

Ailevi Akdeniz Ateşinde Cinsiyetin Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesine Etkisi

The Effect of Gender on Depression, Anxiety, and Quality of Life in Familial Mediterranean Fever

^{1b} Hatice Ecem KONAK^a, ^{1b} Ebru ATALAR^a, ^{1b} Kevser ORHAN^a

^aAnkara Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi) hastalarında diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu sıklığı artmıştır. Ancak cinsiyetin depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesine olan etkisi net olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı; AAA hastalarında cinsiyetin, hastalık klinik özellikleri ve hastalık aktivitesi ve Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ve Nottingham Health Profile (NHP) kullanılarak anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi parametreleri üzerine etkisini incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza dahil edilen AAA hastaların hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, 1 yıldaki atak sayısı, atak özellikleri, amiloidoz varlığı, MEFV gen mutasyonu sonucu, AAA için aldıkları medikal tedaviler ve International Severity Scoring System (ISSF) not edildi. Hastaların ağrı ve yorgunluk düzeyleri visüel analog skala (VAS-ağrı/VAS-yorgunluk) ile ölçüldü. HAD-anksiyete ve HAD- depresyon skolası, AAA hastalarının anksiyete ve depresyon düzeyini ve şiddetini, NHP ölçeği yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanıldı. **Bulgular:** Hastalar cinsiyetine göre iki gruba ayrıldığında, yaş ortalaması, VKİ, medeni durumu, eğitim durumu ve sigara kullanımı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.218$, $p=0.383$, $p=0.505$, $p=0.246$ ve $p=0.411$). Hastaların cinsiyetine göre HAD-depresyon ve HAD-anksiyete skorları karşılaştırıldığında kadın hastaların erkek hastalara göre depresyon ve anksiyete skorları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.04$). Kadın AAA hastalarında erkek hastalara göre NHP uyku ve emosyonel reaksiyon skorları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.027$, $p=0.033$). **Sonuç:** Çalışmamızda, her iki cinsiyette benzer hastalık aktivitesi durumunda dahi; kadın AAA hastalarında erkeklere göre daha çok depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu ve sosyal izolasyon gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.027$ ve $p=0.033$). Bu nedenle hastalığın bu açıdan değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

ABSTRACT Objective: The aim of this study is to examine the effect of gender on the parameters of anxiety, depression and quality of life in FMF patients using the disease clinical features and disease activity and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Nottingham Health Profile (NHP). **Material and Methods:** Age of onset of disease, duration of disease, number of attacks per year, attack characteristics, presence of amyloidosis, MEFV gene mutation result and the International Severity Scoring System (ISSF) were noted. HAD-anxiety and HAD-depression scales were used to evaluate the level and severity of anxiety and depression and the NHP scale was used to evaluate quality of life. **Results:** When the patients were divided into two groups according to their gender, there was no statistically significant difference between them in terms of mean age, marital status, educational status, and smoking ($p=0.218$, $p=0.505$, $p=0.246$, and $p=0.411$, respectively). When the HAD-depression and HAD-anxiety scores of patients were compared by gender, the depression and anxiety scores of female patients were found to be statistically significant when compared to male patients ($p=0.01$ and $p=0.04$, respectively). NHP sleep and emotional reaction scores were found to be statistically significantly higher in female patients compared to male patients ($p=0.027$ and 0.033 , respectively). **Conclusion:** In our study, it was revealed that female FMF patients had more depression, anxiety, sleep disorders, and social isolation than males ($p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.027$ and 0.033 , respectively).

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi; anksiyete; depresyon

Keywords: Familial Mediterranean fever; anxiety; depression

Correspondence: Hatice Ecem KONAK
Ankara Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-mail: haticeecemkonak@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Science.

