Kanal Uzunluğu	Normal	2	25,0	1	5,3	0,201	
	Anormal	6	75,0	18	94,7		
Dinlenim Basıncının Artış Oranı	Normal	7	87,5	14	73,7	0,633	
	Anormal	1	12,5	5	26,3		
RAİR Saptanma Hacimi	20	3	37,5	3	15,8	^b 0,037*	
	40	1	12,5	10	52,6		
	60	2	25,0	6	31,6		
	80	2	25,0	0	0		
Rektal Mukoza Biyopsi Sonucu	Evet	0	0	2	10,5	1,000	
	Hayır	8	100	17	89,5		
ROMA III Anketi	Normal	6	75,0	13	68,4	1,000	
	İrritabl Barsak Sendromu	1	12,5	4	21,1		
	Abdominal Migren	1	12,5	2	10,5		

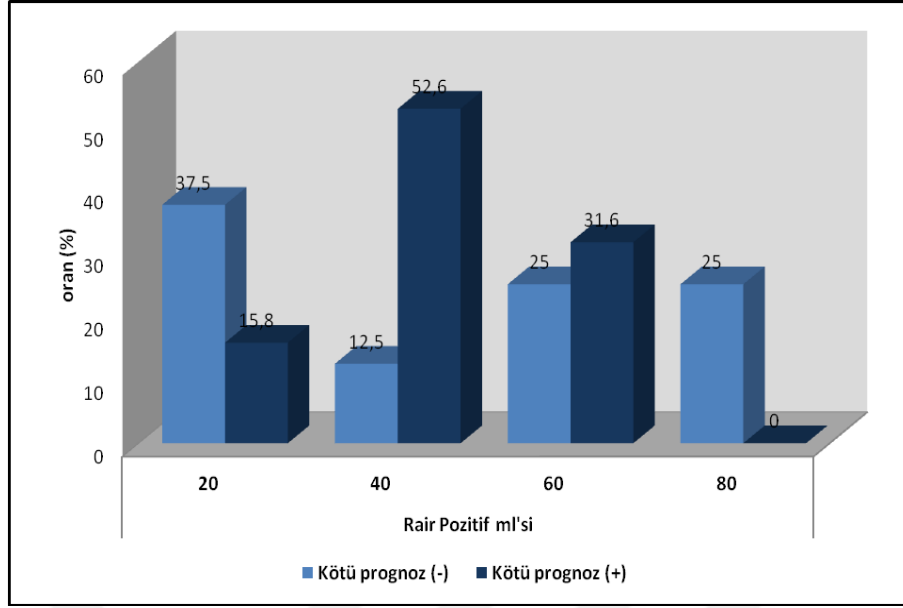
^aFisher's exact test

^bFisher Freeman Halton test

* $p<0,05$

Normal: Referans Aralığı İçinde Bulunan Hastalar;

Anormal: Referans Aralığı Dışında Bulunan Hastalar



Şekil 27. Predispozan Faktörlere Göre RAİR Saptanma Haciminin Dağılımı

6. TARTIŞMA

AAA, ateş ve serozit atakları ile seyreden ve otozomal çekinik geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Özellikle Türkler, Araplar, Ermeniler, Yunanlar ve Askenazi olmayan Yahudiler etkilenmektedir. AAA için tipik klinik bulgular olan; ateş, serozit, karın ağrısı hastaların en az %80'inde görülmektedir (1, 41, 46, 47).

Hastalıktan sorumlu olan gen *MEFV* olarak adlandırılmaktadır. 260 Türk hastada yapılan bir çalışmada en sık saptanan mutasyon, *MEFV* gen mutasyonu ailesinden, M694V homozigot (%39,1) mutasyonudur (66). 320 AAA tanılı Türk hastada yapılan başka bir genetik taramada ise %14,2 oranında M694V homozigot mutasyonu saptanmıştır (67). Çalışmamızda M694V homozigot mutasyonu hastaların %18,5'inde saptandı. Çalışmamızda saptanan homozigot mutasyonlar %25,9 iken, heterozigot mutasyonların yüzdesi 70,4'tü. Çalışma grubunun mutasyon dağılımının Türk popülasyonundaki genetik mutasyon dağılımı ile benzer olduğu görülmüştür.

AAA hastalığının en ağır komplikasyonu olan amiloidoz, amiloid fibrillerinin, çeşitli doku ve organlarda birikimi sonucu, organ fonksiyonlarında bozukluklara neden olan bir grup protein depolanma hastalığıdır. Çocukluk çağı sekonder amiloidozunun en sık nedeni AAA'dır (52, 54). Amiloid birikimi ilk olarak 1952 yılında Mamou ve Cattani tarafından gösterilmiştir (68). AAA hastalarında amiloidoz sıklığı farklı etnik gruplara ve hastaların kolşisin tedavisi alıp almamalarına, aile öyküsünün varlığına, proteinüri miktarına ve *MEFV* gen mutasyon grubundan homojen mutasyon durumlarına göre değişmektedir.

Amiloid birikimi genotip ile korelasyon gösterebilir. Genetik mutasyonların klinik seyir üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışmalar 1997'de yapılmıştır. Amiloid birikiminde M694V homozigot mutasyon risk faktörü olarak bilinmektedir (69). Yapılan bir çalışmada M694V homozigot mutasyonu olan 70 hastadan 12'sinde (%17,4) amiloidoza rastlanırken, bu mutasyon açısından heterozigot olan veya V726A mutasyonu olan 13 hastadan hiçbirinde amiloidoz görülmemiştir (70). Başka bir çalışma ise M694V mutasyonu homozigot olarak taşıyan hastalarda, bu mutasyonu taşımayan hastalara göre hastalığın daha ağır seyrettiğini ve amiloidoz gelişim riskinin de daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (71). Aynı çalışmada M694V homozigot

mutasyonu olan 80 hastanın 12'sinde (%15) amiloidoz gösterilmiştir. 216 hastadan oluşan farklı bir çalışmada hastaların 30'unda amiloidoz saptanırken, amiloidoz saptanan 30 hastanın 23'ünde (%76,6) M694V homozigot mutasyon gösterilmiştir (72). Buna karşı Türkiye'den 2000 yılında 47 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise M694V homozigot mutasyonu varlığı ile AAA'nın klinik olarak ağır seyretmesi ve amiloid birikimi arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak yazarlar her ne kadar bu ilişkiyi gösterememiş olsalar da, M694V homoziot mutasyonu bulunan hasta popülasyonunun amiloid birikimi açısından yakın takibini önermişlerdir (73). Çalışmamızda M694V homozigot mutasyonu olan 5 hastanın 2'sinde (%40) rektal mukoza biyopsilerinde amiloid birikimi gösterildi. Her ne kadar gruptaki hasta sayısı kısıtlı olsa da M694V homozigot mutasyonu olanlar ile olmayanlar, amiloid birikimi açısından karşılaştırıldığında, M694V homozigot mutasyonu olanlarda istatistiksel olarak amiloid birikimi yüksek bulunmuştur. Bu da M694V homozigot mutasyon varlığının amiloid birikimi için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur.

M694V homozigot mutasyonunun tek başına amiloid birikimi için yeterli olamayacağını bildiren yayınlar vardır. Kaliforniya'da yaşayan Ermenilerle yapılan çalışmada; 100 hastanın hiçbirinde amiloidoz saptanmazken (74), Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde amiloidoz oranı %25 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da Türk ve Ermeni kökenli iki ayrı hasta grubunun gen mutasyon dağılımı benzer oldukları halde amiloidoz gelişimini farklı oranlarda saptamışlardır (40, 75). Ancak başka bir çalışmada mutasyonların amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yeterli olamayacağı, bilinmeyen çevresel etmenler veya etnik kökene bağlı genetik değişimlerin de hastalığın prognozunda etkili olduğu, M694V homozigotluğu olsun veya olmasın tüm AAA hastalarının risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır (6). Türkiye'den yapılan bir çalışmada, ailede amiloidoz öyküsünün bu açıdan önemli olduğu saptanmıştır. Ailede amiloidoz gelişimi öyküsü olanlarda amiloidoz gelişiminin 6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (58). Çalışmamızda amiloid birikimi gözlenen 2 hastanın da ailelerinde AAA pozitifliği ancak ailelerde amiloidoz varlığı araştırılmamıştı.

