



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TEDAVİYE UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**Dr. Burak DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

ADANA-2024



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TEDAVİYE UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**Dr. Burak DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, tecrübesi ve bilgisiyle bana yol gösteren değerli tez hocam Prof. Dr. Didem ARSLAN'a;

Mensubu olmaktan her zaman gurur duyduğum ve ailem olarak gördüğüm Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde bulunan; uzmanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, emeklerini benden esirgemeyen kıymetli hocalarıma;

Dört yıl boyunca Covid-19 pandemisi ve deprem süreci başta olmak üzere tüm zorlu şartlarda özveriyle beraber çalıştığımız, sayısız değerli ve güzel anıları birlikte paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma;

Ve daima en büyük destekçim olan canım aileme; anneme, babama ve kardeşlerime;

Teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	3
2.4. Genetik	4
2.5. Patogenez.....	6
2.6. Klinik	7
2.6.1. Ateş.....	8
2.6.2. Karın Ağrısı.....	8
2.6.3. Eklem Bulguları.....	9
2.6.4. Cilt Bulguları.....	9
2.6.5. Plevrit	10
2.6.6. Miyalji	10
2.6.7. Skrotal Bulgular.....	11
2.6.8. Nörolojik Bulgular	11
2.6.9. Vaskülit.....	12

2.6.10. Amiloidozis	12
2.6.11. Perikardit.....	13
2.6.12. Hepatosplenomegali.....	13
2.6.13. İnfertilite	13
2.7. Laboratuvar.....	14
2.8. Tanı	14
2.9. Tedavi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51
8. EKLER.....	62
Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu	62
Ek 2. Morisky-8 Tedavi Uyum Ölçeği	63
Ek 3. Pras Hastalık Ağırlık Ölçeği	64

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Irklara göre MEFV gen mutasyonu görülme sıklıkları.....	5
Tablo 2. Tel hashomer kriterleri	14
Tablo 3. Livneh kriterleri	15
Tablo 4. Demografik bulgular	22
Tablo 5. Ek hastalık bulguları	22
Tablo 6. Ek ilaç kullanımı ve FMF ilişkili organ-doku patolojisi bulguları.....	24
Tablo 7. FMF gen mutasyonu bulguları.....	24
Tablo 8. Tanı konma ve tedavi başlama süresi bulguları.....	24
Tablo 9. Atakları tetikleyen faktörler	25
Tablo 10. Atak özellikleri	25
Tablo 11. Ataklarda görülen bulgular.....	26
Tablo 12. Laboratuvar bulguları	26
Tablo 13. Yurt içi kolşisin kullanım bulguları.....	27
Tablo 14. Yurt dışı kolşisin kullanım bulguları	28
Tablo 15. Anakinra kullanım bulguları.....	28
Tablo 16. Kanakinumab kullanım bulguları	29
Tablo 17. Morisky tedavi uyum ölçeği bulguları.....	30
Tablo 18. Psikiyatrik öykü bulguları	30
Tablo 19. PRAS hastalık ağırlık ölçeği bulguları	30
Tablo 20. Tedaviye uyumu etkileyen diğer tıbbi tedavi faktörleri	31
Tablo 21. Hasta takip alışkanlığı bulguları.....	31
Tablo 22. İlaç temini ile ilgili bulgular.....	31
Tablo 23. Hastalık bilinci ve sağlık hizmetine erişim bulguları	32
Tablo 24. Demografik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar	33
Tablo 25. Ek hastalık ile gruplar arasındaki farklılıklar	35
Tablo 26. Ek ilaç kullanımı ve FMF ilişkili organ ve doku patolojiler ile gruplar arasındaki farklılıklar.....	35
Tablo 27. FMF gen mutasyonları ile gruplar arasındaki farklılıklar	36
Tablo 28. Tanı süresi ve ilaç kullanımına ait veriler.....	36
Tablo 29. Atak özellikleri bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	36
Tablo 30. Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar.....	37
Tablo 31. Yurt içi kolşisin kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	38
Tablo 32. Yurt dışı kolşisin kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	39
Tablo 33. Anakinra kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar.....	39
Tablo 34. Kanakinumab kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	40
Tablo 35. Psikiyatrik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar	40
Tablo 36. PRAS Hastalık Ağırlık Ölçeği ile gruplar arasındaki farklılıklar	41
Tablo 37. İlaç kullanımı ve takip bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	41
Tablo 38. Hastalık bilinci ve sağlık hizmetine erişim bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. MEFV gen mutasyonlarının sınıflandırılması	5
Şekil 2. MEFV gen mutasyonu-fenotip ilişkisi.....	5
Şekil 3. Pyrin proteininin yapısı	7
Şekil 4. Erizipel benzeri eritem görünümü	10
Şekil 5. Yaş ile çalışma grupları arasındaki farklılıklar.....	34

KISALTMALAR

AGENTEM	: Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASC	: Apoptoz Associated Speck Like Protein
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
BUN	: Kan Üre Azotu
C5	: Kompleman 5
CRP	: C-Reaktif Protein
DAMPs	: Damage-Associated Molecular Patterns
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
gr	: Gram
GTPaz	: Guanozin Trifosfataz
HAMPs	: Herbivore-Associated Molecular Patterns
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
mcl	: Mikrolitre
MEFV	: Mediterranean Fever Gene
mg	: Miligram
MICA	: Major Histocompatibility Complex Class 1 Chain Related Gene A
mm	: Milimetre
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NLRP-3	: NLR Family Pyrin Domain Containing 3
NSAİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar
PAMPs	: Pathogen-Associated Molecular Patterns

PFMS	: Uzamış Febril Miyalji Sendromu
PKN	: Serin/Treonin Protein Kinaz
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PRR	: Sitosolik Örüntü Tanıma Reseptörü
RhoA	: Ras Homolog Family Member A
SAA-1	: Serum Amiloid A-1
SSRI	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörler

Giriş-Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi(FMF) tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık antiinflamatuvar özellik gösteren pyrin adlı proteini kodlayan ve 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Hastalarda tekrarlayan inflamatuvar süreçlere bağlı olarak başta böbrekler olmak üzere birçok doku ve organda komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Hastaların tedaviye uyumu atak sayısının azalmasında, yaşam kalitesinin artmasında ve hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada hastaların tedavi alışkanlıkları ve tedaviye uyumlarını etkileyen faktörler araştırılarak literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2014-Ağustos 2024 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine başvurusu olan, en az altı aydır düzenli kolşisin tedavisi almakta olan, 16 yaş ve üzerindeki 94 FMF hastası dahil edilmiştir. Bazı hastalarla poliklinik başvurusu sırasında yüz yüze olarak, bazı hastalarla ise hastane bilgi işlem birimi üzerinden temin edilen telefon numaraları ile iletişim kurulmuş ve aydınlatılmış onam formu doldurularak anket çalışması yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların erkek/kadın oranı 1,29/1, yaş ortalaması $35,6 \pm 14,9$ (Med: 30) yılıdır. Hastaların %61,7'sinde ek bir kronik hastalık, %56,4'ünde düzenli ek ilaç kullanımı, %41,5'inde ise FMF ilişkili doku veya organ komplikasyonu tespit edildi. İlk FMF şikayet başlangıç yaşı $14,2 \pm 12,3$ (Med: 9,5) yıl; tanı yaşı $21,9 \pm 15,1$ (Med: 19) yıl; tanı gecikme (yıl) ortalaması $8,83 \pm 10,4$ (Med: 5) idi. Tedavide hastaların %95,7'sinde yurt içi kolşisin, %23,7'sinde yurt dışı kolşisin, %7,4'ünde anakinra, %12,8'inde kanakinumab kullanımı mevcuttu. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği puan ortalamasının $4,59 \pm 2,3$ (Med: 4) olduğu tespit edilirken; hastaların 13 (% 13,8)'ünde yüksek uyum, 26 (% 27,7)'sında orta uyum, 55 (% 58,5)'inde düşük uyuma rastlanıldı. PRAS Hastalık Ağırlık Ölçeği puan ortalamasının $7,54 \pm 2,4$ (Med: 7,5) olduğu saptanırken hastaların 23 (% 24,5)'ünde hafif hastalık, 61 (% 64,9)'inde orta şiddette hastalık, 10 (% 10,6)'unda ise ağır hastalık skoru olarak hesaplandı. Orta ve yüksek uyum sağlayan hastaların tanı yaşı ve tedavi başlanma yaş ortalamalarının, düşük uyum sağlayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,024$). Orta ve yüksek uyum sağlayan hastaların, düşük uyum sağlayan hastalara göre miyalji oranının daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,046$). Orta ve yüksek uyum sağlayan hastalarda, düşük uyum sağlayan hastalara göre yurt içi kolşisinin yan etki sıklığı ve herhangi bir sebeple ilaç kesilme sıklığı oranlarının düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,045$; $p=0,007$). Orta ve yüksek uyum sağlayan hastaların, düşük uyum sağlayan hastalara göre ilaç unutma oranlarının düşük ($p<0,001$); hastaneye yatış sayısı ve poliklinik takiplerinde takipsizlik oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,028$; $p=0,026$).

Sonuç: Çalışmamızda yaş dışında uyum gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Tedavi uyumunda en önemli faktörler olarak hastalık yaşı ve tedaviye başlama yaşı olarak saptandı. Hekime ulaşılabilirlik durumu, psikolojik durum, ekonomik faktörler, ailevi sorunlar gibi nedenlerinin tedaviye uyum üzerinde etkisi olmadığını tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, tedavi uyumu, kolşisin



ABSTRACT

Factors Affecting Adherence to Treatment In Patients With Familial Mediterranean Fever

Introduction-Aim: Familial Mediterranean Fever(FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes of fever and serositis. The disease is caused by mutation of the Mediterranean Fever gene(MEFV) on the short arm of chromosome 16, which encodes the anti-inflammatory protein pyrin. Complications may occur in many tissues and organs; especially the kidneys, due to recurrent inflammatory processes in patients. Treatment compliance of patients plays an important role in reducing the number of attacks, improving quality of life and preventing disease-related complications. In this study, we aimed to contribute to the literature by investigating the treatment habits of patients and the factors affecting their compliance to treatment.

Material-Method: In our study, 94 FMF patients aged 16 years and older who were admitted to Çukurova University Faculty of Medicine, Rheumatology Clinic between January 2014 and August 2024 and who had been receiving regular colchicine treatment for at least six months were included. Some patients were contacted face-to-face during outpatient clinic application and some patients were contacted via telephone numbers obtained from the hospital data processing unit and a questionnaire study was conducted by filling out an informed consent form.

Results: The male/female ratio was 1,29/1 and the mean age was $35,6 \pm 14,9$ (Med: 30) years. 61.7% of the patients had an additional chronic disease, 56,4% used regular additional medication and 41,5% had FMF-related tissue or organ complications. The mean age at the onset of the first FMF complaint was $14,2 \pm 12,3$ (Med: 9,5) years; the mean age at diagnosis was $21,9 \pm 15,1$ (Med: 19) years; and the mean delay in diagnosis (years) was $8,83 \pm 10,4$ (Med: 5). 95,7% of the patients were on domestic colchicine, 23,7% on international colchicine, 7,4% on anakinra and 12,8% on canakinumab. The mean score of the Morisky Treatment Compliance Scale was $4,59 \pm 2,3$ (Med: 4); 13 (13,8%) patients had high compliance, 26 (27,7%) had moderate compliance and 55 (58,5%) had low compliance. The mean score of PRAS Disease Severity Scale was $7,54 \pm 2,4$ (Med: 7.5); 23 (24,5%) of the patients had mild disease, 61 (64,9%) had moderate disease and 10 (10,6%) had severe disease. The mean age at diagnosis and age at treatment initiation were higher in patients with moderate and high compliance than in patients with low compliance ($p=0,044$; $p=0,024$, respectively). Patients with moderate and high adherence had a lower rate of myalgia than patients with low adherence ($p=0,046$). Patients with moderate and high adherence had lower rates of side effects of colchicine and discontinuation of colchicine for any reason ($p=0,045$; $p=0,007$, respectively). Patients with moderate and high adherence had lower rates of forgetting medication ($p<0,001$) and higher rates of hospitalization and non-compliance in outpatient follow-up ($p=0,028$; $p=0,026$, respectively) compared to patients with low adherence.

