

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FMF AMİLOİDOZLU HASTALARDA
KOLŞİSİN UYUMU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. BERNA YURTTAŞ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. SERDAL UĞURLU

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

İç hastalıklarına olan ilgimin başlamasında büyük katkısı olan, hem öğrenciliğimde hem asistanlık sürecimde büyük hayranlık duyduğum, örnek almaktan bir ömür boyu vazgeçmeyeceğim çok değerli Prof. Dr. Ayşe Huri Özdoğan'a

Öğrencilik yıllarımdan beri yanında çok değerli bilgiler öğrendiğim, tez öğrencisi olmaktan büyük zevk aldığım Doç. Dr. Serdal Uğurlu'ya

Bir baba şefkati ile bize yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlarımız

Prof.Dr. Teoman Soysal ve Prof. Dr. Hulusi Fuat Demirelli'ye

Her daim en güncel bilgileri, tecrübeleri ile harmanlayarak biz asistan hekimlerine binbir emek ile İç Hastalıkları hekimliğinin inceliklerini öğreten tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Öğretim üyeleri ve uzman hekimlerine

Her zaman desteklerini hissettiğim Dr. Eda Nuhoğlu Kantarcı, Dr.Fatma Esra Erdem Palaz Dr.Fatma Nihan Akkoç, Dr.Helin Masyan, Dr.Hülya Yılmaz, Dr. Oğuzhan Selvi ve Dr.Tuğçe Apaydın'a

Beraber anılarımı paylaştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma

Cerrahpaşa maceramın baş mimarları, ilk öğretmenlerim babama, anneme

Tüm dertlerime ortak olan en yakın arkadaşım kızkardeşim Ceyda'ya

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan yakın arkadaşlarım Ceylan Başaran, Gülden Coşkun Beren, Nalan Kuru'ya

Dört mevsimi yaşadığım kah üşüdüğüm kah güldüğüm kah ağladığım, olmaktan hiç bir zaman pişman olmadığım Cerrahpaşa'ya ve çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Dr. Berna Yurttaş

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
2. AMAÇ	7
3. METOD	8
4. BULGULAR.....	9
5. TARTIŞMA	16
6. SONUÇ.....	20
7. ÖZET	21
8. ABSTRACT.....	22
9. KAYNAKLAR	23
10. EKLER.....	29

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Irklara göre en sık görülen MEFV gen mutasyonları.....	2
Tablo 2: Tel Hashomer Kriterleri	5
Tablo 3: Hastaların amiloidoz tanı zamanlamasına göre gruplandırılması	9
Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri	9
Tablo 5: Hastaların AAA başlangıcındaki semptomları.....	10
Tablo 6: Hastaların AAA seyrindeki semptomları	10
Tablo 7: Yapılan biyopsilerin pozitiflik oranları,(%)	11
Tablo 8: AAA tanısı konulduktan sonra takipte amiloidoz gelişen hastaların kolşisin uyumu ile amiloidoz ilişkisi.....	13
Tablo 9: AAA tanısı konulduktan sonra takipte amiloidoz gelişen hastaların doz atlama yüzdeleri.....	13
Tablo 10: Tüm hastalarda amiloidoz geliştikten sonra ilaç uyumu	14
Tablo 11: Düzenli kolşisin kullanımına rağmen amiloidoz gelişen hastaların klinik özellikleri	14
Tablo 12: Kolşisin yan etkisi görülen hasta sayıları	15

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA), AAA gen (Mediterranean FeVer-MEFV) mutasyonlarının sebep olduğu ateş ve serozit atakları ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir otoinflamatuvar hastalıktır (1). Ataklar sıklıkla abdomen, göğüs ve eklemlerin serözisine eşlik eden ateş ve akut faz reaktanlarının yükselmesi ile karakterize olup 1-4 gün sürmektedir.

İlk AAA hastası 1908 yılında raporlanmış (2,3), fakat hastalık ilk olarak 1945 yılında klinik tanımlanmıştır(4).

Epidemiyoloji

AAA sıklıkla Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap kökenli ırkları etkilemektedir(5). Ermeniler arasında taşıyıcıların sıklığı 1:7, hastalık oranı ise 1:500 olarak gözlemlenmiştir(1).Türkiye’de tahmini taşıyıcı sıklığı 1:5, hastalık sıklığı 1:1000 dir(6,7,8,9).

Birçok hastada ataklar çocukluk çağında başlamaktadır. Hastaların %65 inde atak 10 yaş öncesi , %90 hastada ise 20 yaş öncesi başlamaktadır(10). Nadir de olsa 50 yaşından geç ilk atağını yaşayan vakalar bulunmaktadır.

Patofizyoloji

MEFV geni 16.kromozomun kısa kolunda (16 pm 13.3) yer alır ve pyrin(marenostrin) proteinini kodlamaktadır(11,12,13).

Pyrin; 781 amino asitten oluşan ağırlıklı olarak dolaşımdaki nötrofillerde, sinovyumdaki fibroblast ve dendritik hücrelerde eksprese edilen bir proteindir(14). İnflamasyonda görevli proteinlerin intranükleer regülatörü görevindedir, doğal bağışıklıkta önemli bir role sahiptir(15). Pyrin, IL-1 beta’ yı aktiveleştiren inflamazom kompleksinin major regülatörüdür(16). Kesin bir uzlaşma olmasa da pyrin proteininin inflamasyonu baskılamada görevli olduğu kabul edilmektedir(17).

MEFV geni; 10 eksondan oluşmaktadır. Rastlanan en sık mutasyonlar (M694V, M680I, M694I, V726A) Ekzon 10 da görülmekte olup Ekzon 2(E148Q) ve diğer ekzonlarda da mutasyonlar görülmektedir(18,19). Bu beş mutasyon hastaların %80 inde görülmektedir. Hastaların %10-20 sinde ise MEFV gen mutasyonu tespit edilmemektedir.

MEFV gen mutasyonları etnik gruplara göre farklı sıklıklarda görülebilmektedir(Tablo 1). Türk hastalarda en sık saptanan mutasyon M694 mutasyonudur. Bunu M680I ve V726A mutasyonları izlemektedir(20). Taşıyıcılarda ise en sık mutasyon E148Q olup bunu M680I, M694V ve M726A mutasyonları izler(21).

Tablo 1: Irklara göre en sık görülen MEFV gen mutasyonları (Kaynak 18'den uyarlanmıştır.)

Türkiye	M694V,M680I,V726A,M694I,E148Q
Ermenistan	M694V, M680I, V726A, E148Q
Arap	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Yahudi	
• Irak	V726A, M694V, E148Q, M680I
• Aşkenazi	E148Q, V726A
• Kuzey Afrika	M694V,E148q

Homozigot M694V'e sahip hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, semptomlar erken yaşta başlamaktadır. Bu hastalar atakları kontrol altına almak için diğer hastalardan daha yüksek dozda kolşisin kullanmak zorunda kaldıkları gibi, amiloidoz gelişimi için de daha yüksek riske sahiptirler. Ayrıca bu hastalarda erizipel benzeri döküntü ve splenomegaliye de daha sık rastlanmaktadır(22,23). E148Q mutasyonları düşük penetrasyonludur ve amiloidoz nadir görülür.