Sekonder amiloidoz olgularında en sık tutulan organ böbreklerdir. Böbrek tutulumunun ilk göstergesi idrarda protein varlığıdır. AAA tanılı hastalarda proteinürinin renal hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve hedef organ

hasarını gösterdiği kabul edilmektedir. Özellikle idrarda artmış protein atılımının tespitinin, renal hastalığın başlangıcının saptanmasında tanı koydurucu değere sahip olduğu bilinmekte ve atılan protein miktarının ölçümünden, hastalığın sürecini ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlanılmaktadır (76). Kantitatif değerlendirme için 24 saatlik idrar örneklerinde protein saptanması altın standart olarak kullanılmaktadır. AAA hastalığına sekonder gelişen renal amiloidozda, bir prelinik dönemden sonra proteinürik dönem, ardından nefrotik sendromun ortaya çıktığı nefrotik dönem ve böbrek yetersizliğinin geliştiği üremik dönem görülür (59). Nefrotik sendrom tanı kriterlerini proteinürinin 40 gr/m²/saat'in üzerinde olması, hipoalbuminemi ve ödem oluşturmaktadır. Proteinüri miktarının artışı renal amiloidoz açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Bu çalışmada, farklı düzeylerde olmakla birlikte, tüm hastalarda proteinüri mevcuttu. Çalışma grubunu oluşturan hasta sayısı azlığı nedeniyle ve homojen dağılımı sağlayabilmek için hastalar proteinüri miktarlarına göre 10 gr/m²/saat üzeri ve 10 gr/m²/saat altı olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat'in üzerinde olan 9 hastanın AAA açısından aile öyküsü pozitifliği, proteinüri miktarı 10 gr/m²/saat'in altında olan gruba göre istatistiksel olarak fazla bulundu. Çalışmamızda amiloid birikimi görülen 2 hastanın da proteinüri düzeyleri nefrotik sendrom düzeyindeydi. Ancak hastalar nefrotik sendromun diğer kriterlerini karşılamamaktaydılar. Çalışmamızda karşılaştırma için hasta sayısı yetersiz olsa da sadece proteinüri miktarının nefrotik sendrom düzeyinde olması bile klinisyenleri amiloid birikimi açısından endişelendirmelidir. AAA tanılı hastaların idrar protein miktarının düzenli aralıklarla kontrolü, amiloid birikimini önleyecek ya da geriletecek tedavinin başlanması için hayati öneme sahiptir.

Amiloid için doku örneklemeleri böbrekten, kolon mukozasından, duodenumdan, ciltaltı yağlı dokudan, diş etinden ve salgı bezlerinden yapılabilir. Böbrek biyopsisinin tanı koymakta ki duyarlılığı %90-95 iken rektal mukoza biyopsisinin duyarlılığı %75-85 arasındadır (3). Yapılan bir çalışmada küçük salgı bezlerinden alınan biyopsilerde duyarlılık oranını %61,1 olarak belirtmişlerdir (77). Çalışmamızda 27 hastadan alınan rektal mukoza biyopsilerinde amiloid birikimi sadece 2 hastada saptandı. Amiloid birikimi oranının düşük saptanmasının başlıca nedenleri, hasta popülasyonunun küçüklüğü, hastaların proteinüri düzeylerinin nefrotik sendrom düzeyinde olmaması, rektal mukoza biyopsisinin duyarlılığının

böbrek biyopsisine göre daha düşük olması sayılabilir. Çalışmamızda hastalardan böbrek biyopsisi alınmadığı için rektal mukoza biyopsisinin duyarlılığı konusunda yorum yapılamaz.

Kolşisin, AAA'ya bağlı gelişen amiloidozun tedavisinde ve önlenmesinde etkili yegane tedavi şeklidir. Yapılan bir çalışmada 906 AAA'lı hastasının 902'sinde devamlı kolşisin kullanılmasının amiloidozu önlediği bildirilmiştir (78). Başka bir çalışmada ise uzun dönem devamlı ve günlük kolşisin tedavisinin amiloidoza bağlı renal hastalığa nefrotik dönemde tanı konulsa dahi böbrek hasarını azaltacağı bildirilmiştir (79). Diğer bir çalışmada amiloidotik böbrek hastalığı evresinde olan 68 AAA hastasına düzenli kolşisin tedavisi başlanılmış. Hastaların 22'sinde (%32,3) renal hastalık ilerlemezken, 15'inde (%22) amiloidozda düzelme görülmüştür. 31 (%45,7) hastada ise amiloid birikiminin arttığı görülmüştür. Amiloidin artmasını kolşisin dozajının yetersiz kalması ile ilişkisi saptanmıştır (80). Başka bir çalışmada ise amiloidozda kolşisinin amiloidozu geri döndürme etkinliğini kollajenaz aktivitesini arttırmasına bağlanmıştır (81). Türkiye'den yapılan bir çalışmada 1978 ile 1990 yılları arasında izlenen 947 hastada amiloid birikim oranı %12 olarak bulunmuşken 2000 ile 2009 yılları arasında izlenen ve 974 hastadan oluşan başka bir grupta amiloid birikim oranı %2 olarak bulunmuştur. Amiloid birikim oranındaki bu düşüşü klinisyenlerin AAA hakkında bilgilенmesine ve hastaların kolşisini düzenli kullanmaları gerektiğine inanmalarına bağlanmaktadır (82). Bu çalışma da kolşisin kullanımının düzensizliğinde amiloid birikimi ihtimalinin arttığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda kolşisini düzenli kullanmayan 5 hasta vardı. Amiloid birikimi saptanan 2 hasta ise kolşisini düzenli kullanmaktaydı. Her ne kadar düzensiz kolşisin kullanımının risk faktörü olduğu bilinse de etnik, çevresel, genetik unsurların da amiloid birikiminde etkili olduğu görülmektedir.

Amiloid birikimi için predispozan faktörlerden biri olan düzensiz kolşisin kullanımında hastaların proteinüri miktarları yakından takip edilmelidir. Çalışmamızda ilaç kullanım düzeni, proteinüri miktarı ve amiloid birikimi arasında anlamlı istatistiksel veri elde edilmedi. Ancak hasta grubunun küçüklüğü nedeniyle kesin kanıya varmak güçtür. Diğer bir yandan düzensiz ilaç kullanımı olan 5 hastanın takip sürelerinin ortalaması çalışmamız sırasında ortalama 3,8 yıldır. Hastaların ileri dönem takiplerinde amiloid birikimi için tekrar değerlendirilmeleri uygun olacaktır. Hastaların

çalışma esnasında amiloid birikimi için yeterli takip süresine ulaşamamış olabilir. Kolşisin kullanımı düzensiz olan hastalarda eşlik eden homozigot gen mutasyonu, ailede amiloidoz varlığı, nefrotik düzeyde proteinüri gibi özellikler varsa amiloid birikimi açısından renal ya da rektal biyopsi alınması klinik bulgu vermeden amiloid birikimi görülen fenotip 2 hastalarda erken tanı ve tedavi açısından hayati önem taşımaktadır.