Discussion: In our study, there was no statistically significant difference in the compliance groups except for age. The most important factors in treatment adherence were found to be the age of the disease and the age of initiation of treatment. We found that factors such as accessibility to the physician, psychological status, economic factors and family problems had no effect on treatment adherence.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, treatment adherence, colchicine



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever/FMF); tekrarlayan ateş ve seröz ataklarıyla karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır¹ ve herediter periyodik ateş sendromlarının en yaygın fenotipidir.² FMF; proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunda rol oynayan ve bazı antiinflamatuvar mediatörlerin salınımını artıran pyrin adlı proteini kodlayan, 16. kromozomun kısa kolunda bulunan Mediterranean Fever(MEFV) geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkar.³ FMF, en sık Doğu Akdeniz bölgesinde; Türk, Yahudi, Ermeni ve Arap popülasyonlarında görülür.⁴ Ataklar genellikle çocukluk döneminde başlar.⁵ FMF atakları; tekrarlayan, ortalama 12 saat-3 gün süren, kendiliğinden gerileyen; ateş, peritonit, plevrit, artrit, erizipel benzer döküntü, miyalji tablosu şeklindedir.⁶ FMF tanısı; atak semptomlarının, atak sırasındaki veya atak dışı dönemdeki laboratuvar parametrelerin, genetik analizin ve kolşisin tedavisine yanıtın ortak değerlendirilmesi ile konulur.⁷ Böbrekler başta olmak üzere diğer organları da etkileyebilen amiloidoz gelişimi FMF'in en ciddi komplikasyonlarından biridir ve kolşisin tedavisi atak sıklığını azaltıp amiloidoz gelişimini önlemektedir.⁸

Kronik hastalıklarda tedavi uyumu, hastalık prognozu ve komplikasyon gelişim riski açısından önem taşımaktadır.⁹ FMF hastalarının tedavi uyumu konusunda daha önce yapılan 2014 yılına ait bir çalışmada; “düzenli kolşisin kullanımına rağmen atak geçirmekte” olarak değerlendirilen %16 oranındaki hasta grubunun tedavi alışkanlıkları incelendiğinde %11'inin düzensiz veya yetersiz kolşisin kullandığı tespit edilmiştir, sadece %5'lik hasta grubunun düzenli veya yeterli kolşisin alımına rağmen atak geçirdiği görülmüştür.¹⁰ Bu sebeple FMF hastalarında hastalık şiddeti ve komplikasyon gelişim riski açısından hastaların tedaviye uyumunu etkileyen faktörlerin ortaya konulmasının önemli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın amacı; merkezimize başvuran 16 yaş üstü FMF hastalarının sosyoekonomik, sosyokültürel, demografik, fiziksel, psikolojik, genetik, laboratuvar verileri ile eşlik eden ek hastalıklar, ek ilaç kullanımı, atak sıklığı, atak karakteri, tanı konulma ve tedavi başlanma süreleri, ilaç ve sağlık hizmeti erişimi, tedaviye ve takiplerine uyum durumu, hastalık şiddeti bilgilerini analiz ederek hastaların tedaviye

uyumunu etkileyen faktörleri tespit etmek ve hastalık yönetimi konusunda literatüre katkı sunmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

FMF; tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren bir otoinflatamatuvar hastalıktır¹ ve herediter periyodik ateş sendromlarının en yaygın fenotipidir.² FMF; proinflatamatuvar sitokinlerin inhibisyonunda rol oynayan ve bazı antiinflatamatuvar mediatörlerin salınımını artıran pyrin adlı proteini kodlayan,16. kromozomonun kısa kolunda bulunan MEFV geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkar.³

2.2. Tarihçe

FMF olarak tanı alan ilk vaka 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tanımlanmıştır.¹¹ İlk hasta serisi ise 1945'te New York'ta kendisi de hastalığın semptomlarını taşıyan Allerji uzmanı Siegal tarafından bildirilmiş ve hastalık "Benign Paroksizmal Peritonitis" olarak adlandırılmıştır.¹² 1951 yılında Mamau ve Cattan tarafından hastalığın ailesel geçişi ve amiloidozla ilişkisi ortaya konulmuştur.¹³ Hastalık 1958 yılında Heller ve arkadaşları tarafından ilk defa "Ailevi Akdeniz Ateşi" olarak adlandırılmıştır.¹⁴

1972 yılında kolşisin, FMF tedavisinde kullanılmaya başlanmış olup kolşisin tedavisinin atak sıklığını ve hastalığın en ciddi komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini azalttığı gösterilmiştir.¹⁵ 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda bulunan (16p13.3) MEFV genindeki mutasyonun FMF'in ortaya çıkışından sorumlu olduğu ortaya konulmuştur.¹⁶

2.3. Epidemiyoloji

FMF sıklıkla Akdeniz çevresinde; Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi toplumlarında görülmektedir. Bununla birlikte artan göç oranı gibi sebeplere bağlı olarak bazı Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Avustralya, Brezilya ve Kuzey Afrika ülkelerinde de vakalar bildirilmiştir. Mutasyon çeşitliliğine bağlı olarak farklı popülasyonlarda farklı klinik tablolar görülebilmektedir.⁸

Hastalığın Türkiye'de görülme sıklığı 1/1075 olup yoğunlukla İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu, Doğu ve Batı Karadeniz bölgelerinde görülmektedir. Akraba

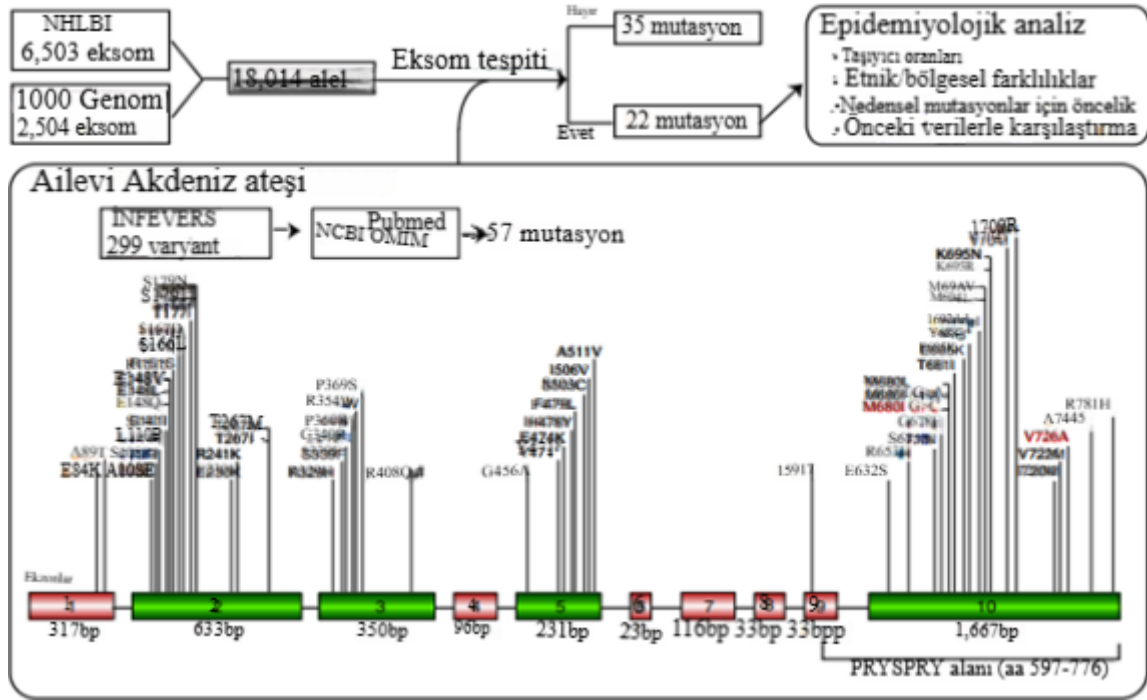
evliliği oranının fazla olduğu bölgelerde hastalık sıklığı artmakta olup FMF hastalarında akraba evliliği öyküsü oranı %30 civarındadır.¹⁷

2.4. Genetik

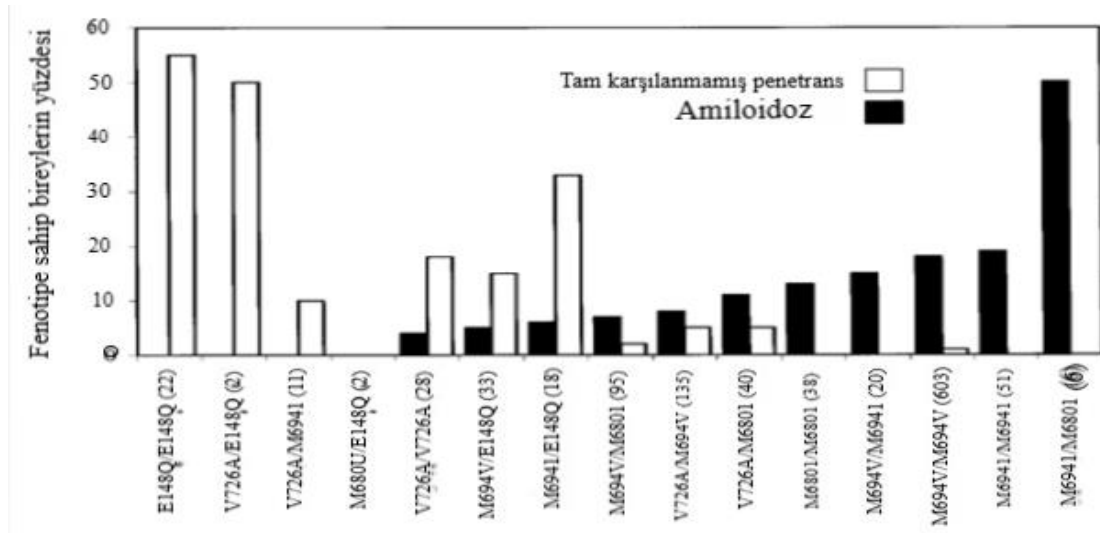
FMF büyük ölçüde otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır, 16.kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunan MEFV genindeki mutasyona bağlıdır. Bu gen; hem hücre çekirdeği hem de sitoplazmada farklı izoformlarda bulunan, 781 amino asitlik bir protein olan, inflamasyonda düzenleyici rolü olan ve Yunanca “ateş” anlamına gelen “pyrin” adlı proteini kodlamaktadır.¹⁸ Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından bu gen “marenostin” olarak da isimlendirilmiştir.¹⁹ MEFV geni 10 ekzondan oluşmaktadır ve en yaygın mutasyonlar ekzon 2 ile ekzon 10’da kodlanmaktadır. MEFV genindeki bu mutasyonlar FMF vakalarının %85’inden fazlasından sorumludur.²⁰ MEFV geninde şu ana kadar 317 varyant bildirilmiştir.²¹ MEFV geninde en sık görülen mutasyon M694V varyantı olup hastalığın daha erken başlangıcı, daha sık amiloidoz gelişimi ve daha şiddetli klinik seyri ile ilişkilidir.²² En sık görülen ikinci mutasyon; patojenitesi henüz tam olarak bilinmeyen E148Q varyantı olup sağlıklı nüfusun %1’inden fazlasında saptanması iyi huylu bir polimorfizm olduğunu düşündürmektedir.²³ FMF çoğunlukla otozomal resesif kalıtım gösterse de M694del, H478Y, T577S, T577N gibi mutasyonların otozomal dominant geçişi olabileceği gösterilmiştir.^{24,25} MEFV mutasyonları dışında hastalığın ortaya çıkmasında doğrudan etkili olmayan ancak varlığı ile hastalık tablosunu etkileyebilen modifiye edici faktörler de bulunmaktadır. Bunlardan Majör Histocompatibility Complex Class 1 Chain Related Gene A(MICA) allelinin A9 varyantı erken yaşta hastalık gelişimi ile, A4 varyantı daha hafif hastalık tablosuyla ilişkili olup A5 varyantı amiloidoza karşı koruyucu özellik göstermektedir.³ Diğer bir modifiye edici faktör olan Serum Amiloid A-1(SAA-1) alfa/alfa genotipine sahip olanlarda ise amiloidoza yatkınlığın arttığı gösterilmiştir.²⁶ Genetik faktörlerin yanında çevresel faktörler de FMF gelişiminde rol oynayabilmektedir.²⁷

Tablo 1. Irklara göre MEFV gen mutasyonu görülme sıklıkları³

Türk	M694V (%45), M680I (%13), V726A (%11), M694I (%7), E148Q (%2)
İsrail Arapları	V726A (%29), M680I (%22), M694V (%13), M694I (%6), E148Q (%3)
Lübnan Arapları	M694V (%25), E148Q (%25), M680I (%15), V726A (%10)
Mağrip Arapları	M694I (%30), M694V (%21), V726A (%5), E148Q (%3)
Kuzey Afrika Yahudileri	M694V (%71), E148Q (%5), V726A (%1), M680I (%1)
Aşkenazi Yahudileri	V726A (%38), M694V (%16), E148Q (%8)
Irak Yahudileri	M694V (%41), V726A (%21), E148Q (%12)
Ermeni	M694V (%37), M680I (%21), V726A (%19), E148Q (%3), M694I (%2)