Received: 20 Sep 2022 Received in revised form: 18 May 2023 Accepted: 25 Jun 2023 Available online: 07 Jul 2023

1307-7384 / Copyright © 2023 Turkey Association of Physical Medicine and Rehabilitation Specialist Physicians. Production and hosting by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA); ateş, artrit ve poliserozit ataklarla seyreden otoinflamatuvar kronik bir hastalıktır. Hastalık özellikle Akdeniz havzasında, Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplar'da sıklıkla görülmektedir.¹ Hastalık 16. kromozomun kısa kolunda yer alan pyrin proteinini kodlayan *MEFV* genindeki mutasyonlar sonucu genetik olarak aktarılabilir ailesel geçiş gösterir.²

Hastaların büyük bir kısmı 20 yaşından önce ilk ataklarını yaşar ve hayat boyu tedavi altında kalırlar.³ Hastalığın sık ataklar ve yaşam boyu devam eden bir subklinik inflamasyon ile seyretmesi bireyin yaşam kalitesini zamanla tüm yönleriyle olumsuz etkiler. Hastalarda uzun dönemde fiziksel ve psikososyal yönden iyilik hâlinde bozulmalar gözlenir.⁴ AAA ve komorbiditelerinin incelendiği bir çalışmada, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, AAA hastalarının daha fazla duygusal stres yaşadıkları bulundu.⁵ Bununla birlikte, AAA hastalarında depresyon ve anksiyetenin araştırıldığı çalışmalarda, AAA ile anksiyete ilişkili, depresyon ile tek başına ilişkisiz olarak bulundu.^{6,7} Bir başka çalışma ise depresyon ve anksiyetenin bağımsız olarak AAA ile ilişkili olduğunu saptadı.⁸

Uyku bozuklukları, duygudurum bozukluklarına benzer şekilde diğer tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi AAA hastalarında sıkça görülmektedir.⁹ Özellikle uykunun vücudun inflamasyonuna karşı savunma mekanizmasında yer aldığına ve uyku ve duygudurum bozuklukları ile inflamatuvar bozuklukların aktivitesi arasında bağlantıların olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır.¹⁰⁻¹³

Romatoid artrit veya sistemik lupus eritematuzus gibi bazı otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülme eğilimindedir ve romatoid vaskülit gibi bazı komplikasyonların erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak otoinflamatuvar hastalıkların her iki cinsiyette de eşit oranda görüldüğü bilinmektedir.¹⁴ Ancak AAA hastalarında cinsiyetin hastalık aktivitesi, depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesine olan etkisi henüz net olarak araştırılmamıştır. Cinsiyetin, hastaların duygudurumuna ve yaşam kalitesine olan etkisinin belirlenmesi, bu hastalara tedavide yaklaşımı belirlemede yardımcı olacaktır. Bu çalışmanın amacı; AAA hastalarında cinsiyetin, has-

talık klinik özellikleri ve hastalık aktivitesi ve Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği ve Nottingham Sağlık Profilini [Nottingham Health Profile (NHP)] kullanılarak anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi parametreleri üzerine etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışma olup, Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 09.06.2021 tarihli, E.Kurul-E1-21-1857 sayılı etik kurul onayı ile Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya, Temmuz 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında romatoloji kliniğimize başvurmuş AAA tanısı alan 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan bilgilendirmiş olur formu alındı. AAA tanısı Tel-Hashomer kriterlerine göre yapıldı.¹⁵ Kontrolsüz diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu, kalp yetersizliği gibi kronik hastalığı olan, psikiyatrik bozukluğu olan ve psikiyatrik bozukluğa neden olan bir hastalığı bulunan ve/veya bununla ilgili medikal tedavi kullanan bireyler çalışmadan dışlandı. Hastalar cinsiyetine göre kadın ve erkek olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), eğitim seviyesi, medeni durumu ve sigara kullanım öyküsü gibi demografik bilgileri kaydedildi. AAA hastalığı başlama yaşı, hastalık süresi, 1 yıldaki atak sayısı, atak özellikleri (ateş, karın ağrısı, plöritik ağrı, artrit/artralji, erizipel benzeri eritem), amiloidoz varlığı, *MEFV* gen mutasyonu sonucu ve AAA için aldıkları medikal tedaviler not edildi.

