

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA FİBROMİYALJİ
SENDROMU VARLIĞI, YAŞAM KALİTESİ,
YORGUNLUK VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET KIVANÇ CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FERHAN CANTÜRK

SAMSUN 2009

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA FİBROMİYALJİ
SENDROMU VARLIĞI, YAŞAM KALİTESİ,
YORGUNLUK VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET KIVANÇ CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FERHAN CANTÜRK

SAMSUN 2009

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman şükranla anacağım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ferhan CANTÜRK'e, Prof. Dr. Ömer KURU'ya, Doç. Dr. Ayhan BİLGİCİ'ye, Doç. Dr. Gamze ALAYLI'ya, Yrd. Doç. Dr. Berna TANDER'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek DURMUŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Yeşim AKYOL'a, Yard. Doç. Dr. Yasemin ULUS'a, tezime bulundukları katkılardan dolayı Prof. Hasan BAĞCI'ya, Dr. Serbülent YİĞİT'e, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, Prof. Yüksel BEK'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm yardımcı sağlık personelimize, her zaman desteğini ve sıcaklığını hissettiğim sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kıvanç CENGİZ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi	2
2.1.1 Tarihçe	2
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Genetik	3
2.1.4 Patogenez	4
2.1.5 Klinik Özellikler	4
2.1.6 Tanı	6
2.1.7 Tedavi	7
2.2 Yaşam Kalitesi	7
2.2.1 Yaşam Kalitesinin Tanımı	8
2.2.2 Sağlıkta Yaşam Kalitesi	8
2.2.3 Kronik Hastalıklarda Yaşam Kalitesi	8
2.2.4 Kronik Hastalıklara Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar	9
2.3 Yorgunluk	10
2.4 Fibromiyalji Sendromu	10
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	11
3.1 Yöntem	11
3.2 Gereçler	12
3.2.1 Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Veri Formu	12
3.2.2 Kısa Form-36 (SF-36)	12
3.2.3 Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	12
3.2.4 Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalık Şiddeti Ölçeği (HŞÖ)	13
3.2.5 Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)	13
3.3 İstatistiksel Analiz	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇLAR	23
7. KAYNAKLAR	24

TABLO LİSTESİ

Tablo I. Hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	14
Tablo II. Hasta grubunun ve kontrol grubunun SF-36 skorlarının ve bazı klinik verilerin karşılaştırılması	15
Tablo III. Hasta grubunun bazı klinik özellikleri	16
Tablo IV. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarla diğer hastaların SF-36 skorlarının ve bazı klinik verilerin karşılaştırılması	17
Tablo V. Hasta grubunda Fibromyalji sendromu tanısı olan ve olmayan hastaların SF-36 skorlarının ve bazı klinik verilerin karşılaştırılması	18
Tablo VI. Hasta grubunda SF-36'nın alt parametreleri ile bazı klinik veriler arasındaki korelasyonlar	19

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığında fibromiyalji sendromu (FMS) sıklığını araştırmak, AAA hastalarının yaşam kalitelerini ve yaşam kalitelerini etkilemesi muhtemel etkenleri incelemektir.

Metod: Çalışmaya 77 AAA hastası ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 70 sağlıklı kontrol alındı. AAA grubu ve kontrol grubuna yaşam kalitelerini ölçmek için Kısa form-36 (SF-36), depresyon düzeyini belirlemek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), yorgunluk düzeyini belirlemek için Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) uygulandı. FMS tanısı için tüm katılımcılar muayene edildiler. AAA grubundaki hastaların hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, atak sayısı, atak tipi, kolşisin kullanımı, MEFV gen mutasyonu ve hastalık şiddeti gibi klinik verileri not edildi.

Bulgular: AAA grubunda SF-36 parametrelerinin tamamının kontrol grubunkilerden daha düşük, BDÖ ve YŞÖ skorlarının ise daha yüksek olduğu görüldü. AAA grubunda FMS sıklığı %23.4, kontrol grubunda ise %4.3 olarak saptandı. AAA hastalarında hastalık şiddeti ile FMS varlığı arasında bir ilişki saptanmadı. AAA grubunda yaşam kalitesi üzerinde hastalık şiddeti ve hastalık süresinden çok yorgunluk ve depresyonun etkili olduğu görüldü.

Sonuç: AAA hastalarının yaşam kaliteleri sağlıklı kontrollerinkinden daha kötüdür ve FMS sıklığı normal populasyonunkinden fazladır. FMS, AAA hastalık şiddetinden bağımsızdır ve hastaların yaşam kalitelerini olumsuz şekilde etkilemektedir. AAA hastalarının yaşam kalitelerini hastalık şiddetinden çok depresyon ve yorgunluk etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Fibromiyalji Sendromu, Yaşam kalitesi, Depresyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the frequency of co-existing fibromyalgia syndrome (FMS) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and to evaluate the quality of life and its determinants in FMF.

Materials and Methods: Seventy-seven FMF patients and 70 age and sex matched healthy controls were enrolled in the study. Short form-36 (SF-36) was used to evaluate the quality of life of the participants. Beck Depression Inventory (BDI) and Fatigue Severity Scale (FSS) were used to evaluate the degree of depression and fatigue respectively. All participants were examined for presence of FMS. For FMF group, clinical data such as age at onset, age at diagnosis, frequency and type of FMF attacks, compliance to colchicum therapy, MEFV mutation type and disease severity was noted.

Results: All of the scores of SF-36 were lower in FMF group when compared with the control group. BDI and FSS scores were higher in the FMF group. FMS frequency was determined as 23.4% for FMF group and 4.3% for the control group. The presence of co-existing FMS was not associated with the severity of FMF. In the correlation analysis depression and fatigue were found to be the major determinants of quality of life in FMF. Disease severity or duration were not strongly correlated with the SF-36 scores.

Conclusion: The quality of life of FMF patients is lower than the healthy controls. FMS frequency is higher in FMF patients when compared with the healthy controls. Presence of FMS is not associated with the disease severity but co-existing FMS reduces the quality of life in FMF. The quality of life in FMF is mainly determined by degree of depression and fatigue rather than the disease severity.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Fibromyalgia, Quality of life, Depression

1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ateş ve serozitle seyreden, periyodik ataklarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA özellikle Yahudiler ,Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülen bir hastalıktır. Hastalığın Türkiye'deki prevalansı 1/1000 olarak tahmin edilmektedir.

AAA'nin en önemli komplikasyonu amiloidoz oluşumudur. Kolşisinin yaygın olarak kullanılmaya başlaması ile hem AAA ataklarının sayısı ve şiddeti azalmış hem de erken dönemde böbrek yetmezliği ve ölüme neden olabilen amiloidoz gelişimi azaltılmıştır. Beklenen yaşam süresinin uzaması hastalıkla birlikte yaşanan süreyi uzatmış ve tüm diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AAA'nde de yaşam kalitesi kavramını önemli hale getirmiştir. Ne var ki AAA hastalarının yaşam kalitesini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmayı planlarken amacımız AAA hastalarının yaşam kalitelerini değerlendirmek ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilecek eşlik eden depresyon, fibromyalji sendromu ve yorgunluğun hastaların yaşam kalitelerine etkisini incelemektir.

Böylelikle ülkemizde sık görülen bir hastalık olan AAA'nin morbiditesinin azaltılabilmesi, hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi çalışmalarına yol gösterilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve deri döküntüleri ile seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz kökenli topluluklar olan Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmektedir(10).