Şekil 1. MEFV gen mutasyonlarının sınıflandırılması²⁴



Şekil 2. MEFV gen mutasyonu-fenotip ilişkisi³

2.5. Patogenez

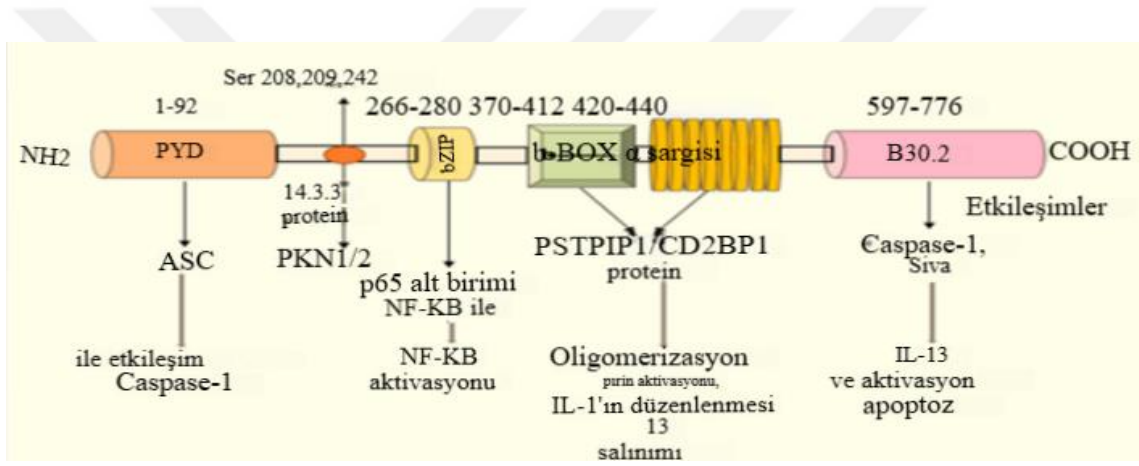
MEFV geninin eksprese ettiği, 781 aminoasitten oluşan bir protein olan pyrin; immüno-regülatör bir molekül olup esas olarak granülositler, dendritik hücreler ile serözal ve sinoviyal fibroblastlarda eksprese edilir.²⁸ Pyrin proteini; N-terminal PYD alanı, bZIP içeren transkripsiyon faktörü, merkezi B-box çinko parmağı, C-terminal B30.2 alanı ve sarmal-sarmal alanlardan oluşur. FMF'e neden olan mutasyonların çoğu B30.2 alanında bulunur.²⁹

Pyrin, apoptozda rol oynayan adaptör bir protein olan Apoptoz Associated Speck Like Protein(ASC) ile etkileşime girerek Kaspaz-1 üzerinde düzenleyici etki göstermektedir. Kaspaz-1 hem apoptozu hem de interlökin 1B(IL-1B) ve IL-18 gibi proinflatuvar sitokinlerin salınımını uyarak inflamasyon oluşumunu başlatmaktadır. MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşan anormal pyrin proteini nedeniyle ASC ile etkileşim azalmakta, apoptoz mekanizması bozulmakta, inhibitör mekanizma da bozulduğu için proinflatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır.³⁰ Ayrıca hızlı doğal bağışıklık yanıtın başlatılmasında rolü olan sitozolik örüntü tanıma reseptörlerinin (PRR) bir üyesi olan pyrin, endojen ve ekzojen patojen moleküler tanıma kalıpları olan Pathogen-Associated Molecular Patterns(PAMP)'ları ve Damage-Associated Molecular Patterns(DAMP)'ları tanımayıp bu fonksiyonunu patojenin neden olduğu hücre içi homeostaz bozukluklarına yanıt vererek yani Herbivore-Associated Molecular Patterns(HAMP)'lar üzerinden yapmaktadır.³¹ Bu süreçte pyrinin işlevi RhoA GTPaz üzerinden düzenlenmektedir. RhoA'nın serin-treonin kinazlar olan PKN-1 ve PKN-2'yi aktivasyonu ile pyrin fosforile olur, fosforile pyrin ise düzenleyici protein olan 14-3-3'e bağlanır ve NLR Family Pyrin Domain Containing 3(NLRP3) inflamazom kompleksi etkileşime girer, inflamazom oluşumu üzerinde inhibitör etki gösterir. Bazı bakteriyel toksinlerin salgılanması Ras Homolog Family Member A(RhoA) inaktivasyonu aracılığıyla pyrin defosforilasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca MEFV genindeki bazı mutasyonlar da pyrin proteininin fosforilasyona eğilimini azaltmaktadır. Bu sebepler sonucu defosforile pyrin artmakta ve inhibitör etki azaldığu için IL-1B ile inflamazom kompleksi aktive olmaktadır.³²

Nötrofillerde de eksprese olan pyrin ayrıca kompleman sisteminin inflamatuvar mediatörü olan Kompleman 5a(C5a)'yı inhibe etmektedir. FMF hastalarında yine pyrin proteininin C5a'yı yetersiz inhibisyonu nedeniyle ataklar sırasındaki inflamasyonda IL-

1B aracılığıyla artan nötrofil kemotaksisi kontrol edilememekte, sinoviyal dokularda ve seröz sıvılarda artan nötrofil aktivitesi sonucu inflamasyon meydana gelmektedir.³³

Bir başka hipotezde lipokortin eksikliğinin FMF patogenezinde rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz A2 enzimi üzerinde inhibitör etkisi olan lipokortinin eksikliği ile araşidonik asit ve türevi inflamatuvar mediatörlerin salınımı artmakta ve inflamasyon tetiklenmektedir.³⁴ Başka bir çalışmaya göre ise bakteriyel aşırı çoğalmanın bağırsak florasını bozarak hastalığın klinik şiddetini arttırabileceği, ek olarak kolşisin direncine neden olabileceği ileri sürülmüştür.³⁵ Ayrıca stresör faktörlerin ve katekolamin metabolizmasındaki olası bir bozukluğun patogeneizde rol oynayabileceğine dair hipotez de mevcuttur.³⁶



Şekil 3. Pyrin proteininin yapısı²⁹

2.6. Klinik

FMF'in klinik tablosu genellikle 12-96 saat süren, kendi kendini sınırlayan; plevral, periton, sinoviyal seröz zarların inflamasyonu ve ateş şeklinde olup hastalar ataklar arasında asemptomatiktir.³⁷ Ataklar genellikle erken çocukluk döneminde başlangıç gösterir, hastaların %80-90'ı 20 yaşından önce semptomatik hale gelir.³⁸ Kırk yaşından sonra hastalık başlangıcı nadir olup genellikle hafif hastalık tablosuyla karakterizedir.³⁹ Hastalık bulguları ne kadar ileri yaşta başlarsa genellikle atak sayısı ve şiddeti o kadar az, ihtiyaç duyulan kolşisin dozu o kadar düşük olmaktadır.⁴⁰ Bazı hastalarda atakların başlangıcından saatler öncesinde ekstremitelerde uyuşukluk, iştah kaybı, sinirlilik, bulantı, kusma, baş ağrısı, halsizlik, anksiyete gibi prodromal semptomlar görülebilir.⁴¹ Atakları tetikleyen sebepler stres, menstrüasyon,

enfeksiyonlar, soğuk maruziyeti, ilaçlar ve yağlı gıdaların tüketimi olabilmektedir.⁴² FMF üç farklı fenotipe ayrılmıştır: Fenotip 1; genellikle erken yaşta başlayan, kısa süreli ateş ve serözit atakları ile giden yaygın formdur. Fenotip 2; AA tipi amiloidozis ve renal tutulumla karakterize formdur. Fenotip 3; MEFV'nin sessiz homozigot veya birleşik heterozigot gen mutasyonlarını taşıyan ancak herhangi bir FMF veya amiloidoz semptomu olmadan seyreden formdur.⁴³ FMF'in başlıca klinik semptomları ateş (%92,25), karın ağrısı (%80,7), göğüs ağrısı (%40,1), eklem ağrısı (%66,8), cilt lezyonları (%31,1), miyalji (%36,3), oral aft (%28,6), böbrek tutulumu (%15,4), rekürren orşit (%3,5) şeklindedir.⁴⁴

2.6.1. Ateş

FMF ataklarının büyük çoğunluğunda 38-40 santigrad dereceyi bulan ateş olmakla beraber bazen subfebril veya afebril ataklar da görülebilmektedir.⁴⁵ Ateş ani başlangıçlı olup atak sırasında plato çizer ve sonrasında hızlı bir şekilde düşme eğilimine girer. Ateşe ek olarak jeneralize kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, lenfadenopati gibi konstitüsyonel semptomlar da eşlik edebilir.⁴⁶ Bazı hastalarda ateş tek semptom olabilmekte ve bu durum özellikle erken çocukluk yaşlarında çocukluk çağı ateşli hastalıkları ile karıştığından tanıda gecikmelere neden olabilmektedir.⁴⁷ Ayrıca kolşisin tedavisi almakta olan hastalarda da ateşsiz ataklar görülebilmektedir.⁴⁸

2.6.2. Karın Ağrısı

Periton inflamasyonuna bağlı olan karın ağrısı FMF ataklarının %90'dan fazlasında görülmekle beraber yaklaşık %50 hastada en sık başlangıç semptomu olarak ortaya çıkar. Ağrı genellikle bir noktada lokalize başlayıp batının tamamına yayılma gösterir. Çoğunlukla 24-48 saatte düzelme eğilimindedir.⁴⁹ Tabloya genellikle kabızlık eşlik eder ancak %10-20 kadar hastada ishal de görülebilmektedir. Batın görüntülemelerinde ileusu düşündüren hava sıvı seviyelenmeleri olabilmektedir.⁵⁰ Yakınmalar hafif ağrıdan akut batını taklit edebilecek şiddette ağrıya kadar değişkenlik gösterebilir, bazı hastalarda yanlış akut batın tanısıyla operasyon öyküsü de olabilmektedir.⁵¹ Tekrarlayan inflamasyonlar nedeniyle uzun dönemde intestinal adhezyon, obstrüksiyon ve pelvik adhezyonlar nedeniyle kadınlarda infertilite gelişebilmektedir.⁵²

2.6.3. Eklem Bulguları

FMF'in %60-70 oranla sık görülen bulgularından biri olan eklem tutulumu; %70 hastada artrit, %30 hastada artralji şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bulgular fiziksel yorgunluk veya travmayla tetiklenebileceği gibi spontan olarak da başlayabilir ve 24-48 saatte pik yapıp sonrasında gerileme eğilimindedir ancak bazen 1-2 haftaya kadar uzayabilir. Eklem tutulumu genellikle monoartrit şeklinde olup oligoartriküler veya poliartriküler tutulum da görülebilir. En sık tutulan eklemler diz, ayak bileği ve kalça olmakla beraber el bileği, dirsek, omuz, temporomandibuler ve sternoklavikuler eklem tutulumları da görülebilmektedir.^{17,53} Tutulan eklemlerde ağrı, hassasiyet, şişlik, effüzyon ve komşu kaslarda spazm bulguları ön plandadır. Direkt grafide en sık bulgu effüzyona bağlı yumuşak doku şişliği olup uzun dönemde litik değişiklikler, osteoporoz, osteoartrit ve skleroz bulguları da gelişebilmektedir. Artrit tablosu genellikle kendiliğinden hasar bırakmadan gerileme eğilimindedir.⁵⁴ FMF artritü üç farklı klinik formda görülebilmektedir: Birincisi; %75 oranında görülen, en sık ayak bileği ve dizi tutan, ani gelişip 1 veya 2 eklemden çoğunlukla effüzyon yaratan, asimmetrik, destrüktif olmayan ve genellikle sekelsiz iyileşen formdur. İkincisi; %2-5 oranında görülen, en sık diz ve sakroiliak eklemi tutan kronik destrüktif formdur. Üçüncüsü ise gezici, poliartriküler form olup özellikle çocukluk çağında Juvenil Romatoid Artrit ve Akut Romatizmal Ateş artritü ile karışabilmektedir.⁵⁰ Sinoviyal sıvı analizi şiddetli akut inflamasyon lehinedir, White Blood Cell(WBC) sayısı 200-1.000.000/milimetreküp (ortalama 140.000/milimetreküp), Polimorfonükleer lökosit(PMNL) hakimiyeti, hafif yüksek total protein ve normal glukoz seviyeleri görülür. Sıvı kültüründe üreme olması beklenmez.⁵⁵ Bazı hastalarda, özellikle de ayak bileği eklemi tutulumunda eklem çevresinde eritemli döküntü meydana gelebilir ve bu durum "kırmızı artrit" olarak bilinmektedir.⁵⁶

2.6.4. Cilt Bulguları

Cilt bulguları FMF hastalarının %25-47'sinde görülmekte olup en tipik olanı erizipel benzeri eritemdir. Genellikle alt bacak bölgesinde ayak mediali ve dorsumunda; bazen de yüz, gövde ve sırtta lokalize olup eritemli hassas plak görünümündedir. Lezyonun histopatolojik incelemesi; vaskülit olmaksızın lenfositler ve nötrofillerin

oluşturduğu perivasküler infiltrasyondan oluşan yüzeysel dermis ödemi şeklindedir.^{57,58} Lezyonlar fiziksel aktivite ile tetiklenebilmekte olup çoğunlukla 48-72 saatte gerilemektedir.⁵⁶ FMF hastalarında ayrıca pannikülit, Henoch-Schönlein purpurası, non-spesifik purpura, Raynaud fenomeni, anjionörotik ödem, subkutan nodül, eritem gibi lezyonlar da görülebilmektedir.^{57,59}