Hastalık şiddeti, Demirkaya ve ark. tarafından geliştirilen AAA için International Severity Scoring System [Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi (ISSF)] kullanılarak değerlendirildi. ISSF skorundan alınan toplam puan ≥ 6 şiddetli hastalık, 3-5 orta dereceli hastalık ve ≤ 2 puan hafif hastalık olarak yorumlandı.¹⁶

Hastaların ağrı ve yorgunluk düzeyleri vizüel analog skala (VAS-ağrı/VAS-yorgunluk) ile ölçüldü. Hastane HAD Ölçeği, AAA hastalarının anksiyete ve depresyon düzeyini ve şiddetini ölçmek için kullanıldı. HAD Türkçe formunun kesme puanları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7

olarak saptanmış olup, ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır.¹⁷

Hastaların yaşam kalitesi NHP ile değerlendirildi. NHP; ağrı, fiziksel aktivite, enerji, uyku, sosyal izolasyon ve emosyonel reaksiyonlar olmak üzere toplam 6 boyut ve 38 maddeden oluşan ve bireylerin sağlık problemlerinin günlük aktivitelerini nasıl etkilediğini değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Ölçek toplam 0-600 arasında puanlanmaktadır. Ölçekte alınan puan arttıkça bireyin sağlıklı ilgili yüksek yaşam kalite algısı düşmektedir.¹⁸ Ölçeğin Türkçe versiyonu düzenlenmiş olup, geçerliliği ve güvenilirliği Küçükdeveci ve ark. tarafından yapılmıştır.¹⁹

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Shapiro-Wilk testi verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için uygulandı. Ölçülebilir verilerin dağılımı ortalama±standart sapma olarak ve kategorik veriler yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığı Mann-Whitney U testi ve Student t-testi ile incelendi. Cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi gibi kategorik değişkenler için ki-kare testi ile Fisher's exact testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 46 kadın ve 44 erkek toplam 90 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması $40,25\pm 11,58$ idi. Hastalar cinsiyetine göre 2 gruba ayrıldığında yaş ortalaması, BKİ, medeni durumu, eğitim durumu ve sigara kullanımı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,218$, $p=0,383$, $p=0,505$, $p=0,246$ ve $p=0,411$) (Tablo 1).

Hastaların klinik özelliklerine göre karşılaştırıldığında, her iki grup arasında tanı yaşı, hastalık süresi, 1 yıl içindeki atak sayısı, AAA atak özellikleri, amiloidoz varlığı, MEFV genetik özellikleri, ISSF hastalık skoru ve AAA için aldıkları medikal tedaviler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2).

Her iki cinsiyetin VAS-ağrı ve VAS-yorgunluk skorları arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla

TABLO 1: AAA hastalarının sosyodemografik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Kadın (n=46)	Erkek (n=44)	p değeri
Yaş, yıl, ort ±SS	41,69±11,33	38,75±11,77	0,218*
BKİ, ort ±SS	26,13±4,82	26,57±3,86	0,383*
Medeni durumu, n (%)			
Bekâr	5 (10,9)	9 (20,5)	0,505**
Evlî	35 (76,1)	31 (70,5)	
Dul	3 (6,5)	1 (2,3)	
Boşanmış	3 (6,5)	3 (6,8)	
Eğitim düzeyi, n (%)			
Okuryazar değil	3 (6,5)	0 (0)	0,246**
İlkokul	16 (34,8)	13 (29,5)	
Ortaokul	9 (19,6)	8 (18,2)	
Lise	10 (21,7)	17 (38,6)	
Üniversite	8 (17,4)	6 (13,6)	
Sigara kullanımı, n (%)	13 (28,3)	16 (36,4)	0,411***
En az bir komorbidite varlığı, n (%)	21 (45,7)	20 (45,5)	0,985***

*Student t-testi; **Fisher's exact testi; ***Ki-kare testi; AAA: Ailevi Akdeniz ateşi; BKİ: Beden kitle indeksi; ort: Ortalama; SS: Standart sapma; n: Numara.