M694V homozigot gen mutasyonu, proteinüri miktarının yüksekliği, düzensiz ilaç kullanımı, izlem süresinin uzunluğu ve erken tanı yaşı gibi amiloid birikimi öncüsü faktörleri birlikte değerlendirdiğimizde amiloid birikiminin varlığını öngörülebilirlik kolaylaşmaktadır. Çalışmamızda bu kriterlere uyan 19 hasta bulunmaktaydı. Amiloid birikimi saptanan 2 hasta, predispozan faktörlerin oluşturduğu 19 kişilik hasta grubunun içindeydi. Sadece 2 hastada amiloid birikimi saptanması nedeniyle istatistiksel anlamlılık elde edilemedi. Çalışma grubunun genişletilmesi halinde predispozan faktörler içeren grubun içinde amiloid birikimi saptanan hastaların yüzdesinin artacağına inanmaktayız.

AAA tanılı hastalarda amiloidoz birikimi için predispozan faktörlerden bir diğeri de izlem süresinin uzunluğu ve bununla birlikte erken tanı konulma yaşıdır. Erişkin yaş grubunda 503 hasta üzerinde amiloid birikiminin klinik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada tanı yaşı küçük olan hastalarda amiloid birikimi riski yüksek olarak bulunmuştur (83). 2246 hastalık bir çalışmada ise tanı yaşının gecikmesi ile amiloid birikimi arasında anlamlı fark saptanmıştır (62). Tanı yaşı gecikmesi ya da izlem süresi erişkin klinisyenleri tarafından değerlendirilebilecek değişkenlerdir. Amiloid birikimi olan ve olmayan 47 erişkin hastanın karşılaştırılmasında, amiloid birikimi görülen hastaların tanı konulma yaşının daha küçük olduğu ve tanıda gecikmenin daha az olduğu vurgulanmıştır (60). Pediyatristlerin 18-21 yaşına kadar hastaları takip ettiğini düşünürsek, pediyatrik yaş grubu içinde hastaların izlem ve tanı konulma yaşının amiloid birikimine etkisini araştırmak için yeterli süre bulunmamaktadır. Nitekim AAA'nın ömür boyu süren bir hastalık olması, hastalıkla geçen sürenin artması ve bu nedenlere bağlı olarak amiloid birikimi riskinin artması nedeniyle hastalara erişkin dönemlerinde yapılacak olan amiloid birikimi taraması izlem süresinin uzunluğunun amiloid birikiminde oluşturduğu risk faktörünü daha iyi değerlendirmemize olanak sağlayacaktır. Buradan hareketle 605 çocuğun 20 yıllık

takibi sonrasında yapılan bir çalışmada erken yaşta tanı konulması, buna bağlı ailelerin hastalık hakkında dikkatlerinin çekilmiş olması, kolşisine erken başlanması ve düzenli kullanılmasının amiloid birikimini engellediği gösterilmiştir (58). Ancak hastaların araya giren diğer hastalıkları, ömür boyu ilaç kullanım gerekliliği gibi nedenlerle uzun izlem süresinin kolşisinin kullanım düzenliliğini bozduğu savunulmuştur. Çalışmamızda amiloid birikimi olan 2 hasta ile amiloid birikimi olmayan hastaların izlem süresi ve tanı konulma yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak hasta sayısı nedeniyle hesaplanamamıştır. Ancak çalışmamızda literatürdeki diğer yayınların da vurguladığı üzere amiloid birikimi olan hastaların tanı konulma yaşının daha erken olduğu görüldü. İzlem süresinin amiloid birikimine etkisini değerlendirebilmek için hastaların uzun yıllar yakından takip edilmesi gerekmektedir. İzlem süresi boyunca hastanın AAA nedeniyle aldığı tedaviden, geçirdiği operasyonlara, proteinüri düzeylerine kadar her türlü veri kaydedildikten sonra izlem süresinin amiloid birikimine etkisinden söz edilebilir.

Çalışmamızın pediatrik yaş grubunu kapsamaması izlem süresi açısından değerlendirme yapmak için çalışmayı kısıtlayıcı faktördü. Ancak çalışma grubundaki hastaların erişkin dönemde amiloid birikimi açısından değerlendirilmeleri ve hastalara anorektal manometri testi yapılması ve sonuçların karşılaştırılmasında anlamlı sonuç alınabilir düşüncesindeyiz.

Gastrointestinal sistemde biriken amiloidin semptomları genellikle rektal kanama, kilo kaybı, doyumluk hissi ve ishal şeklindedir. Bu hastaların tanısı en sık malabsorbsiyona bağlı kilo kaybı ve ishal nedeniyle konulur. Amiloidin gastrointestinal sistem motilitesi ve motor fonksiyonu üzerine de olumsuz etkisi vardır. 3 farklı çalışmada da özofagusta akalazya, aperistaltizm, alt özofagus sfinkterinde anormal gevşeme saptanmıştır (84, 85, 86). Başka bir çalışmada amiloidoza bağlı ince barsak dismotilitesi gösterilmiş ve dismotiliteyi ince barsak mukozasında biriken amiloide ve hücre dışı biriken proteinlerin barsağın nöroendokrin mekanizmasını etkilemesine bağlamışlardır (87). Kolon mukozasında biriken amiloid kendisini kabızlık, ishal, fekal inkontinans, obstruksiyon veya perforasyon şeklinde gösterebilir (88). Yapılan bir çalışmada rektal mukoza örneklerinde intestinal hormonların düzeylerinin düşük olduğu ve motilitenin bozulduğu gösterilmiştir (89). Ancak bu tutulumun değerlendirilmesinde rektal mukoza örnekleme gerekmektedir.

Anorektal manometri anal sfinkter aktivasyonu ile rektal duvar arasındaki koordinasyon ve anorektal kas tonusu hakkında bilgi edinmeyi sağlayan tanısal bir inceleme yöntemidir. Anorektal manometri anal kanalın basıncını, uzunluğunu ve motilitesini gösterir. Anorektal manometri işlemi sırasında basınç ölçümlerinde kullanılan teknik belirtilmelidir. Yaş ve cinse bağlı normal değerler bilinmeli ve bunun için önce sağlıklı bireylerde dikkatli bir standardizasyon yapılmalıdır. Pediyatrik yaş grubunda standardizasyonu sağlamak için yapılmış çok az çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda kullanılan tekniklerin ve kateterlerin farklılığından dolayı standardizasyonu sağlamak oldukça güçtür (90).

Yenidoğan, süt çocuğu ve okul çocuğu dönemleri kendi içlerinde değerlendirilmesi gereken yaş gruplarıdır. Her yaş grubundaki anorektal manometri test değerleri farklılık göstermektedir. Prematur bebekler ve term bebeklerin dahi anorektal manometri test değerleri arasında fark olabileceğini, sağlıklı prematur bebekler ve term bebekler arasında internal sfinkter dinlenim basınçlarının karşılaştırıldığı çalışmada belirtilmiştir (91). Erişkin yaş grubunda sağlıklı bireyler için anorektal manometri testinin referans aralıkları belirlenebilse de sağlıklı çocuklar için bunu belirlemek oldukça zordur. Literatürde sağlıklı çocuklarda anorektal manometri çalışması çok azdır.

Sunil Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları anorektal manometri test sonuçlarını değerlendirmemizde referans aralıkları olarak kabul edilmiştir (92). Literatürde AAA tanılı hastalarda daha önceden yapılmış anorektal manometri testi çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda 27 hastanın anorektal manometri testi sonuçları saptadığımız değerlere ve sonuçlarını referans aralığı olarak kabul ettiğimiz çalışmaya göre hastaların sahip oldukları demografik ve AAA'ya bağlı verileri karşılaştırıldı. İnternal sfinkterin fonksiyonunu değerlendirmemizi sağlayan dinlenim basıncını referans aralığına göre değerlendirdiğimizde referans aralığına dahil olan 3 hasta varken, referans aralığı dışında kalan 24 hasta vardı. Çalışmamızda amiloid birikimi gözlenen iki hastanın da dinlenim basınçları referans aralığının üzerindeydi. Referans kabul edilen çalışmanın yaş ortalaması 3,9 yıl iken, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 12 yıldır. Çalışmamızda dinlenim basıncı ortalamalarının referans aralığına göre yüksek saptanmasının nedenini çalışma grubumuzun yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Anorektal manometri testinde dinlenim basıncının artış oranı sıkma (*Squeeze*) testi ile saptanır. İnternal sfinkterin işlevselliği değerlendirilir. Beklenen artış oranı en az 2 kat olmalıdır. Çalışmamızda hastaların dinlenim basınçlarını artırış oranlarının ortalaması normaldi. Çalışma grubunda anorektal malformasyonu, anal yada rektal cerrahi girişim geçirmiş veya inkontinan hasta bulunmadığından dolayı 2 katın altında dinlenim basıncını artıran hastaların test sırasında anüsünü sıkması istendiği sırada yeterli uyumu gösterememiş olduğu düşünülmektedir.