Şekil 4. Erişipel benzeri eritem görünümü⁶⁰

2.6.5. Plevrit

FMF hastalarının %30-40'ında plevrit ve buna bağlı göğüs ağrısı görülmektedir. Hastaların %5'inde ilk bulgudur. Göğüs ağrısı genellikle ani başlangıçlı, tek taraflı, inspirasyonla ve pozisyonla şiddetlenen, keskin, batıcı vasıfta olup beraberinde solunum problemleri de görülebilir. Bazı hastalarda tutulan tarafta eksüda vafında, genellikle 48 saatte sekel bırakmadan gerileme eğiliminde olan plevral effüzyon da eşlik etmektedir. Fizik muayenede oskültasyonda sürtünme sesi, solunum seslerinde azalma veya perküsyonda matite alınabilir.^{13,61,62} Radyografi genellikle normal olmakla beraber bazı hastalarda plevral efüzyona bağlı kostofrenik açıda körleşme veya atelektazi bulguları görülebilir.⁶³ Şikayetler genellikle 1-4 gün kadar sürer, analjezik ve NSAİ tedavilerden fayda görebilir.⁶⁴

2.6.6. Miyalji

FMF hastalarında %25-30 oranında görülen kas tutulumu farklı şekillerde olabilmektedir. Birincisi; egzersize bağlı (yaklaşık sekiz saat sonra) ortaya çıkan, 2-3 gün süren ve kendini sınırlayıp regrese olan şiddetli miyalji şeklindeki form, ikincisi; herhangi bir tetikleyici faktör olmadan spontan ortaya çıkıp yaklaşık sekiz saat süren

hafif veya orta şiddette miyalji ile seyreden formdur. Bir diğeri daha ciddi ama nadir (%11) görülen form olan Uzamış Febril Miyalji Sendromu (PFMS)'dur. Bu formda;beş günden 4-6 haftaya kadar sürebilen, genellikle alt ekstremiteleri ve/veya üst ekstremiteleri etkileyen şiddetli kas ağrısı mevcuttur. Kas enzimleri normal düzeyde, EMG normal olup akut faz reaktanlarından C-reaktif protein(CRP),Eritrosit sedimantasyon hızı(ESR),Fibrinojen artmış görülür. Ateş her zaman eşlik etmese de varlığı destekleyici bulgudur. Homozigot M694V mutasyonu varlığında sıklığı artmaktadır. Bazı olgularda karın ağrısı, artrit/artralji ve vaskülit benzeri deri döküntüsü de eşlik edebilmektedir. PFMS'nin tedavisinde kortikosteroid, Anti-IL1 ajanlar ve Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ) kullanılmaktadır, kolşisin tedavide etkisizdir. FMF hastalarında ayrıca kolşisine bağlı miyopati de gelişebilmektedir. Bu durum özellikle uzun süredir kolşisin tedavisi alan hastalarda, serum kas enzimlerinde yükselme ve Elektromyelografi(EMG)'de miyopatik patern varlığında akla gelmelidir.⁶⁵⁻⁶⁷

2.6.7. Skrotal Bulgular

Peritonun uzantısı olan tunika vaginalisin inflamasyonu nedeniyle FMF hastalarında %4-8 sıklıkla orşit başta olmak üzere skrotal bulgular meydana gelmektedir. Bulgular genellikle tek taraflı, 24-72 saatte sekel bırakmadan kendiliğinden gerileyen skrotal şişlik, ağrı ve kızarıklık şeklindedir.⁶⁸ Çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmekle beraber bazı vakalarda ilk bulgu olarak da ortaya çıkabilir.⁶⁹

2.6.8. Nörolojik Bulgular

FMF kliniğinde çeşitli nörolojik komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bunlardan biri tekrarlayan aseptik menenjit olup 3-5 gün süren, kendini sınırlayıp regrese olan baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları ve steril Beyin-omurilik sıvısı(BOS) mikrobiyolijisi ile karakterizedir. Baş ağrısı, ataklara eşlik edebilen diğer bir semptomdur. Ayrıca ateşli ataklara bağlı konvülziyon, serebrovasküler olaylar, santral vaskülitler, kraniyal sinir tutulumu, izole optik nörit, psödotümör serebri, sinüs ven trombozu, multipl skleroz gibi birçok nöroloji hadise FMF hastalarında görülebilmektedir. Ek olarak kolşisin tedavisine bağlı miyopati, proksimal kas

güçsüzlüğü, nöropatik ağrı ve uyuşma gibi nörolojik yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir.⁷⁰

2.6.9. Vaskülit

Normal popülasyona göre FMF hastalarında vaskülit görülme sıklığı artmıştır. En sık Henoch-Schönlein purpurası; %1-7 sıklıkla, genellikle çocuk ve genç yaş popülasyonda görülmektedir. İkinci olarak Poliarteritis Nodosa; %1 sıklıkla, genç yaşta ve özellikle perirenal hematomla prezente olabilmektedir. Ek olarak Behçet hastalığı, santral sinir sistemi(SSS) vaskülit, koroner arter vaskülit, büyük damar vaskülit, kütanöz vaskülit olmak üzere farklı vaskülit formları bildirilmiştir.⁷¹⁻⁷³

2.6.10. Amiloidozis

FMF'in en önemli ve mortaliteyi belirleyen komplikasyonu sekonder amiloidoz gelişimidir. Başta böbrekler ile gastrointestinal sistem olmak üzere adrenal bezler, karaciğer, dalak, tiroid bezi, testisler ve daha birçok doku ve organda amiloid birikimi görülebilmektedir. Özellikle renal amiloidozisin asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom veya son dönem böbrek yetmezliği çok farklı klinik prezentasyonları olabilmektedir.⁷⁴ Tablodan FMF'e bağlı tekrarlayan kronik inflamatuvar süreçlere reaktif olarak karaciğerde oluşan SAA gibi amiloid fibrillerin ekstrasellüler birikimi sorumludur.⁷⁵ FMF'in klinik tiplerinden fenotip 1'de klasik ataklar ve inflamatuvar süreçleri takiben amiloidozis gelişirken fenotip 2'de ataklardan bağımsız doğrudan amiloidozis gelişimi olmaktadır.¹⁷ Homozigot M694V mutasyonu varlığı, artrit varlığı, ailede FMF veya amiloidozis öyküsü varlığı ve etnik köken gibi faktörler amiloidozis gelişimi için risk faktörüdür. Yeteri kadar veya düzenli tedavi almamış FMF hastalarında da amiloidozis gelişim oranı artmış olup 1,5-2 gr/gün düzenli kolşisin veya diğer antiinflamatuvar tedaviler ile amiloidozis ve böbrek yetmezliği gelişimi riski kontrol altına alınabilmektedir. Tanı histopatolojik olarak biyopsi ile konulmaktadır.⁷⁶

Amiloidozis dışında FMF hastalarında IgA nefropatisi,mezengial glomerülonefrit, mezengioproliferatif glomerülonefrit,fokal segmental glomerüloskleroz, Henoch-Schönlein purpurası, Poliarteritis Nodosa, Behçet hastalığı gibi çeşitli vakalar ve buna bağlı renal tutulum patolojileri bildirilmiştir.⁷⁷

2.6.11. Perikardit

Hastalarda çoğunlukla hastalığın geç dönemlerinde olmak üzere %0,7-%1,4 sıklıkla perikardit tablosu görülebilmektedir. Ana semptom ani başlayan plöretik tipte retrosternal göğüs ağrısı olup ateş, ortopne eşlik edebilir. Fizik muayenede oskültasyonda perikardiyal frotman sesi, Elektrokardiyografi(EKG)'de ST değişiklikleri, Ekokardiyogram(EKO)'da perikard çevresinde sıvı görülmesi, göğüs radyolojisinde kap gölgesinde büyüme öne çıkan bulgulardır. Semptomlar 2-10 gün (ortalama 4 gün) sürmektedir. Asemptomatik vakalar olup insidental olarak tespit edilebileceği gibi semptomatik hastalar genellikle sekel bırakmadan iyileşme eğilimindedir. Nadiren de olsa bazı vakalarda masif perikardiyal effüzyon, tamponad, konstrüktif perikardit ve aritmi gelişimi görülebilmektedir.^{78,79} FMF hastalarında ek olarak kardiyak amiloidozis veya sistemik inflamasyon sebepli kardiyak otonom disfonksiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve tromboembolik olaylar gibi kardiyak komplikasyonlar görülebilmektedir.^{79,80}

2.6.12. Hepatosplenomegali

FMF hastalarında tekrarlayan inflamatuvar süreçlere yanıt olarak veya amiloid birikimine bağlı olarak %10-60 sıklıkla splenomegali, %5 sıklıkla ise hepatomegali görülmektedir. Ayrıca kriptojenik siroz ve non-alkolik steatohepatit (NASH) sıklığı da artmıştır. Yine inflamasyona yanıt olarak batın içi lenf nodu büyümeleri de görülebilmektedir.⁴⁹

2.6.13. İnfertilite

FMF hastalarında farklı sebeplerle fertilizasyon kusurları gelişebilmektedir. Kadınlarda pelvik bölgedeki tuboperitoneal ve diğer adhezyonlar ile amiloid birikimine bağlı ovulatuvar disfonksiyon ve salfingeal tıkanıklıklar; erkeklerde ise testiküler amiloid birikimine bağlı azospermi infertilite sebepleri olabilmektedir.^{81,82}

2.7. Laboratuvar

FMF'in tanısal olarak spesifik bir laboratuvar belirteci bulunmamakla beraber ataklar sırasında sistemik inflamasyon nedeniyle CRP, ESR, fibrinojen, ferritin, SAA gibi akut faz reaktanlarının düzeyinde yükselme beklenmektedir. SAA, diğer belirteçlerden farklı olarak ataksız dönemde de yüksek seyredebileceğinden subklinik inflamasyonun önemli bir belirteci olarak kabul edilir.⁸³ Ayrıca yine inflamatuvar yanıtla ilişkili olarak IL-1B, solubl IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interferon-gamma (IFN-gamma), vasküler endotelial growth faktör-1 (VEGF-1) gibi markerlarda da artış görülebilmektedir. Bazı hastalarda ataklar sırasında mikroskobik hematüri ve atak sonlarında gaitada gizli kan pozitifliği de görülebilmektedir.^{13,45} İdrar tetkikinde görülen açıklanamayan mikroalbuminüri veya proteinüri, amiloidozis gelişimi göstergesi olabilmektedir.⁸⁴

2.8. Tanı

FMF tanısı için spesifik bir laboratuvar belirteç olmayıp tanı aile öyküsü, atakların tipik özellikleri, atak sırasında ve ataksız dönemde akut faz reaktanlarındaki değişiklikler, kolşisin tedavisine yanıt ve periyodik ateşe yol açan diğer sebeplerin dışlanması gibi klinik özelliklere dayanmaktadır.^{45,85} MEFV gen mutasyonlarının gösterilmesi klinik şüphe olan hastalarda kesin tanı koymak adına gereklidir. Bununla birlikte heterozigot veya homozigot gen mutasyonu taşıyıp FMF'in klinik belirtilerini göstermeyen hastalar olabileceği gibi FMF kliniği olan veya kolşisine yanıt veren ancak herhangi bir mutasyonun gösterilemediği hastalar da bulunmaktadır.⁵⁰

FMF tanısında yaygın olarak Tel Hashomer kriterleri ve Livneh kriterleri kullanılmaktadır.^{7,86}

Tablo 2. Tel hashomer kriterleri⁸⁶

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1. Tekrarlayan febril ataklar ve beraberinde serözit (peritonit, sinovit veya plevrit) 2. Predispozan bir hastalığın olmadığı AA tip amiloidoz 3. Kolşisin tedavisine olumlu yanıt	1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri ertiem 3. Birinci derece akrabada FMF
KESİN TANI: 2 majör kriter veya 1 majör+2 minör kriter OLASI TANI: 1 majör kriter ve 1 minör kriter	