Biallelik mutasyona sahip hastalara nazaran tek mutasyonu olan veya mutasyon tespit edilmeyen hastalar daha hafif hastalıkla seyretmektedir (24). AAA eksik

penetransı ve değişken ekspresyonu olan bir hastalıktır ve MEFV mutasyonu taşıyıp hastalık semptomu olmayan bireyler mevcuttur(25).

Klinik Özellikler

Hastalarda tekrarlayan, karın ağrısı, göğüs ağrısı veya eklem ağrısının eşlik ettiği 1 ila 4 gün süren ve kendiliğinden gerileyen ateş görülür(26). Atak sonlandıktan sonra hastada herhangi bir semptom yoktur. Artrit ve miyalji uzun sürebilir. Bazen hastalarda atak öncesi prodromal belirtiler görülebilir. Bu belirtiler: huzursuzluk, ajitasyon, tad alma değişiklikleri şeklindedir.

Ateş: Hastalarda ateş genellikle 38°C nin üstündedir. Nonspesifik konstitüsyonel semptomlar eşlik edebilir.

Karın ağrısı: Hastaların %90'ından fazlasında peritoneal irritasyona bağlı olarak karın ağrısı görülür. Ağrı herhangi bir kadranda başlar ve tüm batına yayılır. Hasta fleksiyon pozisyonunda hareketsiz bir şekilde yatar. Fizik muayenede periton irritasyon bulguları (defans, rebound, hassasiyet, barsak seslerinin azalması) görülür, akut faz yüksekliği bulguları de eşlik edince hastada kolayca cerrahi akut batın tablosu düşünölebilir. Bir çalışmada hastaların %90'ının tanı öncesi akut batın nedeni ile cerrahi operasyon geçirdiği tespit edilmiştir(27). Bazı hastalarda ataklara diyare eşlik edebilir. Karın ağrısı genellikle 1-4 gün içerisinde özölür(10).

Göğüs ağrısı: Hastaların %45'inde görölen göğüs ağrısı tipik plörit ağrısı olup genellikle tek taraflıdır, öksürük ve nefes alıp vermekle kötöleşir.

Eklem Ağrısı: Hastaların %75'inde görülür. Genellikle mono-oligoartrit şeklindedir, ilk 24 saat ateş eşlik eder. Kalça, diz, dirsek gibi büyük eklemleri tutar. Nadir vakalarda gezici migratuar poliartrit görölebilir. Alınan sinovyal aspirat tipik olarak steril, lökosit sayısı artmıştır, nötrofil hakimiyetindedir. Atak 24-48 saat içerisinde sonlansa da bazı hastalarda aylarca sürebilir, kronik artrit gelişebilir.

Erizipel benzeri deri döküntöleri: Hastaların %7-40'ında göröldüğü raporlanmıştır(28). Ağrılı, sıcak olabilir, tipik atak belirtileri görölmeden de görölebilir.

Diğer: Her ne kadar tamponad çok nadir de olsa perikardit atağı geçiren hastalarda bildirilmiştir. Tesadüfen minimal perikardial sıvı tespit edilebilir(29). Hastalarda orşit, aseptik menenjit, uzamış febril miyalji de görülebilir.

Laboratuvar Bulguları: Atak esnasında hastada lökositoz, nötrofili, akut faz reaktanlarında (C Reaktif protein, Fibrinojen, Serum amiloid A, sedimentasyon) yükseklik görülür. Amiloidoz ile ilişkili görülen Serum Amiloid A (SAA) düzeyleri %30 hastada ataklar arasında da yüksek kalabilir(30). Direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülür. Akciğer grafisinde minimal plevral sıvı tespit edilebilir.

Amiloidoz

Sekonder amiloidoz SAA proteininin (C Reaktif Protein'i de içeren pentraksin ailesinden bir akut faz reaktanı) ekstrasellüler dokularda depolanması ile karakterizedir(31,32). Amerika'da ve Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmalarda en sık sebep romatoid artrit ve juvenil idiyopatik artrit olarak bulunmuştur(33,34,35). Türkiye'de ise vakaların %60'ını AAA amiloidozu oluşturmaktadır. Kolşisin kullanımından sonra amiloidoz insidansı düşme eğiliminde olsa bile halen en önemli mortalite nedenidir(10,20,36,37).

Amiloidoz AAA'nin ilk bulgusu olabilir. En sık böbrek tutulumu görülür, renal amiloidoz asemptomatik proteinüriden son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda prezente olabilir. Son dönem böbrek yetmezliği proteinüri başladıktan 2 ila 13 yıl aralığında meydana gelebilir(10). Hastalarda böbrek tutulumuna ek olarak kardiyak tutulum, gastrointestinal tutulum, hepatosplenomegali görülebilir.

Tanı

AAA teşhisi koyulabilmesi için öncelikle hekimin şüphelenmesi gerekmektedir. Çocukluk çağında başlayan, tekrarlayan ateş ve serözit atakları, ailede AAA tanısının olması ve uygun coğrafi bölgeden köken almak kolaylıkla akla AAA tanısını getirir. Ayırıcı tanı hastanın semptomlarına göre yapılmalıdır. Daha önce appendektomi olup ateş, karın ağrısı atağı devam eden hastalarda da AAA akla gelmelidir. Juvenil idiyopatik artrit, diğer otoinflamatuvar hastalıklar, still hastalığı, enfeksiyonlar(tüberküloz gibi), maligniteler, vaskülitik sendromlar, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi hastalıklar ayırıcı tanı arasındadır.

AAA şüphesi olan hastalarda tanı kriterlerinde olmasa da tanıya yardımcı olarak MEFV gen mutasyonu istenmelidir. Hastaların dörtte birinde tek gen mutasyonu tespit edilmektedir. MEFV gen mutasyonu negatif olup AAA klinik kriterlerini dolduran hastalarda 6 ay kolşisin kullanımı sonrasında tedavi yanıtına göre tanı koyulabilir(38).

AAA tanısı için Tel-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır(Tablo 2).

Tablo 2: Tel Hashomer Kriterleri (Kaynak 39'dan uyarlanmıştır.)

Tel-Hashomer Kriterleri
Major Kriterler • Peritonit,plörit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar • Predispozan bir hastalık olmaksızın AA amiloidoz • Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör Kriterler • Tekrarlayan ateşli epizodlar • Erizipel benzeri eritem • Birinci derece akrabada AAA öyküsü
Kesin Tanı: İki majör veya 1 majör ve 2 minör kriter Olası Tanı: Bir majör ve 2 minör kriter

Her ne kadar sebat eden ve başka nedenlerle açıklanamayan proteinüri (24 saatte 0.5 gr'dan fazla protein atılımı) amiloidozu düşündürse de tanı rektal, subkutan yağ dokusu veya renal biyopsi ile doğrulanmalıdır(37,40).