Anorektal manometri testinin bir parçası olan, Hirschprung Hastalığı tanısı koymakta güvenilirliği oldukça yüksek olan RAİR testinin değerlendirilmesinde hassasiyet gösterilmelidir. Kabızlığı olan hastalarda RAİR'in saptanması için, sağlıklı bireylere göre balonun daha yüksek hacimlerde şişirilmesi ve rektum duvarına basınç oluşturulduğunda ancak sfinkter relaksasyonu elde edilebilir. Sağlıklı çocuklarda yapılmış bir çalışmada RAİR'in ortaya çıkması için gerekli balon hacmi değerlendirildiğinde, gerekli hacmin 28 ± 11.4 ml olduğu bildirilmiştir (93). Bu çalışmaya göre yaş ortalaması (3.9 ± 0.5) daha küçük 30 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise RAİR saptanması için gereken hacmi 25 ± 11.6 ml olarak bildirmişlerdir (92). Çalışmamızda RAİR saptamak için balona verilen hacmin ortalaması $44,44 \pm 17,83$ ml'ydı. Diğer çalışmalara göre bir miktar daha fazla hacim gereksinimi, çalışmayı oluşturan hastaların yaş ortalamasının yüksekliğinden kaynaklanmaktadır.

Anorektal manometri testinin AAA'lı hastaların tanımlayıcı özellikleri ile tek tek ele alacak olursak; anorektal manometri test sonuçları M694V homozigot mutasyonu olan 5 hasta ile olmayan 22 hasta arasında karşılaştırıldığında dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu, dinlenim basıncının artış oranı, sfinkter relaksasyon yüzdesi, paradoksik kasılma oranı, kateterdeki balonu ilk hissetme, sıkışma hissi oluşma hacmi ve tolere edilebilen maksimum hacim arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anorektal manometri test sonuçlarından dinlenim basıncı, anal kanal uzunluğu ve dinlenim basıncını artırış oranı referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda M694V homozigot mutasyonu olan hasta sayısının az olmasının sonuç üzerinde etkisi olabilir. Çünkü M694V homozigot mutasyon varlığı amiloid birikimi

açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, geniş serilerde farklı sonuçlar elde edilebilir.

M694V homozigot mutasyonundan sonra hastaların artmış proteinüri düzeylerinin anorektal manometri sonuçları ile karşılaştırdığımızda proteinüri miktarının anorektal manometri testi sonuçlarında anlamlı bir fark yaratmadığı bulundu. Ancak bu çalışmada nefrotik sendrom düzeyinde proteinürisi olan sadece 2 hasta vardı. Nitekim bu iki hastada da amiloid birikimi olduğu gösterildi. Dolayısıyla, nefrotik sendrom düzeyinde proteinürisi olan geniş hasta gruplarında yapılacak anorektal manometri testinde amiloid birikimine bağlı dinlenim basıncının daha yüksek bulunması olasıdır. Ayrıca amiloid birikimi nedeniyle rektal mukozanın amiloid fibrilleri ile örtülmesi beklenir. Bu nedenle, nöroendokrin stimulasyonda bozukluk ve buna sekonder olarak rektal duyumun hassasiyetinde azalma olabilir.

AAA'lı hastaların M694V homozigot mutasyonlarının ve proteinüri miktarlarının anorektal manometri test sonuçlarıyla karşılaştırılmasından sonra hastaların ilaç kullanım düzenleri de anorektal manometri test sonuçları ile karşılaştırıldı. Düzensiz kolşisin kullanımı olan 5 hastanın, düzenli kolşisin kullanan 22 hastayla anorektal manometri testlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Amiloid birikimi gözlenen 2 hastanın da ilaç kullanımı düzenliydi. Bir çalışmada renal amiloid birikimi için gereken sürenin 14 yıla kadar uzayabileceği bildirilmiştir (94). Düzensiz ilaç kullanımı olan hastaların tanı yaşından çalışma zamanına kadar geçen sürenin ortalaması 3,8 yıldır. Bu yüzden hastaların değerlendirildiği sırada nefrotik sendrom düzeyinde proteinürisi veya amiloid birikimi saptanmamış olabilir.

Amiloid birikimi açısından predispozan faktörleri olan hastalarda, RAİR'in ortaya çıkması için daha düşük hacimler yeterli oldu. Her ne kadar bu grupta yalnızca iki hastada amiloid birikimi gösterilmiş olsa da, predispozan faktörleri olan hastalarda internal sfinkter hassasiyetinin yüksek olduğu düşünülebilir.

Dışkılama kontrolü hayatın ilk yılında refleks olarak yönetilirken, ikinci yıldan itibaren kortikal kontrol tarafından yönetilir. Dışkılama anorektal bölge kaslarının, motor ve sensoriyal sinirlerin bir arada, eş güdümlü işleviyle gerçekleşir. Rektumun gaytayla gerilmesi, rektal duvara ve sfinktere basınç yapması ile rektal reseptörler

uyarılır. Dışkılama için eksternal sfinkter ve puborektal çizgili kaslarda geçici istemli kontraksiyon oluşur. Rektal duvarın altında miyenterik plexus yoluyla, sinir iletileri distale geçirilerek internal sfinkter düz kaslarında refleks inhibisyon ve rektosfinkterik relaksasyon refleksi ile internal sfinkter relaksasyonu olur. Ardından dışkılama isteniyorsa gerçekleştirilir. Bu karışık fizyolojik mekanizmanın anorektal manometri testindeki karşılığı şu şekildedir: Eksternal sfinkter fonksiyonunu gösteren ıkınma/itme (*Push and Strain*) testinde rektumda bulunan basınç ölçerde basınç artışı, sfinkterdeki basınç ölçerlerde ise basınçta düşüş görülür. Rektumda bulunan basınç ölçerde basınç düşüklüğü yerine basınçta artış görülmektedir. Bu duruma paradoksik kasılma veya dissinerjik dışkılama denilmektedir. Çalışma grubu hastalarımızı paradoksik kasılması olan 12 hasta ve olmayan 15 hasta arasında değerlendirdiğimizde hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları ile ilişki saptanmamıştır. Hasta gruplarını Roma III anket sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda da Roma III anketine göre hastalık olanlarla olmayanlar arasında paradoksik kasılma açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi paradoksik kasılma dışkılama eylemini herhangi bir nedenden dolayı etkili ve doğru yapamamaktır. Günlük klinik hayatında dışkılamayı öğrenememiş hasta terimini kullanabiliriz. Bu hasta grubu içine fonksiyonel kabızlığı ve/veya enkoprezisi veya "soiling"i bulunanlar girmektedir. Tüm bu hastalıkların ortak özelliği ise kabızlıktır. Çalışmamızda ise paradoksik kasılması olan 12 hastanın %64,7'sinde gastrointestinal sistem yakınması olarak gastroenterit vardı. Gastroenterit oranının yüksek olmasının nedenini kolşisin kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hem kabızlık yakınması hem de paradoksik kasılması olan hasta sayısı 2 olduğu için istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.