Tablo 3. Livneh kriterleri⁷

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER	DESTEKLEYİCİ KRİTERLER
(Tipik Ataklar) 1. Peritonit (jeneralize) 2. Plevrit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (diz, kalça, ayak bileği) 4. Ateş	1-2-3 numaralı kriterlerin bir veya daha fazlasını içeren inkomplet ataklar 1. Karın ağrısı 2. Göğüs ağrısı 3. Eklem ağrısı 4. Eforla bacak ağrısı 5. Kolşisine yanıt	1. FMF aile öyküsü 2. Uygun etnik köken 3. 20 yaş altında hastalık başlangıcı 4-5-6-7 Atak özellikleri 4. Yatak istirahati gerektiren şiddetli atak 5. Spontan remisyon 6. İki atak arası semptomsuz dönem 7. Atak sırasında geçici akut faz yanıtı 8. Epizodik proteinüri/hematüri 9. Negatif laparotomi veya apendektomi öyküsü 10. Anne-baba arasında akrabalık öyküsü
Tanı: 1 veya daha fazla majör kriter yada 2 veya daha fazla minör kriter yada 1 minör kriter+5 veya daha fazla destekleyici kriter		

2.9. Tedavi

FMF tedavisinin temel amacı atakların sayısını, şiddetini ve süresini azaltmak; subklinik ve klinik inflamasyonu baskılayarak başta amiloidoz olmak üzere uzun vadede gelişebilecek inflamatuvar hasarı engellemektir. Tedavi yönetimi uzun süreli profilaktik tedavi ve atakların baskılanmasını kapsamaktadır.⁸⁷

FMF'in temel idame tedavisi kolşisin olup hem atakların alevlenmesini engellemekte ve atak sıklığını azaltmakta hem de amiloidoz gelişimini önlemekte etkilidir.⁸⁸ Kolşisin, bitkisel kökenli bir fenantren derivesi olup serbest tübülün dimerlerine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu baskılamaktadır. Ayrıca kolşisin; sitokin salınmasını, inflamatuvar hücre göçünü, fagositozu, kemotaksisi, lizozomal enzim salınımını, nötrofil ekstravazasyonunu, nötrofil adhezyonunu, IL-1B oluşumunu ve kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe ederek birçok açıdan antiinflamatuvar özellik göstermektedir.⁸⁹

Kolşisin vücutta temel olarak P-glukoprotein ile karaciğerde hepatositlerde, böbrekte proksimal renal tübüllerde, enterik hücrelerde, monositlerde ve kan-beyin bariyeri hücrelerinde elimine olmaktadır. Absorbe edilen kolşisinin önemli kısmı doğrudan glomerüler filtrasyon yoluyla böbreklerden temizlenmekte veya hepatik p450

sitokrom CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir. CYP3A4 ile etkileşen siklosporin, klaritromisin gibi bazı antibiyotikler, azol grubu antifungaller, kalsiyum kanal blokerleri, statinler ve bazı anti-HIV ilaçlar kandaki kolşisin düzeylerini etkileyerek toksisite potansiyelini artırabilmektedir.⁹⁰

Yetişkinlerde ortalama kolşisin dozu 1 mg/gün'dür. Maksimum tolere edilebilir dozda ve düzenli kolşisin tedavisi altında en az son altı aylık dönemde ayda bir ve daha fazla veya 4-6 ayda üç ve daha fazla tipik FMF atağı geçiren yada ataklar arası dönemde subklinik inflamasyonu gösteren akut faz reaktanlarında yükseklik yada inkomplet ataklar sırasında iki ve daha fazla akut faz reaktanında yükseklik olan %5-10 oranındaki hastalar kolşisin dirençli olarak değerlendirilmektedir ve bu hastalarda ilaç dozu artırılması önerilmektedir.^{88,91-93} Ancak maksimum kolşisin dozu çocuklarda 2 mg/gün'ü, yetişkinlerde ise 3 mg/gün'ü aşmamalıdır. Doz artımı yapılan hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmeli; herhangi bir fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması yapılmalıdır. Bazı genetik faktörlere bağlı ilacın mononükleer hücrelerdeki konsantrasyonunun azalması nedeniyle etkinliğinde azalma veya yan etkiler nedeniyle intolerans durumları kolşisin tedavisinde başarısızlığın temel nedenleridir.⁹⁴ Oral kolşisin tedavisine dirençli hastalarda haftalık intravenöz kolşisin tedavisi ile biyoyararlanım artırılarak atak sayısı ve şiddeti azaltılabilmektedir ancak intravenöz tedavinin toksisite potansiyeli daha yüksektir.⁹⁵

Kolşisin tedavisinin özellikle yüksek dozlarda daha sık görülen ishal, karın ağrısı, cilt döküntüsü, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği, saç dökülmesi, miyopati, nöropati, sperm hücrelerinde fonksiyon bozukluğu gibi yan etkileri olup doz azaltımı veya ilaç kesilmesi ile bu yan etkiler geri döndürülebilmektedir.⁹¹

Kolşisin, amiloidozis gelişimini önlemede en önemli tedavi seçeneği olup hastaların %5'inde tedaviye yanıtızsızlık görülmektedir ancak bu hastaların %95'inde tedavi uyumsuzluğu söz konusudur.⁹⁶

Anakinra; kolşisin tedavisine yanıtızsız veya intolerans gelişen hastalar ile amiloidoz veya renal disfonksiyon mevcut hastalarda kullanılan insan IL-1Ra antagonisti olan non-glikozile, rekombinant, homolog bir moleküldür ve IL-1 sinyal yolağını bloke eder. Yarı ömrü 4-6 saat gibi kısa süreli olması nedeniyle günlük subkutan enjeksiyonlar şeklinde erişkinlerde 100-200 mg/gün dozunda kullanılır. Yan etkileri

arasında enjeksiyon bölgesi allerjik reaksiyonları, interstisyel pnömoni, nötropeni ve tansiyon yüksekliği bulunmaktadır.^{97,98}

Rilonacept, kolşisin tedavisine yanıtızsız veya intoleransı olan hastalarda bir diğer tedavi seçeneğidir. İnsan IgG1'in Fc parçasına bağlanan IL-1 füzyon proteini olan rilonacept, IL-1b'ye yüksek affinite ile bağlanıp endojen hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimini engeller. Bunun sonucunda IL-1 aracılı sinyal olayları azalır ve inflamasyon baskılanır. İlacın yarı ömrü 6-8 gün olup önce yükleme dozu, sonrasında da yüklemenin yarı dozu olacak şekilde haftalık subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. En sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesinde gelişen allerjik reaksiyonlardır.⁹⁸

Kanakinumab; çözünebilir IL-1b reseptörüne bağlanarak etkisini bloke eden tam insan monoklonal anti IL-1b antikoru.IL-1b reseptörüne yüksek afinitesi vardır ve sinyal yolağını etkilemeden reseptör ile etkileşime girerek aktivitesini nötralize eder. Yarı ömrü 21-28 gün olup bu sebeple 4-8 haftada bir tekrarlayan subkutan enjeksiyonlar şeklinde ve yetişkinlerde enjeksiyon başına 150 mg olarak uygulanır. Ana endikasyonları kolşisin tedavisine rağmen sık atak geçiren hastalar, amiloidoz, Henoch-Schönlein purpurası ile uzun süreli miyalji ve artrit mevcut olan hastalardır. Enfeksiyona yatkınlık, lökopeni, allerjik döküntü gibi yan etkiler görülebilmektedir.⁹⁷

Dirençli vakaların tedavisinde alternatif olarak anti-IL-6 monoklonal antikoru Tocilizumab, IFN-alfa, anti-Tümör Nekrozis Faktör-alfa(TNF-alfa) molekülleri kullanılabilir.⁹⁹⁻¹⁰¹ Ayrıca selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), ataklar için tetikleyici olabilen stresör faktörleri azaltarak ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak atak sıklığını azaltabilmektedir.¹⁰²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için 1 Eylül 2023 tarihinde 136/32 numaralı karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamıza Ocak 2014-Ağustos 2024 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine başvurusu olan, Tel-Haschomer veya Livneh kriterlerine^{7,86} göre FMF tanısı almış, en az 6 aydır düzenli kolşisin tedavisi almakta olan 16 yaş ve üzerindeki 94 hasta dahil edilmiştir. Bazı hastalarla poliklinik başvurusu sırasında yüz yüze olarak, bazı hastalarla ise hastane bilgi işlem birimi üzerinden temin edilen telefon numaraları ile iletişim kurulmuş ve aydınlatılmış onam formu (Ek 1) doldurularak anket yapılmıştır. Teknik sebeplerle veya iletişim problemleri sebebiyle yeterli klinik ve laboratuvar verisine ulaşılamayan, ankete katılmayı kabul etmeyen, tanısı doğrulanamayan, 16 yaşın altında olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Anket kapsamında hastaların demografik verileri, sosyoekonomik ve sosyokültürel verileri, eşlik eden ek hastalıklar ve ek ilaç kullanımı varlığı, aile öyküleri, FMF semptomlarının başlama yaşı ve hastalık tanısı konulma yaşı ile tanıda gecikme süresi, tedaviye başlama zamanı, hastalık ilişkili doku ve organ patolojisi varlığı, FMF gen mutasyonu varlığı ve türü; atakları tetikleyen faktörler, atak sırasındaki klinik şikayetler, atak sıklığı ve düzeni, atak süresi; yurt içinde üretilen kolşisin preparatları (Colchium Dispert, Kolsin) ile yurt dışında üretilen kolşisin preparatları (Colchicine Opocalcium, Colchicine Lirca, Colchicine Seid), anakinra, canakinumab ve diğer alternatif tedavilerin (anti IL-1, anti-TNF) varlığı, tedavi seyri, tedavi süresi, tedavilere bağlı yan etkiler; tedaviyi etkileyen psikiyatrik, psikotraumatik, obstetrik, cerrahi öykü varlığı; poliklinik takiplerine uyum ve düzeni, ilaç temini ile ilgili problemlerin varlığı, sağlık hizmetine ulaşılabilirlik ve sağlık hizmeti sunumundaki iletişim problemlerinin varlığı gibi verileri kayıt altına alındı.

Hastaların günlük iş çalışma yoğunlukları evden (home-office), masa başı, ağır fiziksel efor gerektirmeyen ayaktan-mobil ve ağır fiziksel efor gerektiren iş olarak dört grupta sınıflandırıldı. Eğitim düzeyleri ise okur-yazar değil, ilk-ortaöğretim mezunu, lise mezunu, lisans veya lisans üstü mezunu olarak değerlendirildi. Hastaların ekonomik durumu değerlendirilirken güncel asgari ücret baz alınmış olup sınıflandırma asgari ücret altında, asgari ücret kadar ve asgari ücret üstüne geliri olanlar şeklinde yapıldı.

Yaşanılan yerin idari özelliği mezra/köy/kasaba, ilçe merkezi, il merkezi olarak üç gruba ayrıldı. Beraber yaşanılan aile tipleri ise tek başına yaşayan, çekirdek aile ile yaşayan, kalabalık aile ile yaşayan (en az bir çekirdek aile dışı birey ile) ve aile dışı yabancı bireylerle yaşayan (yurt, huzurevi vs) olarak ayrıldı.

Hastaların atak sıklıkları yılda 1-2 atak, yılda 3-4 atak, yılda 6-12 atak ve yılda 12'den fazla atak olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Ataklar arası periyotlar arada geçen sürenin benzer yada düzensiz olmasına göre düzenli periyot ve düzensiz periyot olmak üzere iki gruba ayrıldı. Atak süreleri ise 1-24 saat (24 saat dahil), 24-48 saat (48 saat dahil), 48-72 (72 saat dahil) saat, 72-96 saat (96 saat dahil) ve 96 saat üstü olarak gruplandırıldı.

Tüm hastaların en son poliklinik başvurusundaki Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvar'da çalışılan kan tetkiklerinden WBC, hemoglobin, platelet sayısı, ESR, CRP, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin ile tam idrar tetkiki (TİT) verileri Balcalı Hastanesi Hastane Kayıt Sistemi (ENLİL)'inden geriye dönük taranarak kayıt edildi. Ayrıca Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi (AGENTEM) tarafından raporlanan FMF gen mutasyonu varlığı, sayısı ve türü bilgilerinden ENLİL sisteminde mevcut olanlar veya hasta dosyalarından raporuna ulaşılabilenler kayıt altına alındı.

Tedavide kullanılan ajanlardan yurt içinde üretilen kolşisin preparatları (Colchium Dispert, Kolsin), yurt dışında üretilen kolşisin preparatları (Colchicine Opocalcium, Colchicine Lirca, Colchicine Seid), anakinra, kanakinumab ve varsa diğer alternatif ajanlara ait kullanım zamanı ve süresi, doz değişimi durumu ve güncel doz, ilaca klinik yanıtızsızlık, ilaç yan etkisi, ilaç kesilmesi gibi bilgiler hasta beyanları ve ENLİL verileri derlenerek kayıt altına alındı.

Hastaların tedaviye uyumunu etkileyen psikiyatrik tanı ve sosyopsikolojik öyküleri (ekonomik sorunlar, ailesel sorunlar, mesleki sorunlar, doğal afet, kayıp vs) ile cerrahi operasyon, obstetrik durumlar (gebelik, laktasyon) gibi öyküleri de ENLİL verileri, geçmiş döneme ait ilaç raporları ve hasta beyanları baz alınarak değerlendirildi.