2.1.1. Tarihçe

Literatürdeki ilk vakanın 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından bildirilen tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuğun olduğu kabul edilmektedir. Gayet tipik ve oldukça gürültülü bir klinik tabloya yol açmasına ve muhtemelen binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu'da varolmasına karşın 1945 yılına kadar bağımsız bir antite olarak tanımlanmamıştır. Bu tarihte Siegal hastalığı 'Benign Paroksizmal Peritonit' başlığı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlamıştır. Türkiye'den ilk vaka ise Siegal'in 1945'deki yayınından bir yıl sonra Dr. Abrevaya Marmaralı tarafından 'Garip Bir Karın Sendromu' başlığı ile Tıp Cemiyeti Mecmuası'nda yayınlanmıştır (24,32,38).

1952'de Mamou ve Cattani tarafından hastalığın AA tipi (sekonder tip) amiloidoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Aynı yıllarda İsrail'deki hekimler tarafından hastalığın otozomal resesif geçişi belgelenmiştir(38).

1972 yılında Goldfinger AAA tedavisinde kolşisin kullanımının faydalı olduğunu 5 vakalık bir seri ile New England Journal of Medicine'da editöre mektup şeklinde yayınlamıştır. Goldfinger'dan daha önce ve daha çok sayıda hastadan benzer olumlu sonuçlar elde eden Dr. Emir Özkan ise verilerini ancak İstanbul Üniversitesi Tıp Mecmuası'nda yayımlayabildiği için uzun yıllar Türk meslektaşları dahil kimsenin dikkatini çekememiştir. Bu durum 1997'de Kudüs'te yapılan Birinci Uluslararası AAA Hastalığı Konferansı'nda sunulan bildiri ile ilk kez ülke dışında duyurulabilmiştir (38,43).

Kolşisinin kullanımı yaygınlaşmaya başladıktan sonra hem AAA ataklarının önlendiği hem de amiloidoz gelişmesinin engellendiğini hatta duraklatılıp gerilemesinin sağlandığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (38,47).

1992’de AAA hastalığından sorumlu olan genin 16. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır(28). 1997’de ise birbirinden bağımsız olarak çalışan iki farklı grup eş zamanlı olarak AAA’nden sorumlu olan geni ve kodladığı proteini tanımlamışlardır. Gene MEFV (MEdierranean FeVer) adı verilmiştir. Amerika-İsrail grubu bu gen tarafından kodlanan proteine ateşten esinlenerek ‘Pyrin’ ismini verirken Fransız grubu ‘Marenostrin’ (mare nostrum: bizim denizimiz) adını vermiştir. AAA hastalığının tarihinde çok önemli bir dönüm noktası olan bu keşif hem hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlamış hem de pyrin proteininin keşfi ile ‘otoinflamatuvar hastalıklar’ adıyla bir araya getirilecek olan yeni bir hastalıklar grubunun temelleri atılmıştır(38).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler gibi Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda sık görülmektedir. Son yıllarda artan epidemiyolojik veriler taşıyıcılık sıklığının Ermenilerde 1:7, Sefardik Yahudilerde 1:8-1:16 olduğunu göstermektedir. Aynı gruplarda prevalans ise 1:250-1:1000 arasında değişmektedir. Türkiye’de ise prevalans 1:1000, taşıyıcılık oranıysa 1:5 olarak tahmin edilmektedir. Hastaların çoğu Orta Anadolu kökenlidir. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğundan akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde sıklığı artmaktadır. AAA hastalarında akraba evliliği sıklığı %30 civarındadır(9,40).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında taşıyıcılık oranının bu kadar yüksek olması, heterozigotluğun hasta olmayan bireylerde bir patojene karşı selektif avantaj sağladığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur(8).

2.1.3. Genetik

MEFV geni 16. kromozomun 15 kilobazlık(kb) genomik DNA’sını kapsayan bir bölgede yer alır ve 10 ekzon içerir. Bu genin kodladığı 3.7 kb’lık transkriptin oluşturduğu pyrin proteini ise 781 aminoasit uzunluğundadır. Pyrinin N-terminalinin 92 amino

asitlik bölgesinde yer alan bir bölümüne ‘pyrin domain’ adı verilmiştir. Pyrin domain sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda rol oynayan proteinlerle etkileşimi kolaylaştırır(11).

Bugüne dek MEFV geninde yüzün üzerinde mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonların çoğu tek nükleotid değişimi sonucu amino asit değişikliği oluşmasına eden olan mutasyonlardır. En sık görülen M694V homozigot mutasyonunun Yahudi, Arap, Ermeni populasyonlarında amilodoz gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir. M694V homozigotluğun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipel benzeri döküntü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(4,11).

2.1.4. Patogenez

Ailevi Akdeniz ateşi patogenezinde, immün aktivasyon/inflamasyon mekanizmalarında kontrol bozukluğu ön plandadır. Pyrin normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteindir. Normal pyrin varlığında kontrol altında tutulabilen inflamatuvar yanıt mutant pyrin varlığında kontrolden çıkabilmektedir.

Pyrinin pyrin domaini, ASC (CARD içeren ve apoptoz ile ilişkili benek şeklinde ‘speck like’ protein) denilen adaptör proteinin pyrin domaini ile etkileşir. Pyrin ile ASC’nin etkileşimi İnterlökin-1 beta sekresyonunda, nükleer faktör kappa B aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda rol oynar(11).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında inflamasyon ataklarının yorgunluk, yoğun fiziksel aktivite yada emosyonel stres gibi nedenlerle provoke olabiliyor olması pyrin proteininin normal şartlarda görev yapabilirken fiziksel yada emosyonel stres durumlarında görevini yerine getiremediğini düşündürmektedir. Hastalarda bulguların ortaya çıkması bu gibi bazı çevresel faktörlerin proteinde değişikliklere neden olmasına veya zaten hassas olan dengeyi bozmasına bağlı olabilir(8).

2.1.5. Klinik Özellikler

İlk atak hastaların %60’ında 10 yaşından önce, %80-90’ında 20 yaşından öncedir. Monozigotik ikizlerde hastalığın başlama yaşındaki yüksek konkordans,

başlangıç yaşının çevresel değil genetik faktörlerce belirlendiğini düşündürmektedir. Ataklar sıklıkla 12-72 saat sürer. Artrit ve myalji daha uzun sürebilir(9,10).

Ateş hastalığın en tipik bulgularından biridir. Genellikle aniden yükselir. Titreme eşlik edebilir. Bir süre plato çizdikten sonra keskin şekilde düşer. Nadiren hafif ateş yada ateşsiz ataklar gözlenebilir(8,9).

Karın ağrısı hastaların %95'inde görülür. Ağrı lokalize başlayabilir; ancak çabucak yaygınlaşır. Nadiren lokalize kalabilir. Hasta yatakta hareketsiz fleksiyon pozisyonunda kalmayı tercih eder. Bazı vakalarda asit, sklerozan peritonit gibi nedenlerle kronik abdominal rahatsızlık görülebilir. Kolşisin de %10-20 sıklıkla kronik diyare ve karın ağrısı yapabilmektedir(9,10).

Göğüs ağrısı vakaların yaklaşık %40'ında görülür. Genellikle tek taraflıdır ve nefes almakla artar. Vakaların %1'den azında perikardit görülür. Konstriktif perikardit ve tamponad nadirdir. Diğer serozal yüzeylerin sık tutulmasına rağmen perikardın nadiren tutulmasının nedeni bilinmemektedir(9).

Eklem bulguları vakaların %50-75'inde görülmektedir. Travma veya fiziksel yorgunluk artrit atağını tetikleyebilir. Genellikle alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan kırmızı, ağrılı, sıcak eklemlerle karakterizedir. Vakaların %5'den azında sakroiliak eklemler, temporomandibular eklemler gibi diğer eklemler de tutulabilir. Vakaların %1 kadarı yalnız artrit atakları ile seyredebilir. AAA artritinin sekelsiz düzelmesi beklenir ancak kronik artrilerde özellikle kalçada eklem replasmanını gerekli kılacak harabiyete neden olabilir(8,9).