$p=0,075$, $p=0,196$). Hastaların cinsiyetine göre HAD-depresyon ve HAD-anksiyete skorları karşılaştırıldığında, kadın hastaların erkek hastalara göre depresyon ve anksiyete skorları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,04$) (Tablo 3). HAD-anksiyete ve HAD-depresyon ölçeği kesme değerlerine göre kadınların %23,9'unda anksiyete, %37'sinde depresyon; erkeklerin ise %6,8 oranında anksiyete ve %18,2 oranında depresyon saptandı.

Kadın AAA hastalarda erkek hastalara göre NHP uyku ve emosyonel reaksiyon skorları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,033$). NHP toplam skoru kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,176$). Diğer NHP alt skorları arasında cinsiyetler arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda AAA hastalarının cinsiyete göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında, kadın ve erkek hastalar arasında hastalık klinik ve atak özellikleri, genetik özellikleri ve hastalık şiddeti açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların ağrı ve yorgunluk skorları arasında fark bulunmadı.

TABLO 2: AAA hastalarının klinik ve genetik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Kadın (n=46)	Erkek (n=44)	p değeri
Tanı yaşı, yıl, ort±SS	31,5±13,83	28,61±13,64	0,323*
Hastalık süresi, yıl, medyan (IQR)	7,50 (8,75)	8 (10)	0,805**
1 yıldaki atak sayısı, ort±SS	4,6±7,22	3,18±5,22	0,127*
AAA atak özellikleri, n (%)			
Ateş	36 (78,3)	35 (79,5)	0,881***
Karın ağrısı	34 (73,9)	30 (68,2)	0,549***
Plöritik ağrı	6 (13)	4 (9,1)	0,551***
Artrit/artralji	16 (34,8)	19 (43,2)	0,414***
Erizipel benzeri eritem	2 (4,3)	1 (2,3)	1****
Amiloidoz, n (%)	6 (13)	5 (11,4)	1****
MEFV mutasyonu, n (%) ^a			
M694V heterozigot	6 (13)	10 (31,3)	0,050***
M694V homozigot	10 (21,7)	4 (12,5)	0,376***
M694V/M680I heterozigot	5 (10,9)	4 (12,5)	1****
M694V/V726A heterozigot	6 (13)	2 (6,3)	0,460***
M694V/E148Q heterozigot	7 (15,2)	6 (18,8)	0,680***
E148Q heterozigot	5 (10,9)	1 (3,1)	0,392****
M680I homozigot	3 (6,5)	1 (3,1)	0,640****
V726A heterozigot	3 (6,5)	2 (6,3)	1****
Diğer ^b	1 (2,2)	2 (6,3)	0,565****
Medikal tedavi, n (%)			
Kolşisin	45 (97,8)	41 (93,2)	0,285***
Anakinra	5 (10,9)	4 (9,1)	0,779***
Kanakinumab	2 (4,3)	1 (1,5)	>0,99****
ISSF, skor, medyan (IQR)	2 (3)	2 (2)	0,216**
Hafif, n (%)	25 (54,3)	29 (65,9)	
Orta, n (%)	16 (34,8)	12 (27,3)	0,444**
Ciddi, n (%)	5 (10,9)	3 (6,8)	

*Student t-testi; **Mann-Whitney U testi; ***Ki-kare testi; ****Fisher's exact testi; Normal dağılım göstermeyen süreli değişkenler median (IQR) olarak verilmiştir; ^a78 hastanın MEFV gen mutasyonu bilinmektedir; ^bM680I/R726H heterozigot, A744S heterozigot, M694V/R761H heterozigot; AAA: Ailevi Akdeniz ateşi; ISSF: International severity scoring system for familial Mediterranean fever; IQR: Çeyrekler arası aralık; ort: Ortalama; SS: Standart sapma; n: Numara.