Tedavide kullanılan ilaçlarının teminindeki olası problemler ekonomik sorunlar, yaşanılan konuma bağlı ulaşım-erişim sorunları, yurt içi veya yurt dışından eczane veya ülkeye ilaç girişine ait temin sorunları, ilaç raporu kaynaklı sorunlar gibi dört grupta incelendi.

Hastaların FMF tanısına inanma durumları; ‘inanıyorum’, ‘inanmıyorum’, ‘eskiden inanıyordum şimdi inanmıyorum’, ‘eskiden inanmıyordum şimdi inanıyorum’ olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların hastalık hakkında yeterli bilgi aldığını düşünme durumu, hastalığın ciddi bir sağlık sorunu olduğunu düşünme durumu, tedavi konusunda hekimine güven duyma ve tedavi başarısına inanma durumları, hekime veya sağlık hizmetine ulaşılabilirlik durumu ile kendisine hekimi tarafından yeterli zaman ayrıldığını düşünme durumu tarafımızca hazırlanan çoktan seçmeli anket tarzında sorularla ‘evet’, ‘hayır’, ‘kısmen’ olarak gruplandırıldı.

Hastaların tedaviye uyumunu standardize etmek için Morisky Tedavi Uyum Ölçeği¹⁰³ (Ek-2) kullanıldı. Ölçek hastaların ilaç kullanma alışkanlıkları ile ilgili 8 sorudan oluşmakta olup ölçek skorlamasına göre 8 puan yüksek uyum, 6-7 puan orta uyum, 6’dan az puan düşük uyum olarak değerlendirildi.

Hastaların tedavi direnci değerlendirilirken maksimum tolere edilebilir dozda ve düzenli kolşisin tedavisi rağmen en az son altı aylık dönemde ayda bir ve daha fazla atak geçiren hastalar kolşisin tedavisine dirençli kabul edildi.

Hastalığın klinik şiddetini ortaya koymak için PRAS Hastalık Ağırlık Ölçeği¹⁰⁴ (Ek 3) kullanıldı. Bu ölçek hastalık semptomlarının başlama yaşı, aylık atak sayısı, artrit varlığı, erizipel benzeri eritem varlığı, amiloidoz varlığı ve günlük kolşisin dozu (mg/gün) parametrelerden oluşmakta olup 2-5 puan; hafif hastalık, 6-10 puan; orta şiddette hastalık, 10 puan üzeri; ağır hastalık olarak değerlendirilmektedir.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 27.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya FMF tanılı 94 hasta (53 (% 56,4)'ü kadın, 41 (% 43,6)'i erkek) dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $35,6 \pm 14,9$ (Med: 30) yılıdır. VKİ değeri ortalaması $24,4 \pm 4,3$ (Med: 24,1) iken, VKİ sınıflaması sırasıyla 6 (%6,4)'sında zayıf, 48 (%51,1)'inde normal, 30 (%31,9)'unda pre-obezite, 10 (%10,6)'unda ise obezite idi.

Hastalardan 34 (%36,2)'ünün tütün, 11 (%11,7)'inin ise alkol kullandığı tespit edilirken madde kullanımına rastlanılmadı.

Hastalardan 33 (%35,1)'ü bir işte çalışmazken, 46 (%48,9)'sının aktif çalıştığı, 8 (%8,5)'inin emekli, 7 (%7,4)'sinin ise öğrenci olduğu tespit edildi.

Hastaların günlük iş yoğunluğu sırasıyla 39 (%41,5)'unda evden (home-office), 14 (%14,9)'ünde masa başı, 39 (%41,5)'unda ağır fiziksel yük gerektirmeyen mobil iş, 2 (% 2,1)'sinde ise ağır fiziksel yük gerektiren iş olduğu görüldü.

Eğitim düzeyinin hastalarda sırasıyla 2 (%2,1)'sinde okur-yazar değil, 15 (%16)'inde ilk ve orta öğretim, 30 (%31,9)'unda lise, 45 (%47,9)'inde lisans, 2 (%2,1)'sinde ise lisans üstü olduğu saptandı.

Hastaların ekonomik durumunun sırasıyla 23 (%24,5)'ünde asgari ücret, 40 (%42,6)'ında asgari ücret altı, 31 (% 33)'inde asgari ücret üstü olduğu tespit edildi.

Hastaların yaşadıkları yerleşim yeri 1 (%1,1)'inde köy kasaba, 26 (%27,7)'sında ilçe, 67 (%71,3)'sinde ise il idi.

Hastaların beraber yaşadığı aile tipi sırasıyla 5 (% 5,3)'inin tek başına yaşadıkları, 81 (%86,2)'inde çekirdek aile ile, 5 (%5,3)'inde kalabalık aile ile, 3 (%3,2)'ünde aile dışı bireylerle yaşadıkları şeklinde saptandı.

Engel durumu hastaların 92 (%97,8)'sinde yok iken 1 (%1,1)'inde zihinsel engel, 1 (%1,1)'inde fiziksel engel bulunmakta idi.

Ailede FMF öyküsü hastaların 62 (% 66)'sinde gözlenirken; 20 (%21,3)'sinde ise akraba evliliğine rastlanıldı (Tablo 4).

Tablo 1. Demografik bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	53	56,4
Erkek	41	43,6
VKİ sınıflama		
Zayıf	6	6,4
Normal	48	51,1
Pre-obezite	30	31,9
Obezite	10	10,6
Sigara	34	36,2
Alkol	11	11,7
Madde	-	-
Çalışma durumu		
Çalışmıyor	33	35,1
Aktif çalışıyor	46	48,9
Emekli	8	8,5
Öğrenci	7	7,4
İş yoğunluğu		
Evden (home-office)	39	41,5
Masa başı	14	14,9
Ağır fiziksel yük gerektirmeyen mobil	39	41,5
Ağır fiziksel yük gerektiren iş	2	2,1
Eğitim düzeyi		
Okur-yazar değil	2	2,1
İlk-orta öğretim	15	16
Lise	30	31,9
Lisans	45	47,9
Lisans üstü	2	2,1
Ekonomik durum		
Asgari ücret	23	24,5
Asgari ücret altı	40	42,6
Asgari ücret üstü	31	33
Yaşadığı yerin özelliği		
Köy-kasaba	1	1,1
İlçe merkezi	26	27,7
İl merkezi	67	71,3
Aile tipi		
Tek başına yaşıyor	5	5,3
Çekirdek aile	81	86,2
Kalabalık aile	5	5,3
Aile dışı bireylerle yaşıyor	3	3,2
Engel durumu		
Yok	92	97,8
Zihinsel engel	1	1,1
Fiziksel engel	1	1,1
Ailede FMF öyküsü	62	66,0
Anne-babada akraba evliliği	20	21,3
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Yaş(yıl)	35,6±14,9	30 (17-79)
VKİ(kg/metrekare)	24,4±4,3	24,1 (17,3-36,3)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların 58 (%61,7)'inde ek bir kronik hastalık mevcuttu. En sık rastlanan ek hastalıklar 18 (%19,1)'inde romatolojik hastalıklar, 15 (%16)'inde diyabetes mellitus,

15 (%16)'inde hipertansiyon, 14 (%14,9)'ünde gastrointestinal ve hepatobilyer hastalıklar, 13 (%13,8)'ünde kardiyovasküler hastalıklar, 9 (%9,6)'unda renal ve üriner hastalıklar, 4 (%4,3)'ünde nörolojik hastalıklar, 29 (%30,9)'unda ise diğer ek hastalık bulguları tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Ek hastalık bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ek hastalık	58	61,7
Diyabetes mellitus	15	16,0
Hipertansiyon	15	16,0
Kardiyovasküler	13	13,8
Renal ve üriner	9	9,6
Nörolojik	4	4,3
Romatolojik	18	19,1
Gastrointestinal ve hepatobilyer	14	14,9
Diğer	29	30,9

Hastaların 53 (%56,4)'ünün FMF tedavisi dışında düzenli ek ilaç kullandığı tespit edildi. Kullanılan ek ilaç adedi $2,86 \pm 1,7$ (Med: 2,5) idi.

FMF ilişkili organ veya doku patolojisi hastalardan 39 (%41,5)'unda tespit edildi. Hastalardan 14 (%14,9)'ünde renal-üriner patolojiler, 29 (%30,9)'unda FMF ilişkili artrit, 10 (%10,6)'unda amiloidoz, 1 (%1,1)'inde infertilite mevcuttu.

FMF gen mutasyonuna hastaların 50 (%53,2)'sinde rastlanırken bunların 29'unda tek mutasyon; 21'inde ise 2 veya daha fazla sayıda mutasyon mevcuttu. En sık rastlanan gen mutasyonları sırasıyla 25 (%34,2)'inde M694V (18 heterozigot, 7 homozigot), 15 (%20,5)'inde E148Q (15 heterozigot, 0 homozigot), 20 (%27,3)'sinde R202Q (16 heterozigot, 4 homozigot), 5 (%6,8)'inde V726A (4 heterozigot, 1 homozigot), 4 (%5,4)'ünde M680I (3 heterozigot, 1 homozigot), 2 (%2,7)'sinde M694I (1 heterozigot, 1 homozigot), 1 (% 1,3)'inde A165I (1 heterozigot, 0 homozigot), 1 (% 1,3)'inde R653H (1 heterozigot, 0 homozigot), 1 (%1,3)'inde A165I (1 heterozigot,0 homozigot) olarak tespit edildi. Mutasyon sayısının ortalamasının ise $1,46 \pm 0,6$ olduğu tespit edildi.

Hastaların ilk FMF şikayet başlangıç yaşı $14,2 \pm 12,3$ (Med: 9,5) yıl; tanı yaşı $21,9 \pm 15,1$ (Med: 19) yıl; tanı gecikme ortalaması $8,83 \pm 10,4$ (Med: 5) yıl; tedavi başlanma yaşı ortalamasının ise $22,5 \pm 15,2$ (Med:19,5) yıl olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Ek ilaç kullanımı ve FMF ilişkili organ-doku patolojisi bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
FMF ilişkili organ hastalığı	39	41,5
Renal-üriner	14	14,9
Artrit	29	30,9
Amiloidoz	10	10,6
İnfertilite	1	1,1
Diğer	1	1,1
Ek ilaç kullanımı	53	56,4
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Kullanılan ilaç adedi	2,86±1,7	2,5 (1-8)

Tablo 7. FMF gen mutasyonu bulguları

	Sayı (n)		Yüzde (%)
Gen mutasyonu			
Var	50		53,2
Bir mutasyon	29		30,8
İki mutasyon	19		20,2
Üç veya daha fazla mutasyon	2		2,1
Bilinmiyor/ yok	44		46,8
Mutasyon tipi	Heterozigot (sayı/yüzde)	Homozigot (sayı/yüzde)	Toplam (sayı/yüzde)
A165I	1/1,3	0/0	1/1,3
E148Q	15/20,5	0/0	15/20,5
M680I	3/4,1	1/1,3	4/5,4
M694I	1/1,3	1/1,3	2/2,7
M694V	18/24,6	7/9,5	25/34,2
R202Q	16/21,9	4/5,4	20/27,3
R653H	1/1,3	0/0	1/1,3
V726A	4/5,4	1/1,3	5/6,8
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)	
Mutasyon sayısı	1,46±0,6	1 (1-3)	

Tablo 8. Tanı konma ve tedavi başlama süresi bulguları

	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
FMF şikayet başlama yaşı(yıl)	14,2±12,3	9,5 (1-50)
Tanı yaşı(yıl)	21,9±15,1	19 (1-65)
Tanı gecikme (yıl)	8,83±10,4	5 (0-50)
Tedavi başlama yaşı(yıl)	22,5±15,2	19,5 (0-65)

FMF atağını tetikleyen faktörler hastaların 73 (%77,7)'ünde stres, 68 (% 72,3)'inde yorgunluk, 42 (% 44,7)'sinde enfeksiyon, 44 (% 46,8)'ünde iklim koşulları, 19 (% 20,2)'unda menstrüasyon, 43 (% 45,7)'ünde ise tedaviye uyumsuzluk olarak tespit edildi (Tablo 9).

FMF atak sıklığı sırasıyla hastaların 29 (%30,9)'unda yılda 1-2,20 (%21,3)'sinde yılda 3-4, 27 (%28,7)'sinde yılda 6-12, 18 (%19,1)'inde yılda 12'den fazla atak olarak saptandı.

Atak periyotları hastaların 57 (%60,6)'sinde düzensiz, 37 (%39,4)'sinde düzenli idi.

Atak süresi sırasıyla hastaların 20 (%21,3)'sinde 24 saat, 34 (%36,2)'ünde 48 saat, 29 (%30,9)'unda 72 saat, 8 (%8,5)'inde 96 saat, 3 (%3,2)'ünde ise 96 saatten daha fazla olduğu saptandı (Tablo 10).