Kas ağrıları hastaların yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir. Özellikle egzersiz sonrası alt ekstremitelerde ortaya çıkan ağrı birkaç saat ile birkaç gün devam edebilmektedir. Uzamış febril miyalji ise altı haftayı bulabilen, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlara cevap vermeyen nadir görülen ama şiddetli bir tablodur. Hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit ile birlikte olması patogeneizde otoimmünitenin sorumlu olabileceği düşündürmektedir(9,10).

Ailevi Akdeniz ateşi ataklarında cilt bulguları çeşitli yayınlarda %12-43 arasında bildirilmiştir. Bunların içinde en sık görülen erizipel benzeri eritemdir. Bazen AAA'nin bulguları yalnızca ateş ve eritem olabilmektedir. Genellikle dizaltında, baldır ön yüzünde 10-15 cm. çaplı ödemli, kızarıklık, ağrılı ve sıcak lezyonlardır. Bu döküntü AAA için karakteristik bir bulgu olarak kabul edilmektedir(9).

Skrotal tutulum nadirdir. Prepubertal çocuklarda ilk bulgu olabilmektedir. Çoğunlukla tek taraflıdır. Tunika vaginalis inflamasyonu nedeniyle oluşur(9,12).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında Poliarteritis Nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpura (HSP) gibi vaskülitler normal popülasyondan daha sık görülmektedir. HSP %5-7 , PAN ise %1 sıklıkla görülebilmektedir. AAA hastalarında görülen PAN daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve perirenal hematoma ile komplike olabilmektedir (9,33).

Amiloidoz AAA'nin en ciddi bulgularındandır. Amiloid böbreklerde, böbrek üstü bezlerinde, dalak, karaciğer, akciğer ve testislerde birikebilmektedir. Biriken AA tipi amiloidin karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteini olan serum amiloid A'nın (SAA) bir yıkım ürünü olduğu düşünülmektedir. Ailede amiloidoz öyküsü olanlarda amiloidoz riskinin 6 kat arttığı gösterilmiştir. AAA hastalarında amiloidoz prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte düzenli tedavi edilenlerde %5'in altında olduğu düşünülmektedir (9). Ülkemizde birçok merkezde yürütülen ve 2005 yılında yayınlanan çalışmada biyopsi ile doğrulanan amiloidoz sıklığı %12,9 olarak saptanmıştır(40).

2.1.6. Tanı

AAA hastalığında görülen bulguların çoğu AAA'ne özgü olmadığından tanı konusunda zorlukla karşılaşılabilir. Günümüzde hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olmakla birlikte en çok kullanılan Tell-Hashomer kriterleridir(9,22). Tell-Hashomer kriterlerinde öykü, klinik bulgular, soygeçmiş ve hastanın kolşisine cevabı esas alınarak majör ve minör kriterler tanımlanmıştır. Majör kriterler: 1) Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2) AA tipi amiloidoz 3) Kolşisin tedavisine olumlu klinik yanıt. Minör kriterlerse : 1) Tekrarlayan ateş atakları 2)Erişipel benzeri eritem 3)Birinci derece akrabada AAA varlığıdır. İki veya üç majör kriterin varlığında yada bir majör kriter ile iki minör kriterin bir arada olduğu durumlarda kesin AAA tanısı konabilirken bir majör ve bir minör kriterin birlikte bulunduğu durumlar olası AAA olarak sınıflandırılmaktadır(22).

2.1.7. Tedavi

Ailevi Akdeniz ateşinin günümüzdeki en etkin tedavisi kolşisinidir. Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını hem de amiloidoz gelişimini önler.(47) Kolşisinin temel etkisi nötrofiller üzerinedir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder, nötrofillerin adezyonunu önler.

Düzenli şekilde kolşisin alan hastaların yaklaşık yarısında kolşisin atakları tamamen ortadan kaldırırken, %40-45’inde atak sayısı ve şiddeti anlamlı şekilde azalır. Vakaların %5 kadarındaysa kolşisin atakları baskılamakta yetersiz kalır ancak bu vakalarda da amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir(25). Kolşisin amiloidoz gelişimini önlemenin ötesinde amiloidozu olan vakalarda ilerlemeyi durdurabilir hatta proteinüriyi normale döndürebilir(46).

Kolşisine dirençli vakalarda interferon, talidomid ve anti-TNF ilaçlar kullanılabilmektedir(25).

2.2 Yaşam kalitesi

Uzun yıllar sağlığın değerlendirilmesinde yalnız morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi gibi niceliksel kavramlar dikkate alınmıştır. Bu kavramlar herhangi bir fizyolojik veya ruhsal hasarın ya da işlev bozukluğunun bireyde nesnel olarak saptanan etkisini açıklamaya yöneliktir. Son yıllarda bu yaklaşımın sağlıklılığı değerlendirmede yeterli olmadığı, bireyin öznel değerlendirmesinin ve farkındalık oranının da çok değerli olduğu görüşü önem kazanmıştır. Bu düşünce ile hastayı daha bütüncül olarak ele almak ve fiziksel, ruhsal, sosyal açıdan iyilik halini değerlendirmek için yaşam kalitesi kavramı ortaya çıkmıştır(5).

Dünya Sağlık Örgütü sağlığı sadece bir hastalık ya da sakatlığın olmaması hali olarak değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak tam bir huzur ve iyilik hali içinde olmak şeklinde tanımlamaktadır. Tanımda yer alan ‘tam bir huzur ve iyilik hali içinde olma’ vurgusu yaşam kalitesi ile ilişkilidir(1,34).

2.2.1. Yaşam kalitesinin tanımı

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini: ‘kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılayış biçimi’ şeklinde tanımlamaktadır. Sağlığın niceliksel değerlendirilmesinin aksine, yaşam kalitesi kişinin öznel olarak yaşamdan memnuniyetini, genel iyilik halini ve işlevselliğini yansıtan bir kavramdır (3).

2.2.2. Sağlıkta yaşam kalitesi

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi kavramı ilk kez 1948 yılında Dünya Sağlık Örgütünün anayasasındaki sağlık tanımında yer almıştır. Burada ‘hastalık yoktur hasta vardır’ ilkesinden hareketle, hastayı bütüncül olarak ele alma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan etkilenme durumunu ölçme girişimi olarak geliştirilmiştir. Hekimler açısından yaşam kalitesi kavramının günlük uygulamalar içine dahil edilmesi rutin pratikte gözardı edilen hastanın yaşantısına hastanın gözüyle bakabilmeyi mümkün kılmaktadır. Bu bütünsel yaklaşım hastalıkla ilişkili yaygın ama göz ardı edilen sorunları da ortaya koyarak hastanın önceliklerini de belirler. Böylelikle hastanın tedaviye uyumu artar ve hasta-hekim ilişkisi daha gerçekçi bir zemine oturur. Bu özellikle kronik hastalıklar için çok önemlidir(3).

2.2.3. Kronik hastalıklarda yaşam kalitesi

Sağlık alanındaki hızlı gelişmeler sonucunda insanların yaşam süresi uzamış ve buna bağlı olarak kronik hastalıklarla daha uzun süreler yaşama zorunluluğu doğmuştur.

Kronik hastalıklar kısa dönemde yaşam kalitesinde fiziksel etkinliği bozmakta, uzun dönemde ise ruhsal işlevselliği etkilemektedirler. Gerçekte çoğu kronik hastalıkta genel yaşam kalitesi normal popülasyondan çok farklı değildir. Bunun nedeni kronik hastalığa uyum sürecinin yaşam kalitesinde ilerleyici bir bozulmanın ortaya çıkmasına engel olmasıdır. Ama kronik hastalıklarda genel yaşam kalitesi çok etkilenmemiş olsa da her hastalık kendi özellikleri gereği yaşam kalitesinin alt alanlarını belirgin şekilde bozabilmektedir.