AAA'da kullanılan kolşisinin en sık görülen yan etkileri ishal ve bulantıdır (64). Hem hastalığın kendi hem de tedavide kullanılan ilaca bağlı sindirim sistemi yakınmaları olmakla birlikte bu hastalarda sindirim sistemi rahatsızlıklarının sıklığı hakkında yapılan çalışma bulunmamaktadır. AAA'da değerlendirilen karın ağrısının standardize edilmiş bir sorgulaması yoktur. AAA tanılı hastalardaki gastrointestinal yakınmalar çoğunlukla hastalığın tabiatıyla veya kullandıkları kolşisinle ilişkilendirilmektedir. Çocuklarda gastrointestinal yakınmaları değerlendirmek için kullanılan en güncel ve tek semptom odaklı anket Roma III anketidir. Bu anket 2006

yılında, 17 ülke ve 81 bilimadamından oluşan kurul tarafından oluşturulmuştur ve ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), Roma III anketinin çocuk gastrointestinal sistem yakınmalarına yaklaşımda kullanılmasını önermektedir. Bir çalışmada AAA'lı hastalarda Roma III anketi kriterleri kullanılarak karın ağrısı sorgulamasında, %18 oranında irritabl barsak sendromu saptanmış olup sağlıklı kontrol grubuyla (%10,7) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (95). Benzer şekilde mevcut çalışmada, hastaların %18,5'inde irritabl barsak sendromu saptanmıştır. Sağlıklı popülasyonda irritabl barsak sendromunun sıklığının ise %7-20 arasında olduğu bilinmektedir. Her iki çalışma göz önüne alındığında AAA tanılı hastalarda irritabl barsak sendromunun sıklığının sağlıklı popülasyonla aynı olduğu söylenebilir. Ancak her iki çalışmadaki hasta sayısı kısıtlılığı nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmaması kesin kanıya varmakta güçlük yaratmaktadır. Buna karşın, 2014 yılında 1850 çocukta yapılan bir çalışmada Roma III anketine göre saptanan abdominal migren oranı %1,9'dur (96). 350 çocukta yapılan diğer bir çalışmada abdominal migren oranı %1 olarak saptanmıştır (97). Türkiye'den yapılan bir çalışmada karın ağrısıyla başvuran ancak AAA tanısı olmayan 135 çocuk, Roma III anketi değerlendirilmiştir. Bu çalışma abdominal migren oranını %5 olarak bildirmiştir (10). Çalışmamızda ise %11,1 oranında abdominal migren saptandı. Sağlıklı popülasyona göre abdominal migren oranının yüksek bulunmasının başlıca nedenlerinden biri hastaların atak döneminde yaşadıkları karın ağrılarının abdominal migren benzeri bulgular içermesidir. Diğer bir neden ise Roma III anketinde AAA'ya özgün soruların olmamasıdır. Bir çalışmada Roma III anketi sonucu ile klinisyenin tanısı arasında Roma III anketinin tanı koymakta kapsayıcı olduğu ancak anketin klinisyen tanısıyla yeteri kadar örtüşmemesi nedeniyle geçerliliğinin sorgulanması gerektiği ve revizyona ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır (98).

Roma III anketine göre çalışmamızda gastrointestinal sistem yakınma oranları anlamlı farklılık göstermektedir. Roma III anketinde irritabl barsak sendromu ve abdominal migren saptanan olguların tümünde gastrointestinal sistem yakınması mevcuttu. Roma III anketinde irritabl barsak sendromu ve abdominal migren saptanmış hastaların, Roma III anketinde özellik saptanmayan hastaların anorektal manometri testi sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır. Her koşulda, irritabl barsak sendromu ya da abdominal migrenin anorektal manometri testinde bir fark oluşturması beklenmez.



7. SONUÇ

AAA nedeniyle takipli hastalar hayatları boyunca organ ve dokularında amiloid birikimi riski taşıyan hastalardır. Bu çalışmada da gösterildiği gibi, amiloid birikimini engellemek için kullanılan kolşisinin düzenli kullanımında dahi, çeşitli çevresel faktörler nedeniyle amiloidozun ortaya çıkması olasıdır. Nitekim, AAA açısından aile öyküsü pozitif olan hastaların daha yüksek miktarlarda proteinürisi olduğu bulundu. Ayrıca, M694V homozigot mutasyonu varlığının amiloid birikimine yatkınlığı artırdığı görüldü. Gastrointestinal sistemde biriken amiloidin motilite üzerinde etkileri olabilir. Özofagusla ilgili olarak bu doğrultuda çalışmalar vardır. Amiloid birikiminin kolon motilitesi ile anüs ve rektum fonksiyonları üzerine etkisi daha önce araştırılmamıştır. Anorektal manometri testi anüs ve rektum fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan testlerden birisidir. Mevcut çalışma çocuklarda yapıldığından, tanıdan itibaren geçen süre yetişkinlere göre daha kısadır ve bu nedenle gastrointestinal sistemde amiloid birikimi saptanan hasta sayısı azdır. Yine buna bağlı olarak, amiloid birikiminin anorektal manometri sonuçları üzerindeki olası etkilerini göstermek mümkün olmamıştır. Bu konunun belki de yetişkinleri de kapsayan geniş serilerde değerlendirilmesi uygun gözükmektedir. Mevcut çalışmada amiloid birikimi açısından predispozan faktörlere sahip hastalarda RAIR'in daha düşük basınçlarla ortaya çıkarılabildiği gösterilmişse de, bu bulgunun klinik karşılığı açık değildir.

AAA tanılı çocukların üçte birinde, Roma III anketi doğrultusunda fonksiyonel karın ağrısı hastalık grubundan olan irritabl barsak sendromu veya abdominal migren tanısı ile uyumlu bulgu saptanmıştır. Bu durumun altta yatan hastalıktan kaynaklanması olasıdır. Bu nedenle Roma III anketinin AAA hastalığına göre modifiye edilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Lachmann, H. J., et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006; 45.6: 746-750.
- 2- Ludomirsky A, Passwill J, Boichis H Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child* 1981; 56: 464-467
- 3- Sohar E, Gafni J, Pras M, and Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227–253.
- 4- Molad Y, Reibman J, Levin RI, Cronstein BN. A new mode of action for an old drug: colchicine decrease surface expression of adhesion molecules on both neutrophils PMNs, and endothelium. *Arthritis Rheum* 1992; 35: S35.
- 5- Sevoyan MK, Sarkisian TF, Beglaryan AA, Shahsuvaryan GR, Armenian HK. Prevention of amyloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: a case-control study in Armenia. *Med Princ Pract.* 2009; 18: 441–446.
- 6- Shinar Y, Livneh A, Langevitz P et al. Genotype-Phenotype assessment of common genotypes among patients with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27: 1703-07.
- 7- The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997; 17: 25–31.
- 8- Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever FMF. *Hum Mutation* 1998; 11: 456-60.
- 9- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E Familial Mediterranean fever FMF, in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine Baltimore*, 2005; 84: 1–11
- 10- ÖB Soylu, Ö Bayır. "Karın ağrısı ile başvuran çocukların Roma III ölçütlerine göre değerlendirilmesi. *Turkhis J Pediatr Dis* 2009; 3: 15-20