Tedavi

AAA'nin tedavisinde ana amaçlar; akut atağın tedavisi , atakların engellenmesi, ataklar arasında devam eden subklinik inflamasyonun baskılanması ve amiloidoz gelişiminin engellenmesi, gelişen hastalarda progresyonun engellenmesi olarak sıralanabilir (18).

Kolşisin Güz Çiğdemi (Colchicum autumnale) bitkisinden elde edilen yağda çözünen bir alkaloid olup hepatositlerden Serum Amiloid A sentezini inhibe eder, mikrotübül inhibisyonu yapar. Tüm bunların sonucunda nötrofil migrasyonu bozulur,

karaciğerden SAA üretimi azalır. Kolşisin IL-1 ile tetiklenen inflamazoma da müdahale ediyor gibi görünmektedir(37,41).

Kolşisin jejunum ve ileumdan emilir, %50-55 oranında plazma proteinlerine bağlanır, karaciğer tarafından metabolize edilir, bir kısmı enterohepatik siklusa girer ve az miktarda değişmeden idrarla atılır(%15-30). Özellikle böbrek yetmezliğinde ve karaciğer yetmezliğinde yarı ömrü uzar. Gastrointestinal irritasyona bağlı olarak ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı yapabilir. Toksisitesinde karaciğer enzim yüksekliği, böbrek yetmezliği, sitopeni, kas enzim yüksekliği, elektrolit bozuklukları görülmektedir.

1970 li yıllardan beri kolşisin AAA tedavisinde kullanılmaktadır. Akut atakları engellediği çalışmalarla gösterilmiştir (42,43,44). Kolşisinin AAA amiloidozunu %98 oranında önlediği gösterilmiştir(44).

İdeal kolşisin dozu konusunda genel bir kabul olmamakla beraber Sarı ve ark. yaptıkları bir gözden geçirmede minimum 1.0 mg/gün kullanımı ve yanetki profiline göre 1.5-2.0 mg/gün'e artan doz kullanımını önermişlerdir(18).

Kolşisinin çoğu hastada atakları ve amiloidozu önlemesine karşın %5-15 vakada kolşisin kullanımına rağmen atakların devam ettiği gözlemlenmiştir(45). Bu hastalarda IL-1 antagonizmasına dayanan ilaçlar kullanılmaktadır(18,46,47,48).

Uygun ve düzenli doz kullanımında amiloidoz gelişmediği tespit edilmiştir. Çakar ve ark. da yaptıkları bir çalışmada kolşisinin uygun dozda ve uyumlu kullanımında proteinürinin %80 AAA amiloidozlu hastada gerilediğini göstermişlerdir(49). Daha önce Livneh ve ark. ve başka bir çalışmada Zemer ve ark. benzer sonuçlara ulaşmıştır(44,50). Amiloidozlu hastalarda kolşisine pozitif yanıt için 3 önemli faktör rol oynamaktadır; 1,5 mg/gün den daha yüksek bir doz, kreatinin değerinin 1,5 mg/dl den düşük olması ve kolşisin kullanımına kompliance(44). 1,5 mg/dl'nin altındaki kreatinin değerlerinde kolşisin kullanımının progresyonu azalttığı gösterilse de bazı hastalarda ne yazık ki son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir(44,45,50). Melikoğlu ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada kolşisin yanıtız olarak değerlendirilen hastaların %11 inde düzensiz kolşisin kullanımı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada kolşisin düzenli kullanan hastaların %5 inde ataklar prezente olmuştur(51).

2. AMAÇ

Akdeniz ateşi'nin en korkulan komplikasyonu AA amiloidozdur. Ömür boyu kullanılan proflaktik kolşisin tedavisinin AAA ataklarını kontrol ettiği gibi amiloidoz gelişimini de engellemektedir. Tedavi uyumu ve günlük kolşisin dozu yetersiz olan hastalarda amiloidoz riski devam etmektedir, ancak kolşisin kompliansı iyi olan hastalarda amiloidoz riskinin boyutu bilinmemektedir. Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşı Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Kliniği'nde takip edilen AAA Amiloidozlu hastalarda kolşisin uyumu değeriendirildi, ve özellikle kolşisin kompliansı ve dozunun amiloidoz gelişmesi ile ilişkisi araştırıldı.

3. METOD

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Kliniği'nde 1986'dan beri AAA Amiloidozu tanısı ile takip edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar biyopsi veya klinik olarak AAA amiloidozu olarak kabul edildi. Kırksekiz hastanın alınması planlandı. Klinikte tıbbi kayıtları olan fakat ulaşılamayan 6 hasta ve renal biyopsi sonucu fokal segmental glomerüloskleroz olarak raporlanan 1 hasta çalışma dışına çıkarıldı. Hastaların değerlendirilmesi için standard bir form hazırlandı.(Form-1) Hastalar kliniğe çağrılarak standart form hekim tarafından uygulandı. Hastaların yaşı, cinsiyetleri, semptom başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, takipte gelişen semptomları, AAA tanı yaşı ve tanıdan amiloidoz gelişimine kadar geçen süre, genetik analiz sonuçları tespit edildi. Kolşisin başlangıç yaşı, kolşisin kullanım dozu(en düşük ve en yüksek günlük değerler) tespit edildi. Kolşisin uyumunun tespiti formdaki sorular aracılığıyla sağlandı. Düzenli ilaç kullanımı hergün hastanın hekim tarafından belirtilen sayıda tableti kullanması olarak belirlenirken, doz atlama ilgili öğündeki dozu almama olarak tanımlandı. Kolşisin öncesi ve sonrası atak sıklığı sorgulandı, kolşisin öncesi ve sonrası atak şiddeti görsel analog skalası(VAS) ile belirlendi. Kolşisin yanıtı atak şiddeti ve sıklığında %50 veya daha fazla azalma olup olmadığına göre değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 41 hasta alındı. Hastaların 23'ü kadın, 18'i erkekti. Hastaların AAA semptomlarının başlama yaşı 7.13 ± 5.24 yılı. 25 hastada AAA tanısı amiloidozdan önce, 13 hastada AAA tanısı amiloidozla eş zamanlı, 3 hastada amiloidoz tanısı AAA tanısından önce konulmuştu (Tablo 3). Bu 3 gruba göre hastalar değerlendirildi. Tüm hastalarda AAA tanı yaşı ortalama 21.21 ± 14.85 yıl, kolşisin başlanma yaşı ortalama 21.42 ± 14.75 yıl ve amiloidoz tanı yaşı ortalama 29.57 ± 12.14 yılı. Ortalama hastalık süresi 31.702 ± 11.84 yıl olup tanı gecikme süresi 14.35 ± 13.84 yıl olarak bulundu. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 3: Hastaların amiloidoz tanı zamanlamasına göre gruplandırılması

Tanı	n,E/K
Önce AAA tanısı alıp amiloidoz geliştirenler	25,13E/12K
AAA ile eş zamanlı amiloidoz tanısı alanlar	13,3E/10K
Önce amiloidoz tanısı alarak daha sonra AAA tanısı alanlar	3,2E/1K