Kronik hastalıklarda duygusal durum yaşam kalitesinin tüm alanlarını etkileyebilmektedir. Asemptomatik hastaların yaşam kalitesi normal popülasyonki ile benzerdir. Görünür semptomların olduğu hastalarda sosyal işlevsellik daha fazla etkilenirken, kısıtlayıcı belirtileri olan hastalarda öncelikle fiziksel işlevsellik bozulmaktadır(3).

Sonuç olarak tıbbın giderek ilerlediği günümüzde, sadece hastalıkların ortadan kaldırılması değil, hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi de hedeflenmektedir. Bu nedenle yaşam kalitesinin ölçülmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

2.2.4. Kronik hastalıklara eşlik eden psikiyatrik bozukluklar

Hastalık tıbbi açıdan öncelikle fizyolojik ve organik süreçleri etkileyen bir durumken, hasta açısından biyolojik, ruhsal, sosyal, çevresel, ailesel, psikososyal ve psikoseksüel yönleri olabilen çok boyutlu bir olgudur. Hastalık bir yaşam, kimlik ve varoluş krizidir.

Günlük yaşamını sağlıklı bir biçimde sürdüren birey, sağlığın kaybı ile birlikte hasta rolünü üstlenmektedir. Hastalık ister basit, isterse yaşamı tehdit eder nitelikte olsun bireyde bağımsızlığı kaybetme korkusu, gelecek endişesi, ölüm korkusu, beden bütünlüğünü kaybetme korkusu ve suçluluk duygusu gibi sonuçlar doğurabilmektedir. Hastaya ve hastalığa göre değişmekle birlikte anksiyete, depresyon, regresyon, kızgınlık, yas tepkisi ve inkar gibi duygusal tepkiler ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında en sık görülenler depresyon ve anksiyetedir(26).

Hastalığa eşlik eden depresyon ve anksiyete hastanın tedaviye uyumunu bozmakta, yaşam kalitesini etkilemekte, tedavi süresini ve maliyetini arttırabilmektedir. Hekimler depresyon ve anksiyeteye yol açabilecek durumları iyi tanımalı, anksiyete ve depresyon gelişmişse düzeyini belirleyip hastayı uygun tedavilere yönlendirmelidirler(19).

2.3. Yorgunluk

Yorgunluk bireyin fonksiyonlarını yapabilmesine ve kapasitesini kullanmasına engel olan, tüm bedenini etkileyen hafif bir tükenmişlikten, katlanılamaz bir bitkinliğe kadar değişebilen, hoş olmayan subjektif bir semptomudur.

Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yorgunluk semptomu, subjektif bir bulgu olduğundan ve spesifik bir tedavisi olmadığından genellikle kliniklerde dikkate alınmamaktadır(36).

Amerika’da yapılan bir çalışmada sağlıklı genel popülasyonda yorgunluk prevalansının %14 ile %20 arasında olduğu tahmin edilmiştir(45). Kronik hastalıklarda yorgunluk sık görülen bir bulgudur. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada en çok yakınılan ve günlük yaşam aktivitelerini en çok etkileyen faktörün yorgunluk olduğu ve bu grupta prevalansının %92.5’e ulaştığı gösterilmiştir(44). Ankilozan Spondilit hastalarında yorgunluğu inceleyen bir başka çalışmada yorgunluk prevalansı %76.5 bulunmuş ve yorgunluğun hastaların fonksiyonel kapasitelerini belirgin şekilde etkilediği bildirilmiştir(39).

2.4. Fibromiyalji Sendromu

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın muskuloskeletal ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve çok sayıda hassas noktaların varlığı ile karakterize, etiyojisi tam aydınlatılamamış nonartiküler, kronik bir romatizmal hastalıktır. 1990 yılında tanı kriterleri tanımlanmıştır. FMS tanısı koymak için en az 3 ay süreli yaygın vücut ağrısı ve tanımlanmış olan 18 hassas noktanın en az 11’inde 4 kg basınç uygulayacak palpasyonla ağrı duyulması gereklidir(42). Pratikte tanı için 11 hassas noktanın önemli olmadığı, diğer klinik bulgular destekliyorsa daha az sayıda hassas nokta ile de tanı konabileceği bildirilmektedir(15).

Fibromiyalji sendromu sıklıkla 30-50 yaş arasında görülür. Prevalansı %3-5 arasında bildirilmektedir. Hastaların %80 kadarı kadındır.

Fibromiyalji Sendromu diğer romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik edebilmektedir. Clauw ve arkadaşları sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastaların %25’inde

FMS saptamışlardır. Eşlik eden FMS varlığı hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir(7).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1 YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine AAA tanısı ile Mart 2008-Mart 2009 tarihleri arasında kontrole gelen 77 AAA hastası ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 70 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya dahil edilen AAA hastalarının tamamı onsekiz yaşından büyüktü ve AAA tanısı için Tell-Hashomer kriterlerini karşılıyorlardı(22). Hastaların tamamına daha önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümünde AAA şüphesi ile FMF StripAssay yöntemi kullanılarak MEFV geni mutasyonu analizi yapılmıştı. Hastaların MEFV geni mutasyon analizi sonuçlarına dosyalarından ulaşıldı.

Tanı almış başka kronik sistemik bir hastalığı olanlar, amiloidoz saptanmış olan vakalar, son bir yıl içinde psikiyatrik tedavi almış olan ya da psikotrop bir ilaç kullanmakta olanlar ve son bir ay içerisinde AAA atağı geçirmiş olanlar çalışma dışı bırakıldılar.

Kontrol grubu ise tanı almış herhangi bir sistemik ya da psikiyatrik hastalığı olmayan hastane personeli ve yakınlarından seçilen yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek, ekonomik durum açısından hasta grubu ile benzer özellikler taşıyan gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm vakalar fibromyalji sendromu açısından değerlendirildiler. Fibromyalji tanısı için Amerikan Romatoloji Birliği'nin kriterleri kullanıldı(42).

Hasta grubuna ve kontrol grubuna çalışma konusu ve amacı hakkında bilgi verildi ve çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dahil edildiler. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından onaylandı.

3.2 Gereçler

3.2.1 Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Veri Formu:

Çalışma için hazırlanan bu formda hasta grubunun ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, meslek, eğitim durumu, ekonomik durum) sorgulandı. Hasta grubu için AAA klinik bulgularını, ilk atak yaşını, tanı yaşını, aile öyküsünü, kolşisin tedavisine uyumunu ve tedaviye cevabını, atak sıklığını, MEFV geni mutasyon analizini içeren klinik bilgi formu da dolduruldu.

3.2.2. Kısa Form-36 (SF-36)

Hasta grubunun ve kontrol grubunun yaşam kalitesi SF-36 kullanılarak değerlendirildi. SF-36 fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, mental sağlık, vitalite, ağrı ve genel sağlık parametrelerini inceleyen 36 soruluk güvenilir bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması mevcuttur(20). SF-36'nın her alt parametresi 0-100 arası bir puan sağlamaktadır. Düşük puanlar kötü performans, yüksek puanlar ise iyi performans lehinedir.

3.2.3. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Hasta grubunun ve kontrol grubunun emosyonel durumu BDÖ kullanılarak değerlendirildi. Ölçekte yer alan 21 sorunun her biri 0-3 puan sağlamaktadır ve sonuçta 0-63 arası bir puan elde edilmektedir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması mevcuttur(16). BDÖ depresyon tanısı koymak için değil, vakaların depresyon belirtilerinin derecesini objektif şekilde değerlendirmek için kullanıldı.