- 11- Hemond M, Bedard G, Bouchard H, Arhan P, Watier A, Devroede G. Step by step anorectal manometry: small balloon tube. In: Smith L E, ed. Practical Guide to Anorectal Testing. 2nd edn. New York: Igaku Shoin, 1995; 55- 64
- 12- K Alemdaroğlu, T Akçal, D Buğra. Kolon rektum ve anal bölge hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği. 2003; 2: 21-30
- 13- Rosemberg AJ, Vela AR. A new simplified technique for pediatric anorectal manometry. *Pediatrics* 1983; 71: 240-5.
- 14- Smith, Lee E. Practical guide to anorectal testing. Igaku-Shoin Med Pub. 1995; 21: 54-60.
- 15- www.proktoklinik.com
- 16- www.med.uc.edu
- 17- Uzunköy A. Kolorektal Anatomisi Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2009; 3: 1-7
- 18- www.colorectal-surgeon.com
- 19- www.trialx.com
- 20- www.fotosearch.com
- 21- Bulut T. Anorektal Fizyoloji Testleri ve İnkontinens. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2010; 3: 8-13
- 22- www.bristolsurgery.com
- 23- K Arıncı, A Elhan. Güneş Kitapevi. 2006
- 24- Duthie HL, Gairns FW. Sensory nerve endings and sensation in the anal region of man. *Br J Surg* 1960; 47: 585-595.
- 25- www.dartmouth.edu
- 26- Pemberton JH. Anatomy and physiology of the anus and rectum. In: Beck DE, Wexner SD eds, Fundamentals of anorectal surgery. McGraw-Hill, New York. 1992; 1-24
- 27- Kocatürk P. Anal Bölge Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. Türkiye Klinikleri J Surgery 2001; 6: 89-99

- 28- Altıntaş Ç. 3-5 yaş grubundaki çocuklarda kabızlık ve beslenme örüntüsü arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. 2010; PhD Thesis.
- 29- Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology* 1993; 105: 1557–64.
- 30- Özen H. Çocuklarda Kabızlık ve Dışkı Kaçırma. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004; 35: 135-142
- 31- www.pedgastro.org
- 32- Kim JH. How to interpret conventional anorectal manometry. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 437–9.
- 33- www.glowm.com
- 34- www.mdsanz.com
- 35- www.tkrcd.org.tr/files/amku.pdf
- 36- www.hopkinsmedical.org
- 37- www.menfis.it
- 38- Gilgil E, Arman M. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Güneş Kitabevi*. 2000; 711-721
- 39- Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945; 23: 1-21.
- 40- Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, Halpern GJ, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N, Danon YL, Shohat M. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000; 105-E70.
- 41- Onen, F. Familial Mediterranean fever *Rheumatol. Int*. 2006; 26: 489-496
- 42- Ozen S: Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 393–8
- 43- Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851–59

- 44- Ozel AM, Demirturk L, Yazgan Y, et al. Familial Mediterranean fever: a review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 504–9.
- 45- Chae, J. J. et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol. Cell* 2011; 11: 591–604.
- 46- Cattan, D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. . *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 105-112.
- 47- Kasapçopur O, Arısoy N Ailesel Akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 9–17
- 48- Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2003; 23: 41-3
- 49- Musabak U, Sengul A, Oktenli C, et al. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 526-33.
- 50- Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
- 51- Cattan D, Dervichian M, Thomas M, Dode C, Touitou I. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in North African Jews and Armenians with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 803–804
- 52- Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 608–617
- 53- www.unckidneycenter.org
- 54- Benson M. D., Cohen A. S. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum.* 1979; 22: 36-42.
- 55- Ensari C, Ensari A, Tumer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1721–5.

- 56- Stone, M.J. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75: 531–545
- 57- Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Gucer S, Ozen S, Topaloglu R, Besbas N, Ozguc M, Bakkaloglu. A MEFV mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1921–1923
- 58- Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619–623
- 59- Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1215–2.
- 60- Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Tumer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJM* 2000; 93: 681-4
- 61- Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 157-161
- 62- Kasifoglu, T., S.Y. Bilge, I. Sari, D. Solmaz, S. Senel, H. Emmungil, L. Kilic, S.Y. Oner, F. Yildiz, S. Yilmaz, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: A multicentre study. *Rheumatology Oxford*, 2014; 4: 741–745.
- 63- Said R, Hamzeh Y, Said S, et al: Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1992; 41: 414-419.
- 64- Sevoyan MK, Sarkisian TF, Beglaryan AA, et al. Prevention of amyloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: a case-control study in Armenia. *Med Princ Pract* 2009; 6: 441-6.
- 65- www.aussystems.com

- 66- Ureten K, Gonulalan G, Akbal E et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010; 30: 911–915
- 67- Pasa S, Altintas A, Devecioglu B, et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *Amyloid* 2008; 15: 49 –53.
- 68- Mamou H, Cattani R. La maladie periodique sur 14 cas personnels dont 8 compliques de nephropathies,. *Sem Hop Paris*. 1952; 28: 1062-70.
- 69- Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, Danon Y, Lotan R, Ogur G, Sirin A, Schleisinger M, Halpern GJ, Schwabe A, Kastner D, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7: 287-292.
- 70- Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics*. 1999; 103-107.
- 71- Pras E, Langevitz P, Livneh A et al: Genotype phenotype correlation in Familial Mediterranean fever a preliminary report,; in Sohar E, Gafni J, Pras M eds, *Familial Mediterranean Fever*. Freund Publishing House: Tel Aviv, 1997; 4: 260-264.
- 72- Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 30: 185–190.
- 73- Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, Tastan H, Kocak H, Ozkaya N, Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology Oxford*., 2000; 39: 67-72.
- 74- Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine Baltimore*., 1974; 53: 453-462.

- 75- Toutiou, I., Sarkisian, T., et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1706–1712.
- 76- Şentürk, Banu A., et al. Böbrek Hastalarında Proteinüri Göstergesi Olarak Spot İdrar Örneklerinde Protein/Kreatinin Oranı. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6: 59-61.
- 77- Delgado WA, Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 310-314
- 78- Livneh A, Zemer D, Langevitz R Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever: an analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-1811.
- 79- Zemer D, Livneh A, Langevitz R. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1992; 112: 426-428.
- 80- Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60: 418-22.
- 81- Bauer EA and Valle K-J. Colchicine-induced modulation of collagenase in human skin fibroblast cultures: I. Stimulation of enzyme synthesis in normal cells. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 398-401
- 82- Akse-Onal V, Sag E, Ozen S et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010; 169: 971–974
- 83- Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2004; 25: 442–446
- 84- Rubinow A, Burakoff R, Cohen AS, Harris LD. Esophageal manometry in systemic amyloidosis. A study of 30 patients. *Am J Med* 1983; 75: 951-956;

- 85- Bjerle P, EK B, Linderholm H, Steen L. Oesophageal dysfunction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Clin Physiol* 1993; 13: 57–69.
- 86- Battle WM, Rubin MR, Cohen S, Snape W1 Jr. Gastrointestinal-motility dysfunction in amyloidosis. *NEngljMed* 1979; 301: 24-5.
- 87- El-Salhy M, Suhr O, Stenling R, Wilander E, Grimelius L. Impact of familial amyloid associated polyneuropathy on duodenal endocrine cells. *Gut* 1994; 35: 1413-1418.
- 88- Ito T, Sakakibara R, Ito S, et al. Mechanism of constipation in familial amyloid polyneuropathy: a case report. *Intern Med* 2006; 45: 1173-1175.
- 89- El-Salhy M, Suhr O. Endocrine cells in rectal biopsies from patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 68-73.
- 90- Rao SSC, Azpiroz F, Diamant N et al. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 553–9.
- 91- Benninga MA, Omari TI, Haslam RR, et al. Characterization of anorectal pressure and the anorectal inhibitory reflex in healthy preterm and term infants. *J Pediatr* Aug 2001; 139 2; 233-7.
- 92- Kumar S, Ramadan S, Gupta V, et al. Manometric tests of anorectal function in 90 healthy children: a clinical study from Kuwait. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1786-90.
- 93- Li Z, Dong M, Wang ZF. Functional constipation in children: investigation and management of anorectal manometry. *World J Pediatr* 2008; 4: 45-8
- 94- Zemer, Deborah, et al. The kidney in familial Mediterranean fever. *Contributions to nephrology* 1993; 102: 187-197.
- 95- Börekci, E. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında gastrointestinal sistem yakınmalarının değerlendirilmesi. 2011; Tıpta Uzmanlık Tezi
- 96- Devanarayana, Niranga Manjuri, Shaman Rajindrajith, and Marc A. Benninga. Quality of life and health care consultation in 13 to 18 year olds with abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 141-150.