TABLO 3: AAA hastalarının ağrı, yorgunluk, anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Kadın (n=46)	Erkek (n=44)	p değeri
VAS-ağrı, medyan (IQR)	0 (3,25)	2 (5)	0,075*
VAS-yorgunluk, medyan (IQR)	5 (8)	2,5 (5)	0,196*
HAD-anksiyete, medyan (IQR)	4,5 (6)	2 (2,75)	0,001*
HAD-depresyon medyan (IQR)	4 (6)	2 (4,75)	0,004*
Anksiyete, n (%)	11 (23,9)	3 (6,8)	0,025**
Depresyon, n (%)	17 (37)	8 (18,2)	0,047**
NHP ağrı skoru, medyan (IQR)	0 (5,83)	0 (26,7)	0,076*
NHP fiziksel aktivite skoru, medyan (IQR)	0 (12,2)	0 (19,18)	0,241*
NHP enerji skoru, medyan (IQR)	38 (100)	0 (76)	0,123*
NHP uyku skoru, medyan (IQR)	0 (21,53)	0 (0)	0,027*
NHP sosyal izolasyon skoru, medyan (IQR)	0 (0)	0 (0)	0,329*
NHP emosyonel reaksiyon skoru, medyan (IQR)	0 (19,89)	0 (0)	0,033*
NHP toplam skor, medyan (IQR)	81,7 (115,59)	52,93 (127,5)	0,176*

*Mann-Whitney U testi; **Ki-kare testi; Normal dağılım göstermeyen süreli değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir; AAA: Ailevi Akdeniz ateşi; VAS: Vizüel analog skalası; HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği; NHP: Nottingham sağlık profili; IQR: Çeyrekler arası aralık; ort: Ortalama; SS: Standart sapma; n: Numara.

Kadın hastaların erkeklere göre HAD-depresyon ve HAD-anksiyete skorları ve depresyon ve anksiyete oranları daha yüksekti. Kadın hastalar, erkeklere göre uyku ve emosyonel reaksiyon skorları açısından daha kötü skorlara sahipti.

AAA, ateş ve eşlik eden serozit ataklarıyla karakterize bir hastalıktır.²⁰ Hastalık semptom ve şiddetini etkileyen çeşitli nedenler bulunmaktadır. Özellikle hastalığın sıklıkla izlendiği Türkiye’de yapılan bir çalışmada, MEFV homozigot gen mutasyonları olan hastalarda daha şiddetli hastalık aktivitesi, daha erken hastalık başlangıç yaşı, daha yüksek oranda eklem ve cilt tutulumu, sakroiliit ve amiloidoz saptandı. Bileşik heterozigot genotipe sahip hastalar, homozigot mutasyona sahip hastalara yakın benzerlikte ciddi hastalık aktivitesi sergiledi ve bileşik heterozigot mutasyonları olan hastalarda daha yüksek uzamış febril miyalji oranları ve yüksek fibrinojen seviyeleri vardı.²¹ Bununla birlikte, AAA hastalarında hastalık semptom ve şiddetinin cinsiyet ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda, hastalık tanı yaşı ve hastalık süresi arasında cinsiyetler arası istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların karın ağrısı, plörit, ateş, erizipel benzeri döküntü, artrit ve artralji gibi atak özellikleri ve 1 yılda geçirdikleri atak sayısı arasında cinsiyetler arası fark saptanmadı. Bununla birlikte, her ne kadar kadın hastaların ISSF skoru daha yüksek olsa da kadın ve erkeklerde ISSF skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamıza benzer şekilde yapılan bir çalışmada, AAA hastalarında cinsiyetin hastalık aktivitesine etkisi olmadığı, erizitem benzeri döküntünün kadınlarda, miyaljinin ise erkeklerde daha sık olduğu saptandı.¹⁴ Otoinflamatuvar hastalık hasar indeksi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise kadın cinsiyetin bağımsız bir belirteç olduğu bulundu. Yazarlar, kadın hastalardaki bu durumu, kadınların daha sıklıkla üreme sorunlarının olması ile açıkladılar.²² AAA hastalarında tanı gecikmesinin nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, yine kadın hastalarda erkeklere oranla daha uzun süreli tanı gecikmesinin yaşandığı ve bu durumun kadınlarda daha hafif hastalık paterni olması ile ilişkisiz olduğu saptandı.²³