3.2.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalık Şiddeti Ölçeği (HŞÖ)

Ailevi Akdeniz ateşi grubunun hastalık şiddeti, Pras ve arkadaşlarının tanımladığı AAA ataklarının başlama yaşını, aylık atak sayısını, artrit, erizipel benzeri eritem ve amilodoz olup olmadığını ve kolşisin dozunu dikkate alan AAA hastalık şiddeti ölçeği kullanılarak değerlendirildi(29). Bu ölçekte yüksek skorlar, hastalık şiddetinin yüksek olduğunun bir göstergesidir.

3.2.5. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

Hasta grubunun ve kontrol grubunun yorgunluk düzeyi YŞÖ kullanılarak değerlendirildi. YŞÖ’de 9 soru yer almaktadır. Katılımcının hissettiği yorgunlukla ilişkili soruları, son bir hafta içindeki durumunu göz önüne alarak 1-7 arasında puanlaması gerekmektedir. Yüksek puanlar hissedilen yorgunluğun da daha fazla olduğunu göstermektedir(17).

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 13.0 istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Hastaların demografik özellikleri Ki-kare testi ile, normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan değerler için Student t testi, normal dağılıma uymayanlar içinse Mann - Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0.05 ve üzeri ise anlamsız, 0.05’in altı ise anlamlı, 0.001’in altı çok anlamlı kabul edildi. Özellikler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi ve r değeri 0 – 0.24 zayıf, 0.25 – 0.49 orta, 0.5 – 0.74 güçlü, 0.75 – 1 çok güçlü ilişki olarak kabul edildi .

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 77 AAA hastasının 36'sı (%46.8) kadın, 41'i (%53.2) erkekti. Kontrol grubununsa 39'u (%55.7) kadın, 31'i (%44.3) erkekti. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p>0.05$) (Tablo 1)

Tablo I. Hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu n: 77	Kontrol grubu n: 70	p
Cinsiyet (%)			
Kadın	36 (%46,8)	39 (%55,7)	P= 0,357
Erkek	41 (%53,2)	31 (%44,3)	
Yaş (yıl)			
Ort (min-max)	33.00(18.65)	32 (21-61)	p=0.470
Öğrenim süresi			
Ort (min-max)	11.00 (0.17)	11.00 (5-15)	p=0,341
Vücut kitle endeksi (kg/m ²)			
Ort (min-max)	23,80 (19,50-27,80)	23,75 (20,30-29,10)	p=0,438
Medeni hal (%)			
Evli	44 (%57,1)	47 (%67,1)	p=0,303
Bekar	32 (%41,6)	21 (%30)	
Dul	1 (%1,3)	2 (%2,9)	
Meslek (%)			
ev hanımı	21 (%27,3)	19 (&27,1)	p=0,728
Öğrenci	15 (%19,5)	12 (%17,1)	
Çalışan	32 (%41,6)	34 (%48,6)	
Emekli	9 (%11,7)	5 (%7,1)	
Ekonomik durum (%)			
İyi	7 (%9,1)	8 (%11,4)	p=0,560
Orta	54 (%70,1)	52 (%74,3)	
Kötü	16 (%20,8)	10 (%14,3)	

Ort (min-max) : ortanca (minimum-maksimum)

Hasta grubunda 18 kişide (%23.4) fibromyalji sendromu (FMS) saptanırken kontrol grubunda 3 kişide (%4.3) FMS saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p<0.005$)

Hasta grubunda Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skoru 15 (0-35) saptanırken kontrol grubunda 12 (0-19) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p<0.05$)

Hasta grubunda Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) skoru 31 (27-47) saptanırken kontrol grubunda 28 (24-37) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p<0.05$)

Hasta grubu ve kontrol grubu SF-36 parametreleri açısından karşılaştırıldıklarında tüm parametrelerde hasta grubunun skorlarının daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu saptandı. (Tablo-2)

Tablo II. Hasta grubunun ve kontrol grubunun SF-36 skorlarının ve bazı klinik verilerin karşılaştırılması

	Hasta grubu ort (min-max)	Kontrol grubu ort (min-max)	P
Fiziksel Fonksiyon	80,00 (25.00 – 100.00)	95.00 (50.00 – 100.00)	P<0,001
Sosyal Fonksiyon	55.50 (40.00 – 88.80)	77.70 (22.20 – 88.80)	P<0,001
Fiziksel Rol	25.00 (0.00 – 100.00)	100.00 (0.00 – 100.00)	P<0,001
Emosyonel Rol	33.30 (0.00 – 100.00)	100.00 (0.00 – 100.00)	P<0,001
Mental Sağlık	56.00 (24.00 – 88.00)	72.00 (24.00 – 100.00)	P<0,001
Vitalite	45.00 (15.00 – 95.00)	65.00 (5.00 – 100.00)	P<0,001
Ağrı	55.50 (0.00 – 100.00)	77.70 (33.30 – 100.00)	P<0,001
Genel sağlık	40.00 (5.00 – 92.00)	67.00 (20.00 – 100.00)	P<0,001
YŞÖ	31 (27-47)	28 (24-37)	P<0,05
BDÖ	15 (0-35)	12 (0-19)	P<0,05

Ort (min – max) : ortanca (minimum – maksimum)

BDÖ : Beck depresyon ölçeği

YŞÖ : Yorgunluk şiddet ölçeği

Ailevi Akdeniz ateşi grubunun bazı klinik özellikleri Tablo-3 de görülmektedir. MEFV mutasyon analizi sonuçları incelendiğinde hastaların 52 tanesinde (%67.53) iki mutasyon (homozigot yada bileşik heterozigot), 23 tanesinde (29.87) tek mutasyon saptanırken, 2 vakada (%2.29) MEFV mutasyonu tespit edilmedi. En sık rastlanan genotip 23 vakada (%29.87) saptanan homozigot M694V genotipiydi.

Tablo III. Hasta grubunun bazı klinik özellikleri

İlk atak yaşı (yıl)	
ortalama $\pm$ standart sapma	9,63 $\pm$ 6,00
ortanca (minimum – maksimum)	8 (1-25)
Tanı yaşı (yıl)	
ortalama $\pm$ standart sapma	17.88 $\pm$ 11.75
ortanca (minimum – maksimum)	16 (1-47)
Atak tipi (n,%)	
Karın ağrısı	77 (%100)
Ateş	75 (%97,4)
Artrit	42 (%54,5)
Erizipel	27 (%35,1)
Göğüs ağrısı	22 (%28,6)
Kolsisin kullanımı (n,%)	
Düzenli	61 (%79,22)
Düzensiz	16 (%20,77)
Düzenli kolsisin kullananlarda kolsisin dozu (n,%)	
Günde 3 kez	40 %65,57
Günde 2 kez	21 %34,43
Atak sıklığı (n,%)	
Son bir yılda hiç	35 %45,5
Son bir yılda 1-3 atak	34 %44,2
Son bir yılda 4-6 atak	7 %9,1
Son bir yılda >6 atak	1 %1,3

M694V homozigot genotipe sahip olan AAA hastaları ile diğer genotiplere sahip olanlar karşılaştırıldığında, AAA hastalık şiddeti ölçeği sonucunun M694V homozigot olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. SF-36 ölçeği parametrelerinden sosyal fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, ağrı ve genel sağlık parametrelerinde M694V homozigot genotipe sahip AAA hastalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük skorlar elde ettikleri görüldü. Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları ise M694V homozigot olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (Tablo-4)

Tablo IV. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarla diğer hastaların SF-36 skorlarının ve bazı klinik verilerin karşılaştırılması