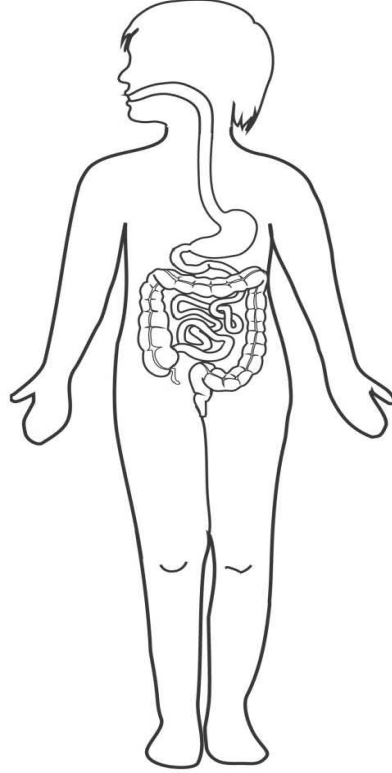
- 97- Karaman, N., C. Türkay. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. Turk J Gastroenterol 2003; 14: 128-131.
- 98- Helgeland, H. , Flagstad, G. et al. Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children 4–15 years old, according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 309-315.



EKLER

EK-1: ÇOCUK ve Adölesanlar İçin Bildirim Formu (10 Yaş ve Üzeri)

Pediyatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi,
Roma III Versiyon (QPGS-RIII)
(Çocuk Gastrointestinal Semptomlar Anketinden Uyarlanmıştır.
Walker, Caplan-Dover & Rasquin-Weber, 2000)



Açıklamalar

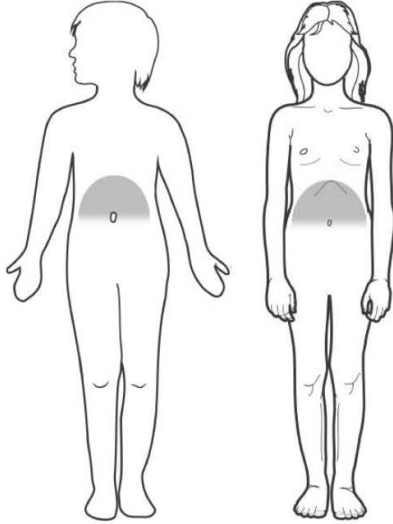
Bu anket sindirim sisteminiz (yemek borusu, mide, ince ve kalın bağırsak) ve bu sistemin olası sorunları ile ilgilidir. Bazı sorunlar sizde bulunurken bazıları bulunmayabilir.

Lütfen tüm sorulara en doğru şekilde cevap veriniz.

Herhangi bir sorunuz varsa araştırma görevlisi size yardımcı olmaktan memnun olacaktır!

Bölüm A. Göbek Deliği Üzerinde (Üst Karında) Ağrı ve Rahatsızlık Hissi

Aşağıdaki resimlerde gösterilen taralı alan, göbek deliğinizin ÜZERİNDEKİ alanı belirtmektedir. Çocuklar bu bölgede bazen acı, ağrı veya rahatsızlık hissederler. Bu rahatsızlık hissi; mide ağrısı, bulantı, şişkinlik, dolgunluk hissi ve çok az yemek yedikten sonra çabuk doyma şeklinde olabilir.



Göbek Deliği Üzeri (Üst Karın)

Bu bölümdeki sorular, son 2 ayda göbek deliğinizin ÜZERİNDEKİ bölgede hissetmiş olabileceğiniz ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilgilidir.

Çocuklar, karınlarının farklı bölgelerinde (üstünde, altında ve her iki yanında) ağrı ve rahatsızlık hissedebilirler.

Bu anketin diğer bölümlerinde karının diğer bölgeleri (göbek altı ve her iki yanı) ile ilgili sorular sorulacaktır.

1. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık hissettiniz?

- 0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen **Bölüm B**'ye geçiniz)
- 1. ___ Ayda 1-3 kez
- 2. ___ Haftada bir kez
- 3. ___ Haftada birkaç kez
- 4. ___ Her gün

Son 2 ay içerisinde göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) herhangi bir ağrı ve rahatsızlık hissetmediyseniz lütfen **Bölüm B**'ye geçiniz.

2. Göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) aşağıdakilerden hangi/lerini hissettiniz? (Bir veya birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz.)

- | | | |
|--------------------------------------|--------------|-------------|
| a. Ağrı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| b. Bulantı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| c. Şişkinlik | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Dolgunluk hissi | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| e. Çok az yedikten sonra doyma hissi | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |

3. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne kadar acı veya rahatsızlık hissettiniz?

1. ___ Az
2. ___ Biraz (Çok ile Az arasında)
3. ___ Çok
4. ___ Oldukça çok

4. Göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) hissettiğiniz acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ___ Bir saatten daha az
2. ___ 1-2 saat
3. ___ 3-4 saat
4. ___ Günün büyük bölümünde
5. ___ Sürekli (Tüm gün)

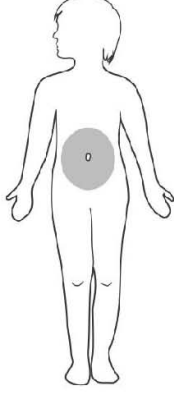
5. Göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne zamandan beri acı veya rahatsızlık hissediyorsunuz?

1. ___ 1 ay (veya daha az)
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4 - 11 ay
5. ___ 1 yıl (veya daha fazla)

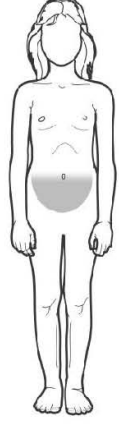
Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin üzerinde kalan bölgede (üst karında)acı veya rahatsızlık hissettiğinizde	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
6. Kakanızı yaptıktan sonra acı veya rahatsızlık hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
7. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
8. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
9. Kakanız her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
10. Kakanız her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
11. Göbeğinizde şişkinlik hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
12. Baş ağrınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
13. Uyumada zorlandınız mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
14. Kollarınızda, bacaklarınızda ya da sırtınızda ağrınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
15. Hâlsizlik ya da baş dönmesi hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
16. Okula gidemediğiniz veya günlük işlerinizi yapamadığınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

Bölüm B. Göbeğin Çevresi ve Altındaki Karın Ağrıları

Bu bölümdeki sorular, göbek deliğinizin ÇEVRESİ ve göbek deliğinizin ALTINDAKİ alanlarla ilgilidir. Bu alanlar, aşağıdaki resimlerde taralı olarak gösterilmiştir. Çocuklar bazen bu bölgelerde sancı veya ağrı hissederler. Sancılar ağrıdan daha hafiftir. Bazı çocuklar bu ağrılarını “mide ağrısı” veya “karın ağrısı” olarak tanımlarlar.



Göbek deliğinin çevresi



Göbek deliğinin altı

1. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede ne sıklıkta sancı veya ağrı hissettiniz?

- 0. ___ Hiçbir zaman
- 1. ___ Ayda 1-3 kez
- 2. ___ Haftada bir kez
- 3. ___ Haftada birkaç kez
- 4. ___ Her gün

*Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede HERHANGİ bir sancı veya ağrı hissetmediyseniz lütfen **Bölüm C**'ye geçiniz.*

2. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede ne kadar acı hissettiniz?