Kronik hastalıklar ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki birçok kronik romatizmal hastalık

için bildirilmektedir.^{24,25} Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz gibi romatizmal hastalıklarda depresyon ve anksiyetenin bu hastalıklarla ilişkili olduğu yayınlarda gösterilmiştir.²⁶⁻²⁹ Bununla birlikte, AAA ve depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozukluklarının ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AAA ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkinin inflamasyonun varlığına dayandığı birtakım teoriler bulunmaktadır. Bilindiği gibi otoinflamatuvar bir hastalık olarak AAA’nın patofizyolojisinde ağırlıklı olarak interlökin (IL)-1 β , IL-18, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin büyük rolü vardır.^{30,31} Çalışmalarda bu inflamatuvar ajanların etkisi depresyon ve anksiyete patofizyolojisinde de bildirilmiştir. Lee ve ark., AAA’da izlenen periferik inflamasyonun, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak, psikolojik semptomlara neden olabilecek sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin beyne girmesine izin vererek santral sinir sistemini etkilediğini öne sürmektedir. Aynı zamanda yaptıkları çalışma, hipokampus ve striatumdaki yüksek TNF- α düzeylerinin beyin parankiminde görülen inflamatuvar değişiklikler ile anksiyete ve depresif davranış arasında anatomik-patofizyolojik bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir.³² HAD ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada, AAA hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek depresyon ve anksiyete oranlarına sahip olduğu ve AAA atak sıklığının bununla ilişkili olduğu gösterildi.⁸ Multivaryant lojistik regresyon analizi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, benzer şekilde anksiyete ve depresyon AAA ile ilişkili bulundu.³³ Deger ve ark.’nın yaptığı başka bir çalışmada ise sadece anksiyetenin AAA ile bağlantılı, fakat depresyonun tek başına AAA ile ilişkisiz olduğu, fakat anksiyete varlığının depresyona katkıda bulunduğu saptandı.⁶ Ülkemizde HAD alt ölçekleri kullanılarak yapılan çalışmada, AAA hastalarında diğer çalışmalara benzer şekilde daha yüksek oranda anksiyete ve depresyon saptandı ve korelasyon analizinde Ailesel Akdeniz ateşine özgü geliştirilmiş yaşam kalitesi skoru ile HAD skorları arasında da pozitif korelasyon gösterildi.³⁴ Bununla birlikte, her ne kadar depresyon ve anksiyetenin AAA hastalarında sıklıkla görüldüğü saptansa da yapılan çalışmalarda, AAA hastalarında cinsiyetin

bu duygudurum bozukluklarıyla ilişkisi net olarak ortaya konmadı. Çalışmamızda, kadınların %23,9'unda anksiyete, %37'sinde depresyon saptanırken, erkeklerde anksiyete için bu oran %6,8, depresyon için %18,2 idi. Cinsiyetler arası HAD-anksiyete ve HAD-depresyon ölçeği skorları karşılaştırıldığında, kadınlarda erkeklerden istatistiksel olarak daha yüksek skorlar saptandı. Bu cinsiyet farkının birkaç nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Öncelikle her ne kadar kadın ve erkek hastalar arasında AAA hastalık şiddeti ve hastalık klinik özellikleri arasında farklılık saptanmasa da AAA'da görülen ataksız dönemde dahi devam eden subklinik inflamasyon ve proinflatuar sitokinler kadınlarda daha çok depresyon ve anksiyeteye neden olmuş olabilir. Bununla birlikte, kadınların genel olarak erkeklerden daha fazla semptom bildirdikleri ve anketlerde daha kötü skorları puanladıkları bilinmektedir.^{35,36} Kadınların semptom algısının daha yüksek olması, depresyon ve anksiyete skorlarının daha yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Pubertal geçiş sırasında cinsiyete göre değişen hormonal ve nörogelişimsel değişiklikler bireyin eğitim durumu, medeni hâli, ekonomik durumu gibi nedenler de kadın hastalarda daha sık olan depresyon ve anksiyete algısı üzerine etkili olmuş olabilir.³⁷

Tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden bir hastalık olan AAA'da hastaların yıl içinde günün büyük bir kısmında karın, göğüs ve eklem ağrılarının olması uyku bozukluklarına neden olabilmektedir. Bu hastalarda ağrılara bağlı görülen yorgunluk, depresyon ve anksiyete de uyku saatlerinin değişmesine ve sonuçta uykuda düzensizliklere katkı sağlamaktadır. Pediatrik AAA hastalarıyla yapılan bir çalışmada, atak sıklığı arttıkça uykuya dalmada güçlük, gece uyanmaları ve uykuda solunum sıkıntıları olabileceği saptandı.³⁸ Uyku bozukluğu ve etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada ise kötü uyku kalitesinin, ataklar sırasındaki inflamatuvar belirteç seviyeleri, yorgunluk ve son 3 aydaki atak sayıları ile ilişkili olduğu bulundu.⁹ Özellikle atak esnasında ve ataklar arasında artan inflamatuvar sitokinler, santral sinir sisteminde uykunun düzenlenmesini etkileyebilmekte ve bu nedenle kaliteli ve düzenli uykunun bağımsızlık

sisteminin düzenlenmesinde hayati bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.^{39,40} Çalışmamızda, kadın hastaların uyku skoru erkeklere göre anlamlı olarak daha kötü saptandı. Hastalık aktivitesi, yıllık atak sayısı benzer olan kadın ve erkek hastalarda, kadın hastaların uyku skorunun daha düşük olmasının, kadınlarda daha sık depresyon ve anksiyete görülmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Duygudurum bozukluklarının uyku bozukluğuna katkıda bulunmasının, diğer tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi AAA kadın hastalarında da daha fazla uyku bozukluğuna sebep olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, kadınlarda erkeklere oranla NHP-sosyal izolasyon skoru daha yüksek olarak saptandı. Kadınların daha çok depresyon, anksiyete yaşamaları sosyal yönden etkilemiş ve onlarda yalnızlık algısının artmasına ve iletişim güçlüğüne neden olmuş olabilir. Bu nedenle özellikle kadın AAA hastaları hastalık atakları yönünden tedavi edilirken, mutlaka psikolojik açıdan da sorgulanarak gerekli yaklaşımlar açısından yönlendirilmelidir.