	M694V Homozigot (n=23)	Diğer (n=54)	P
	ort (min-max)	Ort (min-max)	
Fiziksel Fonksiyon	75.00 (40.00 – 100.00)	80.00 (25.00 – 100.00)	p>0,05
Sosyal Fonksiyon	55.50 (40.00 – 88.80)	61.05 (11.00 – 88.80)	p<0,05
Fiziksel Rol	0.00 (0.00 – 100.00)	75.00 (0.00 – 100.00)	p<0,001
Emosyonel Rol	0.00 (0.00 – 100.00)	33.30 (0.00 – 100.00)	p<0,05
Mental Sağlık	52.00 (32.00 – 84.00)	56.00 (24.00 – 88.00)	p>0,05
Vitalite	40.00 (15.00 – 90.00)	47.50 (15.00 – 95.00)	p>0,05
Ağrı	55.50 (0.00 – 100.00)	66.60 (11.10 – 100.00)	p<0,005
Genel sağlık	25.00 (15.00 – 47.00)	40.00 (5.00 – 92.00)	p<0,001
HŞÖ	9 (6-14)	7 (3-12)	p<0,001
YŞÖ	36.50 (26-46)	32 (23-41)	p<0,01
BDÖ	15 (6-26)	12 (0-35)	p<0,05

Ort (min – max) : ortanca (minimum – maksimum)

HŞÖ : Hastalık şiddeti ölçeği

BDÖ : Beck depresyon ölçeği

YŞÖ: Yorgunluk şiddet ölçeği

Ailevi Akdeniz ateşi grubunda Fibromiyalji sendromu (FMS) olan hastalar (n=18, %23.4) ile olmayan hastalar (n=59, %76.6) karşılaştırıldığında SF-36 parametrelerinden emosyonel rol, mental sağlık, vitalite ve ağrı parametrelerinin FMS’u olan AAA hastalarında olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Fibromiyalji Sendromu tanısı alan AAA hastalarında Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skorları ise FMS tanısı olmayan AAA hastalarının sonuçlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hastalık Şiddeti Ölçeği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo-5)

Tablo V. Hasta grubunda Fibromyalji sendromu tanısı olan ve olmayan hastaların SF-36 skorlarının ve bazı klinik verilerin karşılaştırılması

	Fibromyalji Sendromu (+) (n=18) ort (min-max)	Fibromyalji Sendromu (-) (n=59) Ort (min-max)	P
Fiziksel Fonksiyon	70,00 (35.00 – 95.00)	80.00 (25.00 – 100.00)	p>0,05
Sosyal Fonksiyon	55.50 (40.00 – 88.80)	55.50 (11.10 – 88.80)	p>0,05
Fiziksel Rol	25.00 (0.00 – 75.00)	50.00 (0.00 – 100.00)	p>0,05
Emosyonel Rol	0.00 (0.00 – 66.60)	33.30 (0.00 – 100.00)	p<0,05
Mental Sağlık	48.00 (24.00 – 76.00)	56.00 (24.00 – 88.00)	p<0,01
Vitalite	42.50 (15.00 – 75.00)	50.00 (15.00 – 95.00)	p<0,05
Ağrı	55.50 (0.00 – 66.60)	66.60 (7.70 – 100.00)	p<0,01
Genel sağlık	35.00 (10.00 – 67.00)	40.00 (5.00 – 92.00)	p>0,05
HŞÖ	7 (3-12)	7 (3-14)	p>0,05
BDÖ	16 (9-28)	12 (0-35)	p<0,01
YŞÖ	36 (27-47)	33 (23-43)	p<0,01

Ort (min – max) : ortanca (minimum – maksimum)

HŞÖ : Hastalık şiddeti ölçeği

BDÖ : Beck depresyon ölçeği

YŞÖ : Yorgunluk şiddet ölçeği

AAA hastalarının yaşam kaliteleri belirlemede hastalık aktivitesinin mi, hastalık süresinin mi, yoksa depresyon ve yorgunluk düzeylerinin mi daha etkili olduğunu araştırmak amacıyla yapılan korelasyon analizinin sonucunda Hastalık Şiddeti Ölçeği sonucu ile SF-36 parametrelerinden sosyal fonksiyon, fiziksel rol ve genel sağlık parametreleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Hastalık süresinin fiziksel fonksiyon ile orta düzeyde, fiziksel rol ve emosyonel rol ile ise zayıf düzeyde korele olduğu saptandı.

Beck Depresyon Ölçeği sonucunun fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol ve ağrı ile orta düzeyde negatif korelasyon gösterirken; sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite ve genel sağlık parametreleriyle güçlü düzeyde negatif korelasyon gösterdiği görüldü.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği sonucunsa fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol ve ağrı parametreleri ile orta düzeyde negatif korelasyon gösterirken vitalite, mental sağlık ve genel sağlık parametreleri ile güçlü düzeyde negatif korelasyon gösterdiği saptandı. (Tablo-6)

Tablo VI. Hasta grubunda SF-36'nın alt parametreleri ile bazı klinik veriler arasındaki korelasyonlar

	Fiziksel Fonksiyon	Sosyal Fonksiyon	Fiziksel Rol	Emosyonel Rol	Mental Sağlık	Vitalite	Ağrı	Genel Sağlık
HŞÖ	r=-0,223	r=-0,319**	r=-0,313**	r=-0,184	r=-0,124	r=-0,188	r=-0,191	r=-0,351**
BDÖ	r=-0,418**	r=-0,554**	r=-0,461**	r=-0,470**	r=-0,660**	R=-0,594**	r=-0,308**	r=-0,576**
YŞÖ	r=-0,391**	r=-0,426**	r=-0,475**	r=-0,324**	r=-0,650**	R=-0,739**	r=-0,410**	r=-0,521**
Hastalık süresi	r=-0,40**	r=-0,218	r=-0,232*	r=-0,287*	r=-0,026	r=-0,211	r=-0,189	r=-0,109

** p<0,01

* p<0,05

HŞÖ : Hastalık şiddeti ölçeği

BDÖ : Beck depresyon ölçeği

YŞÖ: Yorgunluk şiddet ölçeği

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, plörit, artrit ve deri döküntüleri ile seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır(10). AAA'nın günümüzdeki en etkin tedavisi kolşisindir. Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını hem de amiloidoz gelişimini önler(47). AAA'da prognozu belirleyen en önemli klinik amiloidozdur. Coğrafi farklılıklar olmakla birlikte kolşisin kullanmayan olguların yarısı ile dörtte birinde amiloidoz saptanmaktadır. Tedavide kolşisin kullanılmaya başlanmasından önce AAA hastalarının üçte birinden fazlası 40 yaşından önce amiloidoz nedeniyle yaşamlarını yitirmekteydi(2). Beklenen yaşam süresinin uzaması hastalıkla birlikte olma süresini uzatmış ve tüm diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AAA'da da yaşam kalitesi kavramını önemli hale getirmiştir(25). Ne var ki AAA hastalarının yaşam kalitesini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının yaşam kalitesi ilk kez Buskila ve ark.(6) tarafından 1997'de değerlendirilmiş ve yaşam kalitelerinin sağlıklı kontrollerden kötü olduğu tespit edilmiştir. Yaşam kalitesini etkileyen faktörler arasında yaş, hastalık süresi, son bir yıldaki atak sayısı ve hospitalizasyon sayısı gösterilmiştir. Düzenli kolşisin kullanımı ile yaşam kalitesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ne var ki kolşisine cevabı iyi olan hastaların yaşam kalitelerinin daha iyi olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışmada Flanagan tarafından tanımlanmış olan bir yaşam kalitesi ölçeği kullanılmıştır(13). Çalışmaya alınan AAA hastalarının %10'unda nefropati, %6'sında

amiloidoz saptandığı ve bu nedenle hastaların bir kısmının diyaliz tedavisi almakta olduğu ve bir kısmına da renal transplantasyon uygulanmış olduğu belirtilmiştir.