Ataklar sırasında hastaların 60 (%63,8)'inde ateş, 82 (%87,2)'sinde karın ağrısı, 10 (%10,6)'unda nörolojik bulgular, 4 (%4,3)'ünde skrotal bulgular, 79 (%84)'unda halsizlik, 32 (%34)'sinde miyalji, 28 (%29,8)'inde artrit, 63 (%67)'ünde artralji, 20 (%21,3)'sinde cilt bulguları, 2 (%2,1)'sinde tromboflebit, 11 (%11,7)'inde ishal, 43 (%45,7)'ünde bulantı veya kusma, 4 (%4,3)'ünde ise diğer bulguların mevcut olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 9. Atakları tetikleyen faktörler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Stres	73	77,7
Yorgunluk	68	72,3
Enfeksiyon	42	44,7
İklim	44	46,8
Menstrüasyon	19	20,2
Tedavi uyumsuzluk	43	45,7

Tablo 10. Atak özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
FMF atak sıklığı		
Yılda 1-2	29	30,9
Yılda 3-4	20	21,3
Yılda 6-12	27	28,7
Yılda 12'den fazla	18	19,1
Atak periyotları		
Düzensiz	57	60,6
Düzenli	37	39,4
Atak süresi		
24 saat	20	21,3
48 saat	34	36,2
72 saat	29	30,9
96 saat	8	8,5
96 saatten daha fazla	3	3,2

Tablo 11. Ataklarda görülen bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	60	63,8
Karın ağrısı	82	87,2
Nörolojik bulgular	10	10,6
Skrotal bulgular	4	4,3
Halsizlik	79	84
Miyalji	32	34
Artrit	28	29,8
Artralji	63	67
Cilt bulguları	20	21,3
Tromboflebit	2	2,1
İshal	11	11,7
Bulantı ve kusma	43	45,7
Diğer	4	4,3

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 12’de özetlendi. TİT bulguları sırasıyla 81 (%86,2)’inde normal, 11 (%11,7)’inde piyüri, 2 (%2,1)’sinde proteinüri bulguları tespit edildi.

Tablo 12. Laboratuvar bulguları

	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Sedimentasyon (mm/saat)	15,3±14,0	10 (2-76)
CRP (mg/l)	12,5±30,7	3,85 (1-230)
BUN (mg/dl)	13,2±12,7	11 (4-118)
Kreatinin (mg/dl)	0,76±0,7	0,66 (0,3-5,9)
WBC (1/mcl)	7810,6±2505,0	7250 (3900-16800)
Hemoglobin (g/dl)	13,6±1,5	13,4 (7,7-16,8)
Platelet sayısı (1/mcl)	266861,7±94905,6	243000 (132000-592000)
AST (u/l)	22,4±9,4	19 (10-69)
ALT (u/l)	24,0±18,5	17,5 (7-138)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
TİT		
Normal	81	86,2
Piyüri (10 wbc/mcl)	11	11,7
Proteinüri (150 mg/gün’den fazla)	2	2,1

Tablo 13’de hastaların yurt içi kolşisin kullanımına ait bulgular incelendi. Hastaların 90 (%95,7)’inde yurt içi kolşisin kullanımı mevcut olup kullanım süresi ortalama 12,3±8,3 (Med: 11) yıl idi. Doz değişimine hastaların 38 (%42,2)’inde rastlanmamış olup 36 (%40)’sında başlangıç tedavi dozuna göre doz artışı; 16 (%17,8)’sında ise doz azaltımının yapıldığı gözlenirken; güncel kullanılan doz miktarı ortalamasının 1,22±0,3 (Med: 1) (mg/gün) olduğu saptandı.

Hastaların 20 (% 21,3)'sinde ilaca direnç, 43 (%47,8)'ünde ilaç yan etkisi geliştiği görülürken 13 (% 14,4)'ünde tedaviye yanıtızsızlık veya yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi yapıldığı bulgularına rastlanıldı.

Yurt içi kolşisin kullanımına bağlı olarak hastaların 26 (% 28,9)'sında gastrointestinal sistem yan etkileri (ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı vs), 7 (%7,8)'sinde miyalji ve halsizlik, 1 (%1,1)'inde nörolojik yan etkiler, 1 (%1,1)'inde eklem ağrısı, 9 (%10)'unda cilt yan etkileri, 2 (%2,2)'sinde allerjik reaksiyon, 1 (%1,1)'inde sık enfeksiyon geçirme, 3 (%3,3)'ünde lökopeni, 10 (%11,2)'unda karaciğer enzimlerinde yükselme, 4 (% 4,5)'ünde ise kas enzimlerinde yükselme, 1 (%1,1)'inde diğer yan etki bulguları tespit edildi.

Tablo 13. Yurt içi kolşisin kullanım bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yurt içi kolşisin kullanan hasta	90	95,7
Doz değişimi		
Yok	38	42,2
Doz artması	36	40,0
Doz azalması	16	17,8
İlaça direnç	20	21,3
İlaç kesilmesi	13	14,4
Yan etki (hasta sayısı)	43	47,8
Gastrointestinal sistem bulguları	26	28,9
Miyalji-halsizlik	7	7,8
Nörolojik bulgular	1	1,1
Eklem ağrısı	1	1,1
Cilt bulguları	6	6,6
Allerjik reaksiyon	5	5,5
Sık enfeksiyon	1	1,1
Diğer	1	1,1
Lökopeni	3	3,3
Karaciğer enzimlerinde yükselme	10	11,2
Kas enzim yüksekliği	4	4,5
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Kullanım süresi (yıl)	12,3±8,3	11 (1-44)
Güncel doz (mg/gün)	1,22±0,3	1 (1-3)

Tablo 14'de yurt dışı kolşisin kullanım bulguları özetlendi. Hastaların 22 (%23,4)'sinde yurt dışı kolşisin kullanımı tespit edilirken; ortalama kullanım süresinin 5,0±4,8 (Med: 2) yıl olduğu görüldü. Hastaların 14 (%63,6)'ünde doz değişimi olmadığı; 5 (%22,7)'inde başlangıç dozuna göre doz artışı, 3 (%13,6)'ünde ise doz azaltımı yapıldığı saptanırken; güncel doz miktarı ortalaması 1,81±0,8 (Med: 2) (mg/gün) idi.

Yurt dışı kolşisin kullanımı olan hastaların 5 (%22,7)'inde ilaca direnç, 3 (%13,6)'ünde yan etki görülürken 6 (%27,3)'sında tedavi yanıtıslığı veya yan etki nedeniyle ilaç kesildiği tespit edildi. Yan etki olarak hastaların 1 (%4,5)'inde gastrointestinal sistem bulguları (ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı vs), 1 (%4,5)'inde miyalji ve halsizlik, 1 (%4,5)'inde eklem ağrısı, 1 (%4,8)'inde cilt bulguları, 1 (%4,5)'inde allerjik reaksiyon, 1 (%4,5)'inde ise karaciğer enzimlerinde yükselme bulgularına rastlanıldı (Tablo 14).

Tablo 14. Yurt dışı kolşisin kullanım bulguları (n=22)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yurt dışı kolşisin kullanan hasta	22	23,4
Doz değişimi		
Yok	14	63,6
Doz artması	5	22,7
Doz azaltılması	3	13,6
İlaça direnç	5	22,7
İlaç kesilmesi	6	27,3
Yan etki (hasta sayısı)	3	27,2
Gastrointestinal sistem bulguları	1	4,5
Miyalji-halsizlik	1	4,5
Eklem ağrısı	1	4,5
Allerjik reaksiyon	1	4,5
Cilt bulguları	1	4,5
Karaciğer enzimlerinde yükselme	1	4,5
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Kullanım süresi(yıl)	5,0±4,8	2 (1-15)
Güncel doz (mg/gün)	1,81±0,8	2 (1-3)

Hastaların 7 (%7,4)'sinde anakinra kullanımına rastlanıldı. Anakinra kullanımı olan hastaların 3 (% 42,9)'ünde ilaca direnç, 6 (%85,7)'sında ilaç yan etkisi görülürken 7 hastaların tamamında tedaviye yanıtıslık veya yan etki nedeniyle ilacın stoplandığı görüldü. Hastaların 5 (%71,4)'inde cilt bulguları, 5 (%71,4)'inde allerjik reaksiyon, 2 (%28,6)'sinde ise sık enfeksiyon geçirme bulguları tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Anakinra kullanım bulguları (n=7)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Anakinra kullanan hasta	7	7,4
İlaça direnç	3	42,9
İlaç kesilmesi	7	100
Yan etki (hasta sayısı)	6	85,7
Cilt bulguları	5	71,4
Allerjik reaksiyon	5	71,4
Sık enfeksiyon geçirme	2	28,6
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Kullanım süresi(yıl)	1,29±0,8	1 (1-3)

Hastaların 12 (%12,8)'sinin kanakinumab kullandığı tespit edilirken, kanakinumab kullanım süresinin $3,42 \pm 1,6$ (Med: 3,5) yıl olduğu saptandı. Kanakinumab kullanan hastaların 1 (% 8,3)'inde doz değişimi yapıldığı, 10 (%83,3)'unda başlangıç dozuyla devam edildiği görüldü. Hastaların 4 (%33,3)'ünde yan etki görülürken 4 (% 33,3)'ünde bu yan etkiler nedeniyle ilaç kesildiği tespit edildi. Kanakinumab tedavisine klinik yanıt vermeyen hasta tespit edilmedi. Hastaların 1 (% 8,3)'inde gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi), 1 (% 8,3)'inde allerjik reaksiyon, 2 (% 16,7)'sinde sık enfeksiyon geçirme, 1 (% 8,3)'inde lökopeni, 2 (% 16,7)'sinde ise diğer yan etki bulgularına rastlanıldı (Tablo 16).

Tablo 16. Kanakinumab kullanım bulguları (n=12)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kanakinumab	12	12,8
Doz değişimi	1	8,3
Güncel doz	10	83,3
İlaç kesilmesi	4	33,3
Yan etki (hasta sayısı)	4	33,3
Gastrointestinal sistem bulguları	1	8,3
Allerjik reaksiyon	2	16,7
Sık enfeksiyon geçirme	2	16,7
Lökopeni	2	16,7
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Kanakinumab kullanım süresi(yıl)	$3,42 \pm 1,6$	3,5 (1-6)

Hastalarda tedaviye uyumu ölçmek için kullandığımız Morisky Tedavi Uyum Ölçeği puan ortalamasının $4,59 \pm 2,3$ (Med:4) olduğu tespit edilirken; ölçek skorlamasına göre hastaların 13 (% 13,8)'ünde yüksek uyuma, 26 (%27,7)'sında orta uyuma, 55 (%58,5)'inde düşük uyuma rastlanıldı (Tablo 17).

Hastaların 17 (%18,1)'sinde en az bir psikiyatrik tanı mevcutken bunlardan 6 (%6,4)'sında majör depresyon, 11 (%11,7)'inde anksiyete bozukluğu, 1 (%1,1)'inde obsesif-kompulsif bozukluk, 3 (%3,2)'ünde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tespit edildi. Hastaların 8 (%8,5)'inde ailevi, 7 (%7,4)'sinde mesleki, 15 (%16,1)'inde ekonomik sorunlar, 2 (%2,1)'sinde ise kendine zarar verme düşüncesine rastlanıldı.

Tedaviye uyumu olumsuz etkileyen psikotraumatik bir olay öyküsü (doğal afet, kayıp, kaza vs) hastaların 17 (%18,1)'sinde gözlemlendi (Tablo 18).

Hastalığın klinik şiddetini ortaya koymak için kullandığımız PRAS Hastalık Ağırlık Ölçeği puan ortalamasının $7,54 \pm 2,4$ (Med:7,5) olduğu saptanırken; ölçek

skorlamasına göre hastaların 23 (%24,5)'ünde hafif hastalık, 61 (%64,9)'inde orta şiddette hastalık, 10 (%10,6)'unda ise ağır hastalık tablosu görüldü (Tablo 19).

Tablo 17. Morisky tedavi uyum ölçeği bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Morisky Tedavi Uyum Ölçeği Sınıflama		
Yüksek uyum	13	13,8
Orta uyum	26	27,7
Düşük uyum	55	58,5
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Morisky Tedavi Uyum Ölçeği puanı	4,59±2,3	4 (0-8)

Tablo 18. Psikiyatrik öykü bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Psikiyatrik tanı	20	21,2
Majör depresyon	6	6,4
Anksiyete bozukluğu	11	11,7
Obsesif-kompulsif bozukluk	1	1,1
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	3	3,2
Ailevi sorunlar	8	8,5
Mesleki sorunlar	7	7,4
Ekonomik sorunlar	15	16,1
Kendine zarar verme düşüncesi	2	2,1
Psikotraumatik olay		
Yok	77	81,9
Var	17	18,1
Doğal afet	14	14,9
Kaza	2	2,1
Kayıp-yas	1	1,1

Tablo 19. PRAS hastalık ağırlık ölçeği bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
PRAS Ağırlık Ölçeği Sınıflama		
Hafif hastalık	23	24,5
Orta şiddette hastalık	61	64,9
Ağır hastalık	10	10,6
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
PRAS ölçek puanı	7,54±2,4	7,5 (3-14)

Hastaların 7 (%7,4)'sinde gebelik, doğum, laktasyon gibi obstetrik sebeplerle, 11 (%11,7)'inde cerrahi bir operasyon sebebiyle, 11 (%11,7)'inde ise çeşitli sağlık problemleriyle hastane yatış sürecine bağlı olarak tedaviye uyumun aksadığı tespit edildi (Tablo 20).