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri

Toplam,n (E/K)	41 (18 / 23)
Semptomların başlama yaşı, ort $\pm$ SD, yıl	7.13 ± 5.24
AAA tanı yaşı, ort $\pm$ SD, yıl	21.21 ± 14.85
Kolşisin başlanma yaşı, ort $\pm$ SD, yıl	21.42 ± 14.75
Amiloidoz tanı yaşı, ort $\pm$ SD, yıl	29.57 ± 12.14
Hastalık süresi, ort $\pm$ SD, yıl	31.702 ± 11.84
Tanıda gecikme, ort $\pm$ SD, yıl	14.35 ± 13.84

Klinik Bulgular

Başlangıçta 41 hastanın 37'sinde ateş,29'unda karın ağrısı,10'unda göğüs ağrısı,29'unda artrit,16'sında erizipel benzeri döküntü,10'unda miyalji vardı. Hastaların klinik seyri esnasında ise hepsinde ateş, 38'sinde karın ağrısı,26'sında göğüs ağrısı,38'inde artrit,31'inde erizipel benzeri döküntü,20'sinde miyalji vardı.

Hastaların başlangıç ve takipteki semptomlarının dağılımı Tablo 5 ve 6'da gösterildi.

Tablo 5: Hastaların AAA başlangıcındaki semptomları

Başlangıç Semptomu	Önce AAA tanısı olanlar	Eş zamanlı tanı alanlar	Önce amiloidoz tanısı alanlar
Ateş ,n(%)	22(88)	12(92)	3(100)
Karın ağrısı, n(%)	18(72)	8(61)	3(100)
Göğüs ağrısı, n(%)	8(32)	1(8)	1(33)
Eklem ağrısı,şişliği, n(%)	18(72)	8(61)	3(100)
Erizipel benzeri döküntü, n(%)	9(36)	5(38)	2(66)
Miyalji, n(%)	6(24)	1(8)	3(100)

Tablo 6: Hastaların AAA seyrindeki semptomları

Takipte gelişen semptomlar	Önce AAA tanısı olanlar	Eş zamanlı tanı alanlar	Önce amiloidoz tanısı alanlar
Ateş, n(%)	25(100)	13(100)	3(100)
Karın ağrısı, n(%)	25(100)	10(76)	3(100)
Göğüs ağrısı, n(%)	20(80)	4(30)	2(66)
Eklem ağrısı,şişliği, n(%)	24(96)	11(84)	3(100)
Erizipel benzeri döküntü, n(%)	19(76)	9(70)	3(100)
Miyalji, n(%)	11(44)	6(46)	3(100)

MEFV Gen Mutasyonu

Hastaların 20'sinin MEFV gen mutasyonu sonucuna ulaşılabildi. Onüç hasta M694V homozigot, 2 hasta M694V/M680I birleşik heterozigot, 5 hasta ise M694V heterozigot olarak bulundu.

Aile Öyküsü

Otuzaltı(%87) hastanın bir hekim tarafından AAA tanısı alan en az bir akrabası vardı. Ayrıca 6 hastanın da en az bir akrabası AAA semptomları göstermekteydi. Onbeş(%36) hastanın akrabası AAA amiloidozu tanısı almıştı. Altı(%12) hasta ise amiloidoz tanısı olmadan nedeni bilinmeyen kronik böbrek yetmezliği veya diyaliz öyküsü olan en az bir akrabası olduğunu beyan etti.

Ek Hastalıklar

Hastaların birinde ankilozan spondilit, 2'sinde crohn hastalığı, 2'sinde kutanöz vaskülit ve 1'inde poliarteritis nodosa mevcuttu.

Biyopsi

Otuzsekiz hastaya biyopsi yapılmıştı. Rektal biyopsi yapılan hasta sayısı 27'ydi, bunların 'sında amiloid birikimi saptanmışken, saptanmayan hastalara renal, subkütan yağ veya antrum biyopsisi yapılmıştı. Yapılan tüm renal biyopsilerde amiloid birikimi saptanmıştı. (Tablo 7).

Tablo 7: Yapılan biyopsilerin pozitiflik oranları,(%)

Biyopsi (n:38)	Pozitiflik (%)
Rektal	20/27 (%74)
Renal	25/25(%100)
Subkütan yağ dokusu	0/1 (%0)
Mide-antrum	2/2(%100)

Tedavi

Tüm hastalar kolşisin kullanmışlardı. Ortalama en yüksek kolşisin dozu günlük $2,103 \pm 0,673$ mg idi. 1,5 mg/gün veya daha yüksek doz ortalama kullanım yılı $11,46 \pm 8,63$ yıldır.

AAA tanısı sonrası amiloidoz gelişen hastaların en yüksek ortalama kolşisin dozu günlük $2,14 \pm 0,58$ mg idi. AAA tanısı ile eş zamanlı amiloidoz tanısı alan hastaların en yüksek ortalama kolşisin dozu $2 \pm 0,57$ mg idi.

Hastalardan dördü en yüksek doz olarak 1 mg/gün doz kolşisin kullanabilmişlerdi. Bu hastaların dördü de kronik böbrek yetmezliği gelişmiş hastalar olup doz renal fonksiyonlarına göre ayarlanmıştı, hastaların üçü de önce amiloidoz tanısı alarak renal replasman tedavisi alan hastalardı.

Kolşisin yanıtı atak şiddeti ve sıklığında %50 veya daha fazla azalma olup olmadığına göre değerlendirildi. Hastaların tümünde atak şiddeti ve sıklığı %50 veya daha fazla azalmıştı, 19'unda ise kolşisin kullanımından sonra atak görülmemişti. AAA tanısı alıp takibinde amiloidoz gelişen hastaların 8'inde kolşisinden sonra atak yokken, AAA tanısı ile eş zamanlı amiloidoz tanısı alan hastalarda bu sayı 9'du. Atak şiddetinde ise AAA tanısı alıp takibinde amiloidoz gelişen 5 hastada atak şiddeti değişmemişti, AAA eş zamanlı amiloidoz tanısı alan hastalarda ise atak şiddeti aynı kalan hasta yoktu.

Kolşisine Ek Tedaviler

Tüm takip boyunca 5 hasta TNF-alfa inhibitörü(infliksimab, etanercept, adalimumab), 3 hasta siklofosfamid, 3 hasta azatioprin tedavisi aldığı görüldü. IL-1 antagonisti (anakinra, kanakinumab) alan hasta sayısı 19'du. IL-6 antagonisti(tosilizumab) alan hasta sayısı ise 8'di.

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Transplantasyon

Onbir hasta kronik hemodiyaliz programına devam etmekteydi. Bir hasta preemtif olmak üzere 5 hasta renal transplantasyon olmuştu. Transplant olan tüm hastalar 1 mg/gün kolşisin dozunda tedavisine devam etmekteydiler.