Press ve ark. (30) ise AAA hastalığı tanısı almış bir çocuğa sahip ebeveynler ile sağlıklı çocukları olan ebeveynlerin yaşam kalitelerini karşılaştırmış ve AAA hastalığına sahip bir çocuğu olan ebeveynlerin yaşam kalitelerinin sağlıklı çocukları olanlarından daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Anksiyete ve depresyonun da daha fazla olduğunu saptamışlardır. Anne ve babalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında annelerde anksiyete ve depresyon daha fazla oranda saptanmıştır.

Makay ve ark. (23) ise AAA tanısı olan çocuklarda pediatrik yaşam kalitesi skalasını (PedsQL Inventory) kullanarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HRQOL) incelemişler ve hem 8-12 hem de 13-18 yaş gruplarında sağlıklı kontrollere oranla daha düşük skorlar elde etmişlerdir. Pediatrik AAA hastalarının yaşam kalitelerinin hastalık şiddeti ile ve atak sayısı ile negatif korelasyon gösterirken, hastalık süresi ile korele olmadığını göstermişlerdir. Kolşisin cevabı iyi olanlarda yaşam kalitesi skoru daha yüksekken düzenli kolşisin kullanmayanlarda, myaljisi ve artraljisi olanlarda daha düşük skorlar elde etmişlerdir. M694V homozigot genotipe sahip hastalar ile diğer genotiplere sahip hastalar karşılaştırıldığında fiziksel ve psikososyal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan bu çalışmalarda seçilen hasta popülasyonlarının ve kullanılan yaşam kalitesi ölçeklerinin farklı olması sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. SF-36 bir çok çalışmada kullanılan yaygın kabul gören, Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmış olan bir ölçektir(20). Bu nedenle çalışmamızda SF-36 kullandık.

Amiloidoz varlığı, hastanın son dönem böbrek yetmezliğinde olması, diyaliz tedavisi alıyor olması ya da transplantasyon yapılmış ve bu nedenle immünesupresif ajanlar kullanıyor olması hastanın yaşam kalitesini etkileyebilecek faktörler olduğundan amiloidoz tanısı almış olan hastaları çalışma dışı bıraktık.

Hasta grubumuzda ilk atak yaşı $9,63 \pm 6,00$ (ortalama±standart sapma) yıl olarak saptanırken, tanı yaşı $17,88 \pm 11,75$ (ortalama±standart sapma) yıl olarak bulundu. Saptanan bu değerler Türk AAA çalışma grubunun 2005’de yayınlanan çalışmasındaki değerlere çok yakındır. Söz konusu çalışmada hastalık başlangıç yaşı ortalama 9.6 yıl, tanı yaşı ise ortalama 16.4 yıl olarak bulunmuştur(40).

Çalışmamızda yer alan AAA hastalarının 61'i (%79.22) kolşisini düzenli ve reçete edildiği şekilde kullandığını belirtti. Düzenli kolşisin kullanan hastaların 35'i (%57.37) AAA ataklarının tamamen kesildiğini, geri kalan hastalar ise atak sıklığının ve süresinin azalmış olduğunu belirttiler. Çalışmada bulduğumuz kolşisin kullanım oranı ve cevap yüzdesi Türk AAA çalışma grubunun verilerine oldukça benzerdir. Söz konusu çalışmada hastaların %80'inin düzenli kolşisin kullandığı ve tam cevap oranının da %51.2 olduğu belirtilmiştir(40). Kronik hastalıklarda tedaviye uyum, hastanın hastalığını kabul etmesinin ve bu duruma adaptasyonunun bir göstergesi olduğundan yaşam kalitesi çalışmaları için değerlidir(23).

Literatüre benzer şekilde çalışmamızda en sık rastladığımız genotip M694V homozigottu. M694V homozigotluğun erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipel benzeri döküntü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(4,11). Buna paralel olarak biz de çalışmamızda M694V homozigot genotipe sahip hastalarda hastalık şiddetinin, yorgunluğun ve Beck Depresyon skorunun daha yüksek olduğunu gördük. M694V homozigot olan grupta SF-36 alt parametrelerinden ise sosyal fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, ağrı ve genel sağlık parametrelerinden alınan sonuçların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. M694V homozigot genotipe sahip olan hastalar ile diğer genotipler karşılaştırıldığında FMS sıklığında fark saptanmadı. Bu sonuçlarla M694V homozigot genotipe sahip olmanın hastalık aktivitesindeki artışa sekonder hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, yorgunluk ve depresyonu arttırdığı düşünüldü.

Fibromiyalji sendromu sıklığında bir farklılık olmaması fibromiyaljinin AAA hastalık şiddetinden bağımsız olduğunu düşündürdü. Benzer şekilde fibromiyaljisi olan ve olmayan AAA hastaları karşılaştırıldığında, iki grup arasında hastalık şiddeti ölçeği skorları açısından bir fark tespit edilmemiştir.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında fibromiyalji sendromu varlığı ise ilk kez Langevitz ve ark. (21) tarafından incelenmiştir. Çalışma 1990'da tanımlanan FMS tanı kriterlerinden önce planlandığından 14 hassas nokta üzerinden hassas nokta sayısı hesaplanmıştır. Çalışmada AAA hastalarının %32'sinde FMS saptanmıştır.

Kasapçopur ve ark. (18) ise pediatrik AAA hastalarında hipermobilité ve fibromyalji sıklığını inceledikleri çalışmalarında fibromyalji sendromu sıklığını %1.8 olarak bulmuşlar ve çocuk AAA hastalarında fibromyaljinin nadiren görüldüğü sonucuna varmışlardır.

Biz çalışmamızda AAA hastalarında FMS sıklığını %23.4 olarak bulduk. Kontrol grubumuzda ise FMS sıklığı %4.3 olarak saptandı. Bu sonuç literatür ile uyumludur. Bir çok çalışmada genel popülasyonda fibromyalji prevalansının %2-4 olduğu belirtilmiştir(37,41).

Romatolojik hastalıklarda FMS insidansının arttığı bilinmektedir. Clauw ve ark. (7) romatolojik hastalıkları olanların %25'inin FMS tanı kriterlerini karşıladığını saptamışlardır. Gladman ve ark. (14) SLE hastalarının %21'inde FMS saptamışlardır. FMS varlığı ile SLE hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmadığını belirtmişlerdir. Ranzolin ve ark. (31) romatoid artritli hastalarda FMS prevalansını %13.4 olarak bulmuş ve FMS varlığının yüksek DAS (hastalık aktivite skoru) değerleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Soyupek ve ark. (35) Behçet hastalığında FMS sıklığını %14.5 olarak bulmuş, hastalık aktivitesi ile FMS varlığı arasında ilişki saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda hastalık şiddeti ve FMS varlığı arasında bir ilişki bulamadık.

Yorgunluk romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik eden bir semptomdur. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yorgunluk semptomu, subjektif bir bulgu olduğundan ve spesifik bir tedavisi olmadığından genellikle klinik pratikte dikkate alınmamaktadır(36). Pollard ve ark.(27) romatoid artrit hastalarında yorgunluğu inceledikleri çalışmalarında hastaların %80'den fazlasının yorgunluktan yakındığını, yorgunluğun hastalık aktivitesinden çok ağrı ve depresyonla güçlü korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) skorlarının AAA hasta grubunda sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, hasta grubunda M694V homozigot genotipe sahip olanlarda ve eşlik eden FMS olanlarda YŞÖ skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. M694V homozigot genotipe sahip hastalarda YŞÖ skorlarının daha yüksek olması hastalık şiddeti ile yorgunluk arasında muhtemel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların yaşam kalitelerini deęerlendirdiđimiz SF-36 parametreleri ile hastalık Őiddeti, hastalık sűresi, yorgunluk ve depresyon arasındaki korelasyonun incelenmesi sonucunda, yaşam kalitesinin hastalık Őiddeti ve sűresinden çok hastalıđa eŐlik eden depresyon ve yorgunluktan etkilendiđini saptadıđ.