- 1. ___ Az
- 2. ___ Biraz (Az ile Çok arasında)
- 3. ___ Çok
- 4. ___ Oldukça çok

3. Göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede hissettiğiniz acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ___ Bir saatten daha az
2. ___ 1-2 saat
3. ___ 3-4 saat
4. ___ Günün büyük bölümünde
5. ___ Sürekli (Tüm gün)

4. Göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgedeki sancı veya ağrı ne zamandan beri var?

1. ___ 1 ay (veya daha az)
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4 - 11 ay
5. ___ 1 yıl (ve daha fazla)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede sancı veya ağrı hissettiğinizde	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
5. Kakanızı yaptıktan sonra sancı veya ağrı hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
6. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
7. Kakanız her zaman yaptığınızdan daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
8. Kakanız her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
9. Kakanız her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
10. Göbeğinizde şişkinlik hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
11. Baş ağrınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
12. Uyumada zorlandınız mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
13. Kollarınızda, bacaklarınızda ya da sırtınızda ağrı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinizin çevresinde ve göbek deliğinizin altında kalan bölgede sancı veya ağrı hissettiğinizde					
14. Hâlsizlik ya da baş dönmesi hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
15. Okula gidemediğiniz veya günlük işlerinizi yapamadığınız oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

16. Son bir **yıl** içinde, göbek deliğinizin çevresinde **2 saat veya daha uzun** süren ve yaptığınız her şeyi bırakmanıza neden olan **şiddetli ağrı** kaç kez oldu?

0. ___ Hiçbir zaman (*lütfen sonraki bölüme geçiniz*)
1. ___ 1
2. ___ 2
3. ___ 3-5
4. ___ 6 veya daha çok

16 a. Bu şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlarda, aşağıdaki durumlardan herhangi biri oldu mu?

- | | | |
|------------------------------------|--------------|-------------|
| a. İştahsızlık | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| b. Mide rahatsızlığı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| c. Kusma (çıkarma) | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Soluk cilt | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| e. Baş ağrısı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Gözlerde ışığa karşı duyarlılık | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |

16 b. Şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlar arasında -birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydınız?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

Bölüm C. Bağırsak Hareketleri (kaka, dışkı, büyük abdest, büyük tuvalet vb.)

Bu bölümdeki sorular bağırsak hareketleriniz ile ilgilidir. Bağırsak hareketleri için birçok farklı kelime kullanılabilir. Örneğin; “kaka”, “dışkı”, “büyük abdest” ve “büyük tuvalet” vb. Aileniz “kaka”dan bahsederken başka bir özel kelime de kullanıyor olabilir.

1. Son 2 ay içerisinde, genellikle hangi sıklıkta kaka yaptınız?

1. ___ Haftada 2 kez veya daha az
2. ___ Haftada 3-6 kez
3. ___ Günde 1 kez
4. ___ Günde 2-3 kez
5. ___ Günde 3 kereden daha fazla

2. Son 2 ay içerisinde, kakanızın kıvamı genellikle nasıldı?

1. ___ Çok sert
2. ___ Sert
3. ___ Ne çok sert ne de çok yumuşak
4. ___ Çok yumuşak veya lapa gibi
5. ___ Sulu
6. ___ Duruma göre değişir (Kakam her zaman aynı değildir).

2a. Kakanız genellikle sert kıvamda ise bu sertlik ne zamandan beri sürüyor?

0. ___ 1 aydan daha az
1. ___ 1 ay
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay veya daha fazla

3. Son 2 ay içerisinde, kakanızı yaparken canınız yandı mı?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. Son 2 ay içerisinde,	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
4. Kakanızı kaçırmamak için acele ile tuvalete gittiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
5. Kakanızı yapmak için zorlandığınız (ıkındığınız) oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
6. Kakanızı yaparken makatınızdan sümük veya balgam (beyazımsı-sarımsı kaygan bir şey) çıktı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4
7. Kakanızı yaptıktan sonra kakanız bitmemiş, daha çıkmayan kaka varmış gibi hissettiniz mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4

8. Son 2 ay içerisinde, tuvaleti tıkayacak kadar büyük miktarda kaka yaptığınız oldu mu?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

9. Bazı çocuklar kullanabilecekleri tuvalet olsa bile kakalarını tutarlar. Çocuklar bunu yaparken vücutlarını kasar veya bacaklarını çapraz yaparlar. Son 2 ay içerisinde, evdeyken yukarıdaki gibi kakanızı ne sıklıkta tutmaya çalıştınız?

0. ___ Hiçbir zaman
1. ___ Ayda 1-3 kez
2. ___ Haftada 1 kez
3. ___ Haftada birkaç kez
4. ___ Her gün

10. Bir doktor veya hemşire sizi muayene edip bağırsaklarınızda çok miktarda kaka olduğunu hiç söyledi mi?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet

11. Son 2 ay içerisinde, iç çamaşırınız ne sıklıkta kaka ile lekelenmiş veya kirlenmişti?

0. ___ Hiçbir zaman (*Lütfen Bölüm D'ye geçiniz*)
1. ___ Ayda 1 kereden az
2. ___ Ayda 1-3 kez
3. ___ Haftada 1 kez
4. ___ Haftada birkaç kez
5. ___ Her gün

11a. İç çamaşırınız lekелendiğinde ya da kirlendiğinde miktarı ne kadardı?

1. ___ İç çamaşırı lekeliydi (kaka yoktu)
2. ___ İç çamaşırında az miktarda kaka vardı (tüm kakadan daha az)
3. ___ İç çamaşırında büyük miktarda kaka vardı (kakanın tümü)

11b. İç çamaşırınız ne kadar zamandan beri lekeleniyor veya kirleniyor?

1. ___ 1 ay veya daha az
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4-11 ay
5. ___ 1 yıl veya daha uzun

Bölüm D. Diğer Semptomlar

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet			
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman
Son 2 ay içerisinde,					
1. Ne sıklıkta istemediğiniz hâlde tekrar tekrar geçirdiniz?	0	1	2	3	4
2. Ne sıklıkta osurdunuz?	0	1	2	3	4
3. Ne sıklıkta gün içinde karnınız (gözünüzle görebildiğiniz) bariz biçimde şişti?	0	1	2	3	4
4. Ne sıklıkta fazladan hava yuttunuz veya içinize çektiniz (hava yuttuğunuzda bir gurklama sesi duyabilirsiniz)?	0	1	2	3	4

5. SON 1 YILDA, 2 saat veya daha uzun süre, tekrar tekrar hiç durmadan kaç kez kustunuz?

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen 6. soruya geçiniz.)

1. ___ 1

2. ___ 2

3. ___ 3

4. ___ 4 veya daha fazla

5a. Ne kadar zamandır tekrar tekrar hiç durmadan kusuyorsunuz?

1. ___ 1 ay veya daha az

2. ___ 2 aydır

3. ___ 3 aydır

4. ___ 4-11 ay

5. ___ 1 yıl veya daha uzun

5b. Tekrar tekrar hiç durmadan kusmalarınız olduğunda mide bulantısı da oldu mu?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

5c. Tekrar tekrar hiç durmadan kusmalarınız görüldüğü zamanlar arasında -birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydınız?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6. Son 2 ay içerisinde, yemek yedikten sonra yedikleriniz ne sıklıkta ağzınıza geri geldi?

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen 7. soruya geçiniz.)

1. ___ Ayda 1-3 kez

2. ___ Haftada 1 kez

3. ___ Haftada birkaç kez

4. ___ Her gün

6a. Bu durum, genellikle yemek yedikten sonraki ilk bir saat içerisinde mi olur?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6b. Uyurken yedikleriniz ağzınıza geri gelir mi?

0. ____ Hayır

1. ____ Evet

6c. Yedikleriniz ağzınıza geri geldiğinde genellikle bulantı ve kusma hissedersiniz mi?

0. ____ Hayır

1. ____ Evet

6d. Yedikleriniz ağzınıza geri geldiğinde genellikle canınız acır mı?

0. ____ Hayır

1. ____ Evet

6e. Yedikleriniz ağzınıza geri geldiğinde genellikle ne yaparsınız?

0. ____ Yutarım.

1. ____ Tükürürüm.

7. Anket bitmiştir. İlginize teşekkür ederiz.