Kolşisin Uyumu

AAA tanısı alıp takipte amiloidoz gelişen 25 hastanın 11(%44)'i amiloidoz öncesi ilacını düzenli kullanırken, amiloidoz tanısı sonrası bu sayı 19(%76)'a yükseldi. Amiloidoz tanısı öncesi doz atlayan hasta sayısı 17(%68) iken, amiloidoz tanısı sonrası 8(%32)'e geriledi. Amiloidoz tanısı sonrasında hastalarda doz atlama konusunda da uyum geliştiği görüldü(Tablo 8,9).

41 hastanın 13'inde tedavi seyrinde ortalama 26.92 ± 41.93 (min-maks:3-120) ay ilaç kullanmadığı bir dönem olduğu görüldü.

Onüç hastanın 10'unun amiloidoz tanısı konulmadan önce ortalama 29.18 ± 45.34 (min-maks: 3-120) ay ilaç kullanmadığı tespit edildi.

Kolşisin kullanımı konusundaki uyum Tablo 8 ve 9 da özetlendi.

Tablo 8: AAA tanısı konulduktan sonra takipte amiloidoz gelişen hastaların kolşisin uyumu ile amiloidoz ilişkisi

	Amiloidoz tanısı öncesi	Amiloidoz tanısı sonrası
Düzenli kullanan hasta,n(%)	11/25(%44)	19/25(%76)
Düzenli kullanmayan hasta,n(%)	14/25(%56)	6/25(%24)

Tablo 9: AAA tanısı konulduktan sonra takipte amiloidoz gelişen hastaların doz atlama yüzdeleri

	Amiloidoz tanısı öncesi	Amiloidoz tanısı sonrası
Doz atlayan hasta,n(%)	17/25(68)	8/25(32)
Doz atlamayan hasta,n(%)	8/25(32)	17/25(68)

AAA tanısıyla eş zamanlı amiloidoz tanısı konulan hastalara baktığımızda ise kolşisin kullanımının daha uyumlu olduğunu gözlemledik. Onüç hastadan 12(%93) hasta ilacını düzenli kullanmış, doz atlayan hasta sayısı ise 2(%14)'ydi.

Amiloidoz tanısı konularak takibe alınan ve daha sonra AAA tanısı konulan üç hastadan 1 tanesi AAA tanısı sonrası kolşisini düzenli kullanmıştı.

Amiloidoz geliştikten sonra tüm hastalarda kolşisin uyumu yüksek bulundu(Tablo10).

Tablo 10: Tüm hastalarda amiloidoz geliştikten sonra ilaç uyumu

Hasta sayısı,n	41
Düzenli kullanan hastalar,n(%)	31 (%75)
Doz atlamayan hastalar,n(%)	29 (%70)

Kolşisini düzenli kullanmasına rağmen amiloidoz gelişen 5 hasta vardı. Bu hastaların tanı gecikme süresi 12.2 ± 5.44 yıldır. İki hastada kolşisin kullanımı sonrası atak yoktu. Hastaların tümünde ailede AAA öyküsü vardı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 11’de özetlendi.

Tablo 11: Düzenli kolşisin kullanımına rağmen amiloidoz gelişen hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Semptomların başlama yaşı	Tanı yaşı	Amiloidoz tanı yaşı	Ailede AAA/amiloidoz hastası	Maksimum kolşisin dozu/gün	Kolşisin öncesi/sonrası atak sıklığı
1	31	E	5	18	27	+/-	2 mg	Ayda 3-4/ayda 1-2
2	54	K	17	24	31	+/+	2 mg	Ayda 1/ 2 ayda 1
3	38	E	6	13	21	+/-	2 mg	Ayda 1-2 / yok
4	49	K	8	28	37	+/-	2,5 mg	Ayda 2-3 / 3-4 ayda 1
5	53	E	10	24	37	+/-	2 mg	Yılda 3-4/ yok

Ölümler

Takip edilen toplam 41 hastadan 2'si erkek 2'si kadın toplam 4(%10) hasta öldü. Ölen hastaların hepsi kronik hemodiyaliz programında olan hastalardı.

Yan etki

Dokuz hastada kolşisin yan etkisi nedeni ile doz hekim veya hastanın kendisi tarafından azaltılmıştı. En sık yan etki ishal ve bulantıydı(Tablo 12).

Tablo 12: Kolşisin yan etkisi görülen hasta sayıları

	İshal,bulantı	Karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu
Yanetki görülen hasta sayısı,n,(%)	8(16)	1(2)

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada kliniğimizde AAA amiloidozu tanısı almış 18'i erkek, 23'ü kadın toplam 41 hastada kolşisin uyumunu inceledik ve uyumlarının düşük olduğunu belirledik. Buna karşılık tedavi uyumu ve günlük kolşisin dozunun yeterli olmasına karşın, hastaların az bir kısmında amiloidoz gelişme riskinin tamamen ortadan kalkmadığını saptadık.

AAA'nin en korkulan komplikasyonu artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olan AA amiloidozdur. Temel nedeni tanı gecikmesi, hiç tedavi başlanmaması, başlananlarda kolşisin kompliansının kötü olması ve/veya önerilen günlük kolşisin dozundan daha az alınmasıdır (10). Proflikatik kolşisin kullanımının AAA ataklarını kontrol ettiği ilk kez Özkan ve Goldfinger tarafından 1972 de farklı dergilerde yayınlanan, birbirinden bağımsız iki yazıda bildirilmiştir(52,53). Daha sonra bu gözlem Dinarello ve ark tarafından çift kör bir çalışma ile kanıtlanmış (42), Zemer ve ark. 1986'da düzenli kolşisin tedavisinin AAA amiloidozunu engellediğini ortaya koymuştur (44). Çalışmada 1070 hastaya günlük 1-2mg arasında değişen dozlarda kolşisin verilmiş ve 4-11 yıl izlenmiştir. İzlem sonunda kümülatif olarak değerlendirildiğinde kolşisin uyumu olanlar arasında proteinüri ortaya çıkma oranı %1,7 iken, uyumu olmayan hastalarda %48,9 olarak saptanmıştır. Kolşisin tedavisi başlandığında nefropatisi olan 110 hastanın sadece proteinüri ile seyreden 86'sının 5'inde proteinüri gerilemiş, 68'inde ise aynı düzeyde kalmış, 13'ün de ise artmıştır. Nefrotik sendromu veya böbrek yetmezliği olan 24 hastanın böbrek fonksiyonları daha da kötüleşmiştir. Sonuç olarak düzenli kolşisin kullanımının AAA ataklarını kontrol ettiği gibi amiloidoz gelişimini de engellediği, ayrıca nefrotik düzeyde olmayan proteinürinin gerilemesini sağladığı belirtilmiştir. Bu yüzden de AAA hastalarında erken tanı ve kolşisin uyumu yaşamsal öneme sahiptir. İlginç bir gözlem ise hastaların önemli bir çoğunluğunun kolşisini ancak amiloidoz geliştikten sonra düzenli almaya başlamasıdır. Bizim hasta grubumuzda da kolşisin uyumu amiloidoz tanısı konduktan sonra anlamlı olarak artmıştır.