Genel olarak klinik pratikte daha çok hastalık aktivitesi ile ilgilenme eğiliminde bulunduğundan çalıŐmamızdan çıkan bu sonucun önemli olduğunu dűŐnűyoruz. AAA hastalarını değerlendirirken yorgunluk ve depresyonun da dikkate alınmasının hastaların yaşam kalitesini arttırmak açısından önemli olacağı grűŐnde yiz.

6. SONUÇLAR

- 1) AAA hastalarının yaşam kaliteleri sađlıklı kontrollerinkinden daha ktűdűr.
- 2) AAA hastalarında FMS sıklığı normal populas-yondan fazladır.
- 3) EŞlik eden FMS varlığı hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir.
- 4) FMS varlığı hastalık aktivitesinden bağımsızdır. O yűzden her AAA hastası eŐlik etmesi muhtemel FMS için değerlendirilmelidir.
- 5) M694V homozigot genotipe sahip AAA hastalarında hastalık Őiddeti, yorgunluk, depresyon daha fazla; yaşam kalitesi daha ktűdűr.
- 6) AAA hastalarının yaşam kalitelerini belirlemede depresyon ve yorgunluk hastalık Şiddetinden daha önemlidir.
- 7) AAA hastalarında yorgunluğun nedenlerini incelemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Arslan S, Gokce-Kutsal Y. Geriatriye yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Geriatri , Ankara, Hekimler Yayın Birliği,1999;2:173-178
- 2) Artunkal S, Seyahi V: Five cases of periodic disease. Turk Tıp Cemiyeti Mecmuası 1955; 21:282
- 3) Aydemir O. Konsultasyon liyezon psikiyatrisi ve yaşam kalitesi. T Klin J Int Med Sci 2006;2:85-88
- 4) Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced end stage renal disease in patients with familial Medierranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. Ann Rheum Dis 2001;60:146-149
- 5) Besiroglu L, Uguz F, Saglam M, Yılmaz E, Agargun MY, Askın R. Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi ile ilişkili etkenler. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007;8:5-13
- 6) Buskila D, Zaks N, Neumann L, Livneh A, Greenberg S, Pras M, Langevitz P. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 1997;15:355-360
- 7) Clauw DJ, Katz P. The overlap between fibromyalgia and inflammatory rheumatic disease: when and why does it occur? J Clin Rheumatol 1995;1: 335-342
- 8) Doganavsargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz atesi. Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji 1999; 467-474
- 9) Duzova A, Ozen S. Ailevi Akdeniz atesinin kliniği ve tanısı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(8): 12-20
- 10) Erken E. Ailesel Akdeniz atesi. Klinik Romatoloji, Ankara, Hekimler Yayın Birliği,1996;263-268
- 11) Erken E. Ailevi Akdeniz atesinin genetiği ve patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(8):9-11
- 12) Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. Br J Surg 1994;81:894-896
- 13) Flanagan JC. A research approach to improving our quality of life. Am Psychol 1978;33:138-147

- 14) Gladman D, Urovitz M, Gough J, MacKinnan A. Fibromyalgia is a major contributor of quality of life in Lupus. The Journal of Rheumatology 1997;24(11):2145-2147
- 15) Harden RN, Revivo GR, Song S. A critical analysis of tender points in fibromyalgia. Pain Med 2007;8:147-156
- 16) Hırsılı N. Beck depresyon ölçeğinin bir Türk örnekleminde geçerliliği ve güvenilirliği. Psikoloji Dergisi 1988;6:118-122
- 17) Kalapatapu R, Cristian A. Assessment of fatigue in adults with disabilities. Phys Med Rehabil Clin N Am 2009;20:313-324
- 18) Kasapcopur Ö, Tengirsek M, Ercan G, Yologlu N, Caliskan S, Sever L, Arısoy N. Hypermobility and fibromyalgia frequency in childhood familial mediterranean fever.
- 19) Kayahan M, Serbas G. Dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalarda anksiyete-depresyon düzeyleri ile stresle başa çıkma tarzları arasındaki ilişki. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007;8:52-61
- 20) Kocayigit H, Aydemir O, Fisek G, Olmaz N, Memis A. Kısa form-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi 1999;12:102-116
- 21) Langevitz P, Buskila D, Finkelstein R, Zaks N, Neumann L, Suhenik S, Smythe H, Pras M. Fibromyalgia in Familial Mediterranean fever. The Journal of Rheumatology 1994;21(7):1335-1337
- 22) Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40:1879-1885
- 23) Makay B, Unsal E, Arslan N, Varni JW. Health related quality of life of school-aged children with familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2009;27(Suppl.53):96-101
- 24) Marmarali A. Garip bir karın sendromu. Turk Tıp Cemiyeti Mecmuası 1946;12:436-443
- 25) Ozdogan H. Ailevi Akdeniz atesi edavisi ve prognozu. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(8):51-53
- 26) Ozkan S. Genel tıpta psikiyatrik morbidite. İstanbul: Roche 1994;17-70
- 27) Polloid LC, Chay HH, Gonzalez J, Khashaba B, Scott DL. Rheumatology 2006;45:885-889

- 28) Pras E, Aksetijevich I, Gruberg L. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-1513
- 29) Pras E, Livneh A. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216-219
- 30) Press J, Neumann L, Abu-Shakra M, Bolotin A, Buskila D. Living with a child with familial Mediterranean fever: does it affect the quality of life of parents? *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:103-106
- 31) Ranzolin A, Brenol JC, Bredemier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, Xavier RM. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints. *Arthritis Rheum* 2009;61:794-800
- 32) Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21
- 33) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heler H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *N J Med* 1967;43:227-253
- 34) Soygur H. Sizofreni ve yaşam kalitesi. *Klinik Psikiyatri* 2003;1:9-14
- 35) Soyupek F, Ceyhan AM, Yıldız S, Yıldırım M. Fibromyalji sendromu insidansı Behcet hastalığı olanlarda yüksek midir ve hastalık aktivitesi ile ilişkili midir? *FTR bil der J PMR Sci* 2009; 12:115-119
- 36) Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci* 2000;99:1-8
- 37) Thompson JM. The diagnosis and treatment of muscle pain syndrome. In: Braddom RL (ed) *Physical medicine and rehabilitation* 2000 WB Saunders Company, Philadelphia, 934-956
- 38) Tunca M. Ailevi Akdeniz atesinin tarihçesi Dünyada ve Türkiyede ailevi Akdeniz atesi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):4-8
- 39) Turan Y, Duruoğuz T, Bal S, Guvenc A, Cerrahoglu L, Gurgan A. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;27:847-852
- 40) Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey. *Medicine* 2005;84(1):1-11
- 41) Wolfe F. The fibromyalgia problem. *Journal of Rheumatology* 1994;24:1247-1249

- 42) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Benet RM. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for he classification of fibromyalgia. Pain Med 2007;8:147-156
- 43) Yazıcı H, Ozdogan H. FMF in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M eds. Familial Mediterranean fever. Tel Aviv, Freund Publishing Hause Ltd;1997 p:66-71
- 44) Yurtsever S. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodializ uygulanan bireylerde yorgunluğun değerlendirilmesi, İç hastalıkları hemşireliği doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 1999
- 45) Yurtsever S. Kronik hastalıklarda yorgunluk ve hemşirelik bakımı. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2000;4(1):16-20
- 46) Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 1992;116:42-46
- 47) Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan B, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1986;314:1001-1005