Çalışmamızda birtakım limitasyonlar vardı. Bunların ilki, çalışmamızın kesitsel bir çalışma olmasıdır. Bu konu ile ilgili yapılacak prospektif çalışmalar hastaların uzun dönemde takibi ve duygudurum değişiklikleri ve yaşam kalitesini etkisini incelemek açısından önemlidir. İkincisi, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması kontrol grubunun olmaması istatistiksel olarak çalışma verilerini sınırlamaktadır. Son olarak, hastaların tedavi altında olması çalışmadaki verilerde yanlılığa neden olabilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız, AAA hastalarında cinsiyetin duygudurum ve yaşam kalitesine etkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda, kadınların erkeklere göre daha çok depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu ve sosyal izolasyona sahip olduğu ortaya konmuştur. Sonuçların desteklenmesi için daha fazla sayıda hastaların katıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26:489-96. [Crossref] [PubMed]
2. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:786-9. [Crossref] [PubMed]
3. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean fever. *Presse Med.* 2019;48:e61-e76. [Crossref] [PubMed]
4. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):149-52. [Crossref] [PubMed]
5. DeJean D, Giacomini M, Vanstone M, et al. Patient experiences of depression and anxiety with chronic disease: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013;13:1-33. [PubMed] [PMC]
6. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 2011;31(5):623-8. [Crossref] [PubMed]
7. Giese A, Örnek A, Kilic L, et al. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:2093-100. [Crossref] [PubMed]
8. Sag S, Sag M, Tekeoglu I, et al. Frequency of depression, anxiety, and fatigue in fmf patients and their association with disease parameters. *Med Sci.* 2018;7:773-6. [Crossref]
9. Kucuksahin O, Omma A, Ozdemirel AE, et al. Incidence of sleep disturbances in patients with familial Mediterranean fever and the relation of sleep quality with disease activity. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:1849-56. [Crossref] [PubMed]
10. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193:48-59. [Crossref] [PubMed]
11. Li Y, Zhang S, Zhu J, et al. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R215. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R160. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Westhovens R, Van der Elst K, Matthys A, et al. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:31-40. [Crossref] [PubMed]
14. Bilge NSY, Bodakci E, Bilge U, et al. Gender is not a prognostic factor for familial Mediterranean fever. *Ankara Med J.* 2019;7:16-21. [Crossref]
15. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-85. [Crossref] [PubMed]
16. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, et al; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1051-6. [Crossref] [PubMed]
17. Aydemir O. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği [Reliability and validity of the Turkish version of hospital anxiety and depression scale]. *Turk Psikiyatri Derg.* 1997;8:280-7. [Link]
18. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract.* 1985;35:185-8. [PubMed] [PMC]
19. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, et al. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res.* 2000;23:31-8. [Crossref] [PubMed]
20. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1447-53. [Crossref] [PubMed]
21. Bodur H, Yurdakul FG, Çay HF, et al. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int.* 2020;40:29-40. [Crossref] [PubMed]
22. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, et al. Factors associated with damage in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127:42-8. [PubMed]
23. Lidar M, Tokov I, Chetrit A, et al. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:357-63. [PubMed]
24. Roose SP, Glassman AH, Seidman SN. Relationship between depression and other medical illnesses. *JAMA.* 2001;286:1687-90. [Crossref] [PubMed]
25. Thom R, Silbersweig DA, Boland RJ. Major depressive disorder in medical illness: a review of assessment, prevalence, and treatment options. *Psychosom Med.* 2019;81:246-55. [Crossref] [PubMed]
26. Bragazzi NL, Watad A, Gizunterman A, et al. The burden of depression in systemic sclerosis patients: a nationwide population-based study. *J Affect Disord.* 2019;243:427-31. [Crossref] [PubMed]
27. Farhi A, Cohen AD, Shovman O, et al. Bipolar disorder associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *J Affect Disord.* 2016;189:287-9. [Crossref] [PubMed]
28. Tiosano S, Nir Z, Gendelman O, et al. The association between systemic lupus erythematosus and bipolar disorder - a big data analysis. *Eur Psychiatry.* 2017;43:116-9. [Crossref] [PubMed]
29. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, et al. Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: Insights from real-life data. *J Affect Disord.* 2017;213:30-4. [Crossref] [PubMed]
30. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998;351:659-64. [Crossref] [PubMed]
31. Koga T, Migita K, Sato S, et al. Multiple serum cytokine profiling to identify combi-national diagnostic biomarkers in attacks of familial Mediterranean fever. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3449. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Lee CH, Giuliani F. The role of inflammation in depression and fatigue. *Front Immunol.* 2019;10:1696. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Lidar I, Tiosano S, Sharif K, et al. The risk of depression and anxiety in patients with familial mediterranean fever - a cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2021;292:695-9. [Crossref] [PubMed]
34. Bodur H, Gül Yurdakul F, Duruöz MT, et al. Familial Mediterranean fever: Health-related quality of life and associated variables in a national cohort. *Arch Rheumatol.* 2020;36:159-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic symptom reporting in women and men. *J Gen Intern Med.* 2001;16:266-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al; QUEST-RA Group. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R7. [PubMed] [PMC]
37. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017;143:783-822. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Makay B, Kiliçaslan SK, Anik A, et al. Assessment of sleep problems in children with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:2106-12. [Crossref] [PubMed]
39. Gamaldo CE, Shaikh AK, McArthur JC. The sleep-immunity relationship. *Neurol Clin.* 2012;30:1313-43. [Crossref] [PubMed]
40. Boakye PA, Olechowski C, Rashiq S, et al. A critical review of neurobiological factors involved in the interactions between chronic pain, depression, and sleep disruption. *Clin J Pain.* 2016;32:327-36. [Crossref] [PubMed]