AAA hastalarında da kolşisin tedavisi ömür boyu sürdüğü için kolşisin uyumu oldukça zordur. Yine Melikoğlu ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada da kolşisin yanıtı olarak değerlendirilen hastaların %11 inde düzensiz kolşisin kullanımı olduğu

gösterilmiştir(51). Aynı çalışmada kolşisin düzenli kullanan hastaların %5’inde ataklar görülmeye devam etmiştir. Çalışmada hastayı kolşisine yanıtızsız olarak değerlendirmeden önce kolşisinin düzenli kullanım alışkanlıklarının araştırılmasını önerilmiştir. Karaaslan ve ark. ’nın yaptığı çalışmada AAA hastalarında kolşisini çok düzenli kullanan hastalar %38,5, düzenli kullanıma yakın hastalar %26,orta dereceli düzenli kullanan %21.9 bulunmuştur. Kalan %8.3 hastanın ise atak döneminde veya bazen kullanmakta olduğu görülmüştür(54). Bu çalışma özet olarak sunulmuş olup bu nedenle bu hastaların amiloidoz oranlarını bilmemekteyiz. Yine de AAA’nin yoğun olduğu bölgede yapılan bu çalışma halen kolşisinin uyumunun düşük olduğunu bize göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların amiloidoz gelişmeden önceki kolşisin uyumları % 44 idi, doz atlama oranlarını ise %68 olarak bulduk. Bu hastalar amiloidoz tanısı aldıktan sonra %76 oranında uyum göstermişler ve doz atlama oranı %32’ye gerilemişti. Eş zamanlı tanı alan hastalarda ise kolşisin uyumunu %93 olarak saptadık. Bu hasta grubunda doz atlama oranlarını da daha düşük (%14) olarak tespit ettik. Amiloidoz tanısı aldıktan sonra takipte AAA tanısı alan 3 hastadan sadece 1’i kolşisini düzenli kullanmıştı. Amiloidoz tanısı alan bu 41 hastada amiloidoz seyri esnasında kolşisin uyumu %75, doz atlama oranı %30 bulundu.

Hastalarda kolşisin yan etkisi ilaç uyumunu önemli ölçüde etkilemektedir(55). Kolşisinin kas enzim yüksekliği, karaciğer enzim yüksekliği, sitopeni, bulantı, kusma, nöropati gibi yan etkileri mevcuttur. Çalışmamızda kolşisini yan etki nedeni ile bırakan veya doz azaltan 9(%21) hasta vardı. En sık yan etki ishal ve bulantıydı.

Kolşisin bazen uzamış febril miyalji, AAA’ya bağlı kas ağrıları, artrit ve vaskülitte etki etmeyebilir. Bu nedenle kolşisin amiloidozu önlemede önemli olmasına rağmen bu tür komplikasyonlarda etkili olmayabilir. Bu sebeple alternatif tedavilere ihtiyaç olabilir. Hatta kolşisinin %5-10 hastada ilaç uyumuna rağmen atakları önlemede yetersiz kaldığı görülmekte ve kolşisine dirençli hastalar tanımlanmaktadır(56).

Çalışmamızda bir dikkat çekici nokta da hastaların, 14.35 ± 13.84 yıl gibi uzun bir tanı gecikme süresine sahip olmalarıydı. Türk AAA Çalışma Grubu’nun yaptığı bir çalışmada amiloidozlu hastalarda tanı gecikme süresi olarak 9.4 ± 8.60 yıl olarak bulunmuştu. (20) Çalışmamızdaki hastalarda tanı gecikmesi oldukça yüksekti, tanı

gecikmesi arttıkça amiloidoz gelişme riskinin arttığını bilmekteyiz. Bu hastalar kolşisin kullanmadıkları için amiloidoz gelişmektedir. Bizim hastalarımızın da %39'unda tanı konulduğunda amiloidoz gelişmişti. Aynı çalışmada Türkiye'den 2838 AAA hastası incelenmiş, yaş 23.0 ± 13.33 yıl, semptomdan AAA tanısına kadar geçen süre 6.9 ± 7.65 yıl olarak bulunmuştu. Hastaların %93,7'si peritonit, %92,5'i ateş, %47,4'ü artrit, %31,2'si plörit, %39,6'sı miyalji, %20,9'u erizipel benzeri döküntü tariflemişti. Bizim çalışmamızda da semptomlar benzer orandaydı. Genetik analizi yapılan 1090 hastada en sık genetik mutasyon %51,4 ile M694V iken bunu sırasıyla %14,4 ile M680I ve %8,6 ile V726A mutasyonları izlemişti. M694V homozigot mutasyonu olan hastalar diğer gruplara göre daha erken yaşta semptom geliştirmekte ve daha sık artrit ve artralji atakları göstermekteydiler. Bu çalışmada M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasında korelasyon gösterilememişken, Sayhan ve ark. ve Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda M694V homozigotluğu ile amiloidoz riskinin artışı korele bulunmuştur(57,58). Çalışmamızda da gen mutasyonu bakılan 20 hastanın hepsinde M694V mutasyonu mevcuttu, 12 hasta M694V homozigottu.

Türk AAA Çalışma Grubu'nun çalışmasında hastaların tanı gecikme süresi ve ailede amiloidoz hikayesi olması, amiloidoz gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur(20). Bizim çalışmamızda da amiloidozlu hastaların AAA tanı yaşları gecikmiş olup bu çalışmayla korelasyon göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda 15(%36) hastanın yakını amiloidoz tanısı almıştı. Bu açıdan da çalışmayla örtüşmektedir. Fakat bizim çalışmamızda ailede AAA tanısı olan akraba oranı bu çalışmaya nazaran oldukça yüksekti(%32 vs %87).

Bizim bu çalışmayı yapmaktaki temel amacımız, kolşisini düzgün ve yeterli dozda almalarına rağmen amiloidoz gelişen bir hasta grubu olup olmadığını araştırmaktı. Çalışma grubumuzda bu kriterlere uyan ve amiloidoz gelişmeden önce AAA tanısı konup, kolşisin tedavisi başlanmış, kolşisin uyumu olup, doz atlamayan 5 hasta vardı. Bu hastaların ortak özelliklerine bakınca hepsinde kolşisin öncesi atak sıklığının ayda birden fazla olduğu ve günlük ortalama kolşisin dozunun da ortalamanın üzerinde, 2 mg/gün veya daha fazla, bulunduğu görülmekteydi. Hastaların ikisinde kolşisin tedavisi sonrası atak sıklığında hafif bir azalma gözlenirken diğer ikisinde belirgin azalma ve sadece birinde atakların tamamen kaybolduğu belirlendi. Hepsinin ailesinde AAA tanılı başka bir aile bireyi varken sadece birinde amiloidoz öyküsü

mevcuttu. Bu verilere dayanarak bu alt grubun hastalık şiddetlerinin fazla olduğunu ve yüksek doz kolşisini düzgün kullanmalarına rağmen ortalama 9 yıl sonra amiloidoz gelişmesinin engellenemediğini söylemek mümkün. Ancak bu hastalarda da anlamlı bir tanı gecikmesi (ortalama 12.2 yıl) mevcuttu. Belki bu gecikme olmadan AAA tanısı konup, kolşisin tedavisi çok daha erken başlansa idi amiloidoz gelişmesinin önüne geçilebileceği söylenebilir ya da bu alt grupta düzgün ve yeterli dozda kullanılsa bile kolşisinin IL-1 uyarısına bağlı oluşan artmış inflamasyonu kontrol etmede yetersiz kaldığı tartışılabilir. O zaman bu grup hastada kolşisin dışı tedavi seçeneklerine, özellikle anti IL-1 ajanlara başvurma hastanın prognozunu olumlu etkileyebileceği sonucuna varılabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Biliyoruz ki sorduğumuz sorunun sağlıklı yanıtı ancak prospektif olarak planlanmış bir çalışma ile alınabilir. Ancak amiloidoz gibi uzun bir zaman dilimi içinde gelişen bir patolojiyi prospektif çalışmak uzun süre izlem gerektirmektedir. Bu çalışmamızda retrospektif olarak hasta dosyalarından amiloidozlu hastaları saptayıp daha sonra onlarla yüzyüze kolşisin kullanımı ile amiloidoz ilişkisine yönelik sorgulama yöntemi kullanılmıştır. Bu nedenle veri kaybı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer kısıtlılıklar ise hastaların tümünde MEFV mutasyonlarının bakılmamış olması, akut faz izleminin yeterli olmaması, ayrıca tanı gecikmesi ve izlem süreleri eşleşen ama amiloidoz gelişmemiş bir kontrol AAA hasta grubunun olmaması olarak sıralanabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda AAA tanısı alıp takipte amiloidoz gelişen hastalarda kolşisin uyumunu düşük (%44) tespit ettik. 1970’li yıllardan beri bilindiği üzere düzenli kolşisin kullanımı amiloidoz gelişimini engellemektedir(44). Bu nedenle AAA tanısı alan hastalar her vizitte kolşisini düzenli kullanmaları konusunda uyarılmalı ve bilgilendirilmelidir. Hastaların uzun tanı gecikme süresi göz önüne alınırsa Türkiye’de AAA’nin sık görüldüğü her hekim tarafından akılda tutulmalı ve tanıda geç kalınmamalıdır.



7. ÖZET

FMF Amiloidozlu Hastalarda Kolşisin Uyumu

Amaç: Bu çalışmada merkezimizdeki Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) amiloidozlu hastalarda kolşisin uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Kliniğimizde takip edilen 41(18erkek/23kadın) hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak ulaşılan hastalara anket yoluyla kolşisin ilaç uyumu soruldu.

Bulgular: AAA semptomlarının başlama yaşı ortalama 7.13 ± 5.24 yıldır. AAA tanı yaşı 21.21 ± 14.85 yıl, kolşisin başlanma yaşı 21.42 ± 14.75 yıl ve amiloidoz tanı yaşı 29.57 ± 12.14 yıl bulundu. Ortalama hastalık süresi 31.702 ± 11.84 yıl olup tanı gecikme süresi 14.35 ± 13.84 yıl olarak bulundu. En yüksek kolşisin kullanım dozu ortalama $2,103 \pm 0,673$ mg/gün bulundu. AAA tanısı aldıktan sonra takipte amiloidoz gelişen hastalarda kolşisin uyumu düşük bulundu(11/25,%44), doz atlama oranları yüksekti(17/25,%68). AAA tanısı ile eş zamanlı amiloidoz tanısı alan hastalarda kolşisin uyumu yüksekti(12/13,%93), doz atlama oranları düşüktü(2/13,%14). Amiloidoz tanısından sonra AAA tanısı alan hastaların 1'i uyumlu, 2'si uyumsuz bulundu,2 hasta doz atlama konusunda uyumlu, 1 hasta uyumsuzdu. Amiloidoz geliştikten sonra tüm hastalarda kolşisin uyumu artmış (31/41,%75), doz atlama oranları azalmış (12/41,%30) olarak bulundu. Beş hastada kolşisin uyumu tam olmasına rağmen amiloidoz gelişmişti. Onbeş(%36) hasta hemodiyaliz programındaydı. 4(%10) hasta ölmüştü. Onüç hasta M694V homozigot, 7 hasta M694V heterozigottu.

Sonuç: AAA amiloidozlu hastalarımızda tanı gecikme süresi uzun bulundu. Özellikle AAA tanısı alıp takipte amiloidoz gelişen hastalarda kolşisin uyumunu düşük saptadık. Düzenli ve yeterli dozda kolşisin kullanmasına rağmen amiloidoz gelişen bir hasta alt grubu tanımlandı. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde erken tanı, erken tedavi, kolşisin dozu ve uyumu kadar önemli olan bu hastaların yakından izlenmesi olduğu bir kez daha vurgulandı.

8. ABSTRACT

Compliance to colchicine treatment in FMF related amyloidosis

Objectives: To assess the colchicine compliance in patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever (FMF) related amyloidosis in our center.

Methods: Forty-one patients (18 male/23 female) were questioned with regards to colchicine compliance by using retrospective scanning of patient data.

Results: The mean age at the symptomatic onset of FMF was 7.13 ± 5.24 years. The mean age at the time of the FMF diagnosis was 21.21 ± 14.85 years. The mean age at the initiation of colchicine treatment was 21.42 ± 14.75 years and the mean age at time of the diagnosis of amyloidosis was found 29.57 ± 12.14 years. Mean duration of the disease was 31.702 ± 11.84 years and the duration of delayed diagnosis was 14.35 ± 13.84 years. Maximum dose of colchicine was $2,103 \pm 0,673$ mg/day. Compliance of colchicine treatment was poor in FMF related amyloidosis during their follow-up (11/25, %44), rates of skipped doses were also high (17/25, %68). Compliance rates were high in patients in whom FMF and amyloidosis were diagnosed simultaneously (12/13, %93), rates of skipped doses were also low (2/13, %14). One of the patients diagnosed with FMF after the diagnosis of amyloidosis was compliant, two of them were non-compliant; with regards to skipping doses, two patients were found to be compliant and therefore never skipped doses while one was skipping doses. The compliance to colchicine was high in all FMF patients once amyloidosis was evident (31/41, %75), and rates of skipped doses were also low (12/41, %30). In five FMF patients, amyloidosis was observed despite their compliance to treatment.

Conclusion: The overall delay of diagnosis in FMF patients with amyloidosis was found to be high. Particularly the FMF patients who were diagnosed with amyloidosis during their follow up were found to have lower rates of compliance. There were also a group of patients who were diagnosed with amyloidosis despite adequate and convenient colchicine treatment. It was emphasized that not only the early diagnosis and adequate treatment, but also the close follow up is important in managing FMF patients.

9. KAYNAKLAR

1. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y et al. (2004) Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 33, 273–82.
2. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1908;23:504–518.
3. Pras M. FMF: Past, present and future. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(Suppl 26):S–66.
4. Reimann HA. *Periodic Diseases*. FA Davis: Philadelphia; 1963:14.
5. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-96.
6. Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men [abstract]. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:292.
7. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998;25: 2445–2449.
8. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Sengul B, Yavuzsen TU, Oktem S, Soy Turk M, Akkoc N, Booth DR. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet*. 2002;10:786–789.
9. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:553–555.
10. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227.

11. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:268.
12. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; 90:797.
13. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17:25.
14. Tidow N, Chen X, Müller C, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000;95:1451.
15. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med* 2004; 200:551.
16. Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome: a linchpin of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355:730.
17. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the maresin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet* 2000; 9:3001.
18. Sarı et al. An updated review of FMF. *Eur J Rheum* 2014; 1: 21-33
19. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:473.
20. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84: 1-11.
21. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-5.

22. Koné Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1275.
23. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentjevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000;27: 1703-7.
24. BenZvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:34.
25. Pras M. Amyloidosis of familial mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid* 2000; 7:289.
26. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006; 33: 1089-92.
27. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2009; 48:523-6.
28. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748.
29. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014;57:97.
30. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45: 746-50.
31. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5:87.

32. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358:24.
33. Girnius S, Dember L, Doros G, Skinner M. The changing face of AA amyloidosis: a single center experience. *Amyloid* 2011; 18 Suppl 1:226.
34. Bunker D, Gorevic P. AA amyloidosis: Mount Sinai experience, 1997-2012. *Mt Sinai J Med* 2012; 79:749.
35. Hunter J, McGregor L. Do inflammatory rheumatic diseases still cause as much harm through amyloidosis? *Amyloid* 2011; 18 Suppl 1:208.
36. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1721.
37. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P (2014) Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther* 5: 248. doi:10.4172/2157-7412.1000248
38. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009; 60:1851.
39. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 92-7.
40. Livneh A, Langevitz P (2000) Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14: 477-498.
41. Pope RM, Tschopp J (2007) The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum* 56: 3183-3188.
42. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974; 291: 934-7.

43. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 81: 792-4.
44. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J: Colchicine in the prevention and treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean fever. *New Engl J Med* 1986; 314: 1001-5.
45. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R: Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 117- 24.
46. Ben-Zvi I, Livneh A. Colchicine failure in familial Mediterranean fever and potential alternatives: embarking on the anakinra trial. *Isr Med Assoc J* 2014;16:271–3.
47. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:533–41.
48. Ozkan E, Okur O, Ekmekçi A, Ozcan R Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istambul*. 1972;5:44-9.
49. Cakar N, Yalcinkaya F, Ozkaya N et al.: Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 24): S63-7. 50.
50. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M: Colchicine treatment of AA Amyloidosis of Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.
51. MA Melikoglu, Senel K : Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. *Int J Rheum Dis*. 2017 Apr 7 doi: 10.1111/1756-185X.12374.

52. Ozkan E, Okur O, Ekmekçi A, Ozcan R Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istambul*. 1972;5:44-9.
53. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287:1302.
54. Karaaslan Y et al.: Compliance to colchicine treatment and disease activity in Familial Mediterranean Fever (FMF) patients in Middle/Black Sea Region of Turkey (in Çorum region). *Pediatric Rheumatology* 2015 13(Suppl 1):P81.
55. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanov S, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119:e474-83.
56. Ozdogan H, Ugurlu S. The Emerging Treatments in Familial Mediterranean In: Gattorno M, editor: Springer. 2015.137-157
57. Sayhan N, Ozdogan H, Kasapcopur O, Melikoglu M, Altiparmak MR, Tunc R, Yazici H, Sonmez M, Tuzuner N, Ereğ E, Arisoy N. MEFV gene analysis in familial Mediterranean fever patients from Turkey: prognostic value of M694V homozygous phenotype [abstract]. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:286.
58. Yilmaz E, Balci B, Kutlay S, Ozen S, Erturk S, Oner A, Besbas N, Bakkaloglu A. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. *Turk J Pediatr*. 2003;45:198–202.

10. EKLER

Form 1. Amiloidoz / Kolşisin Uyum Anketi

Adı Soyadı

Doğum Tarihi-Yaş

Telefon

Dosya No:

Anne Köken :

Anneanne :

Dede:

Baba Köken:

Babaanne:

Dede:

Akraba evliliği var mı ?

Hastanın son 10 yıldır yaşadığı yer:

Hastalık başlangıç bulguları

Hastalık başlangıç yaşı

Tanı yaşı-Tanı yeri

Gen mutasyonu analizi-yer-tarih

Tanı anında bakılmış ise Serum Amyloid A düzeyi:

Şuanki Serum Amyloid A düzeyi:

Sedimentasyon/CRP:

Diğer Lab. :

Aktif Tedavi:

Diyalize giriyor mu ?

Kolşisin başlanma yaşı:

Başlangıç dozu:

Şuanki doz:

Şimdiye kadar kullanılan en yüksek doz:

Kaç yıldır günde 3 veya daha fazla doz alıyor ?

Kolşisin başlandığında amiloidoz tanısı Var Yok

Tanı anında amiloidoz Var Yok

Amiloidoz tanı yaşı

Amiloidoz tanı şekli

Biyopsi Yok Rektal Ciltaltı yağ doku Böbrek

Ailede başka AAA hastası var mı ?

Ailede başka amiloidoz vakası var mı ?

Aşağıdaki yakınmalardan hangisi oldu ?

Ateş

Karın ağrısı atakları

Göğüs ağrısı atakları

Eklemler ağrısı

Eklemlerde şişme

Eklemler etrafında kızarıklık

Bacak ağrıları

Döküntü

Diğer

Kolşisin öncesinde ayda kaç atak oluyordu ?

Kolşisin sonrasında atak sayısı :

Hiç

Ayda 1-2

3-4 ayda 1

Yılda 1-2

Diğer

Atak şiddeti (Kolşisin Öncesi)

Karın ağrısı ve/veya göğüs ağrısı için

0 _____ 10

Eklem atakları için

0 _____ 10

Atak şiddeti (Kolşisin Sonrası)

Karın ağrısı ve/veya göğüs ağrısı için

0 _____ 10

Eklem atakları için

0 _____ 10

Kolşisini düzenli kullanıyor musunuz ?

Amiloidoz öncesi	Evet	Hayır
------------------	------	-------

Amiloidoz sonrası	Evet	Hayır
-------------------	------	-------

Doz atlıyor musunuz ?

Amiloidoz öncesi	Evet	Hayır
------------------	------	-------

Amiloidoz sonrası

Evet

Hayır

Doz atlıyorsanız; ne sıklıkta doz atlıyorsunuz ?

Amiloidoz öncesi

Haftada 1-2

Ayda 1-2

Yılda 1-2

Amiloidoz sonrası

Haftada 1-2

Ayda 1-2

Yılda 1-2

En uzun ilaç almadığınız süre ne kadar ?

Amiloidoz öncesi

Birkaç gün

Birkaç hafta

Birkaç ay

Birkaç yıl

Amiloidoz sonrası

Birkaç gün

Birkaç hafta

Birkaç ay

Birkaç yıl