Hastaların tanı sonrası poliklinik takip süresinin ortalaması $12,8 \pm 7,9$ (Med: 12) yıl iken; takip uyumu hastaların 7 (%7,4)'sinde takipsiz, 44 (%46,8)'ünde düzensiz takipli, 43 (% 45,7)'ünde ise düzenli takipli şeklinde idi.

Hastaların 61 (%64,9)'i kolşisin kullanımını sıklıkla unuttuğunu, 28 (%29,8)'i ise sıklıkla ihmal ettiğini ifade etmekte idi.

Hastaların 31 (%33)'inde kendi kendine tedavi düzenleme eğilimine rastlanıldı. Bu hastalar hekim önerisinden bağımsız şekilde farklı zamanlarda ilaç dozlarını ve kullanımını kendi düşüncelerine göre değiştirebildiklerini ifade etmekte idi (Tablo 21).

Tablo 20. Tedaviye uyumu etkileyen diğer tıbbi tedavi faktörleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Obstetrik sebepler	7	7,4
Cerrahi operasyon	11	11,7
Hastaneye yatış	11	11,7

Tablo 21. Hasta takip alışkanlığı bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç unutma	61	64,9
İlaç ihmal	28	29,8
Takip uyumu		
Takipsiz	7	7,4
Düzensiz gelir	44	46,8
Düzenli gelir	43	45,7
	Ort±Ss	Med(Min-Maks)
Takip süresi(yıl)	12,8±7,9	12 (1-44)

Hastaların 13 (%13,8)'ünde FMF tedavisi için kullandığı ilacı temin edebilme sorunu mevcuttu. Bu hastaların 7 (%7,4)'sinde ekonomik sebeplerle, 4 (%4,3)'ünde yaşanan konuma bağlı ulaşım-erişim sorunları nedeniyle, 3 (% 3,2)'ünde yaşanan yerdeki eczane ilaç temini veya yurt dışı ilaç temin kısıtlılıkları nedeniyle, 4 (%4,3)'ünde ise kullanılan ilacın raporlanmasına ait sorunlar sebebiyle düzenli ve yeterli ilaç tedavisi sağlayamadıkları tespit edildi (Tablo 22).

Tablo 22. İlaç temini ile ilgili bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç temin sorunu	13	13,8
Ekonomik sebepler	7	7,4
Ulaşım-erişim sorunları	4	4,3
Eczane ilaç temini sorunları	3	3,2
İlaç raporu sorunları	4	4,3

Hastaların 5 (%5,3)'inin FMF tanısına başından beri inanmadıkları tespit edilirken; 77 (%81,9)'sinin tanının doğruluğuna ve hastalığın varlığına inandıkları, 12 (%12,8)'sinin ise daha önceden inandıkları şimdi ise inanmadıkları saptandı.

Hastaların 9 (%9,6)'unun hastalık ve tedavi süreci ile ilgili hekiminden yeterli bilgi alamadığını düşündüğü; 56 (%59,6)'sının yeterli bilgi aldığını, 29 (%30,9)'unun ise kısmen yeterli bilgi aldığını düşünmekte olduğu tespit edildi.

Hastaların 11 (%11,7)'inin FMF'in ciddi bir sağlık problemi olduğunu düşünmediğini ifade ettiği; 52 (%55,3)'sinin hastalığı kesinlikle ciddi bir sağlık problemi olarak gördükleri, 31 (% 33)'inin ise hastalığı kısmen ciddi bir sağlık problemi olarak gördükleri saptandı.

Hekime ve sağlık hizmetine ulaşabilirliğini hastaların 13 (%13,8)'ü 'bazen ulaşabiliyorum', 36 (%38,3)'sı 'sıklıkla ulaşabiliyorum', 45 (%47,9)'i ise 'her zaman ulaşabiliyorum' şeklinde ifade etmekte idi.

Hastaların 77 (%81,9)'sinin tedavi ve takip süreci için hekimine kesinlikle güvendiği, 17 (%18,1)'sinin ise kısmen güvendiği saptandı.

Hastaların 2 (%2,1)'si poliklinik takiplerinde kendilerine yeterli zaman ayrıldığını düşünmediğini ifade ederken; 71 (%75,5)'i kesinlikle yeterli zaman ayrıldığını, 21 (%22,3)'inin ise kısmen yeterli zaman ayrıldığını düşünmekte idi.

Hastaların 8 (%8,5)'inin FMF tedavi sürecinin başarılı olacağına inanmadıkları; 52 (%55,3)'sinin kesinlikle tedavi başarısına inandıkları, 34 (%36,2)'ünün ise tedavinin kısmen başarılı olacağına inandıkları saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Hastalık bilinci ve sağlık hizmetine erişim bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Taniya inanma durumu		
İnanmıyorum	5	5,3
İnanıyorum	77	81,9
Eskiden inanıyordum şimdi inanmıyorum	12	12,8
Hastalıkla ilgili yeterli bilgi aldığına inanma		
Hayır	9	9,6
Evet	56	59,6
Kısmen	29	30,9
Hastalığın ciddi bir sağlık problemi olduğunu düşünme durumu		
Hayır	11	11,7
Evet	52	55,3
Kısmen	31	33
Hekime veya sağlık hizmetine ulaşılabilirlik		
Bazen ulaşabiliyorum	13	13,8
Sıklıkla ulaşabiliyorum	36	38,3
Her zaman ulaşabiliyorum	45	47,9

Tablo 23'ün devamı

Hekime tedavi konusunda güven durumu		
Hayır	-	-
Evet	77	81,9
Kısmen	17	18,1
Hekimi tarafından yeterli zaman ayrıldığını düşünme durumu		
Hayır	2	2,1
Evet	71	75,5
Kısmen	21	22,3
Tedavinin başarılı olacağına inanma		
Hayır	8	8,5
Evet	52	55,3
Kısmen	34	36,2
Hekim değişikliği		
Evet	41	43,6
Hayır	53	56,4

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği'ne göre orta ve yüksek uyum grubunda olan hastaların yaş ortalamaları, düşük uyum grubunda olan hastalara göre daha yüksek idi ($p=0,004$) (Şekil 5). Tablo 24'de yer alan diğer demografik bulgular ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

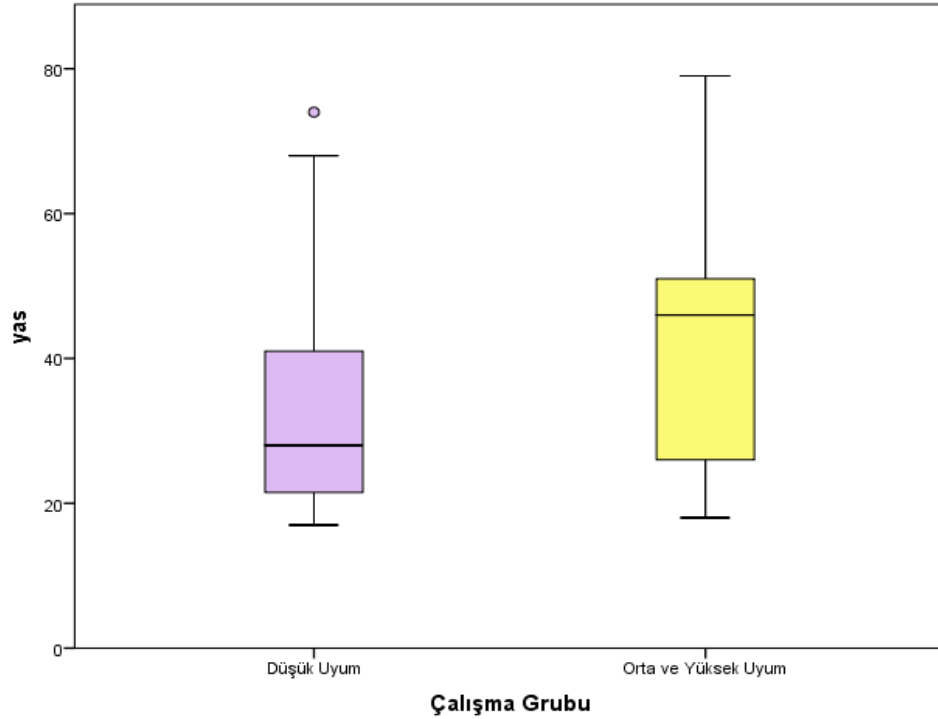
Tablo 24. Demografik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55) n(%)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39) n(%)	p†
Cinsiyet			
Kadın	31 (56,4)	22 (56,4)	0,996
Erkek	24 (43,6)	17 (43,6)	
Vücut Kitle İndeksi sınıflama			
Zayıf	4 (7,3)	2 (5,1)	0,587
Normal	30 (54,5)	18 (46,2)	
Pre-obezite	17 (30,9)	13 (33,3)	
Obezite	4 (7,3)	6 (15,4)	
Sigara kullanımı	21 (38,2)	13 (33,3)	0,630
Alkol kullanımı	7 (12,7)	4 (10,3)	0,713
Çalışma durumu			
Çalışmıyor	20 (36,4)	13 (33,3)	0,836
Aktif çalışıyor	26 (47,3)	20 (51,3)	
Emekli	4 (7,3)	4 (10,3)	
Öğrenci	5 (9,1)	2 (5,1)	
Günlük iş-çalışma yoğunluğu			
Evden (home-office)	23 (41,8)	16 (41)	0,248
Masa başı	5 (9,1)	9 (23,1)	
Ağır fiziksel yük gerektirmeyen-mobil	26 (47,3)	13 (33,3)	
Ağır fiziksel yük gerektiren iş	1 (1,8)	1 (2,6)	
Eğitim düzeyi			
Okur-yazar değil	1 (1,8)	1 (2,6)	0,290
İlk-orta öğretim	5 (9,1)	10 (25,6)	
Lise	19 (34,5)	11 (28,2)	
Lisans	29 (52,7)	16 (41)	
Lisans üstü	1 (1,8)	1 (2,6)	

Tablo 25'in devamı

Ekonomik durum			
Asgari ücret	13 (23,6)	10 (25,6)	0,926
Asgari ücret altı	23 (41,8)	17 (43,6)	
Asgari ücret üstü	19 (34,5)	12 (30,8)	
Yaşadığı yerin idari özelliği			
Köy kasaba	1 (1,8)	-	0,431
İlçe	13 (23,6)	13 (33,3)	
İl	41 (74,5)	26 (66,7)	
Yaşanılan aile tipi			
Tek başına yaşıyor	3 (5,5)	2 (5,1)	0,525
Çekirdek aile	46 (83,6)	35 (89,7)	
Kalabalık aile	3 (5,5)	2 (5,1)	
Aile dışı bireylerle yaşıyor	3 (5,5)	-	
Engel durumu			
Yok	53 (96,4)	39 (100)	0,485
Zihinsel engel	1 (1,8)	-	
Fiziksel engel	1 (1,8)	-	
Ailede FMF öyküsü	35 (63,6)	27 (69,2)	0,573
Anne-babada akraba evliliği	11 (20)	9 (23,1)	0,719
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
Yaş(yıl)	32,2±13,8 28 (17-74)	40,3±15,2 46 (18-79)	0,004**
VKİ(kg/metrekaire)	23,7±4,0 23,5 (17,3-34,4)	24,5±4,6 24,8 (17,4-36,3)	0,073

* $p < 0,05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U



Şekil 5. Yaş ile çalışma grupları arasındaki farklılıklar

Orta ve yüksek uyum sağlayan hastalarda, düşük uyum sağlayan hastalara göre hipertansiyon oranının yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,031$). Tablo 25’de yer alan diğer ek hastalıklar ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 25. Ek hastalık ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55) n(%)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39) n(%)	p
Ek hastalık	32 (58,2)	26 (66,7)	0,404
Diyabetes mellitus	7 (12,7)	8 (20,5)	0,310
Hipertansiyon	5 (9,1)	10 (25,6)	0,031*
Kardiyo vasküler	5 (9,1)	8 (20,5)	0,114
Renal-üriner	3 (5,5)	6 (15,4)	0,107
Nörolojik	2 (3,6)	2 (5,1)	0,724
Romatolojik	10 (18,2)	8 (20,5)	0,777
Gastrointestinal	11 (20)	3 (7,7)	0,099
Diğer	16 (29,1)	13 (33,3)	0,661

, ** $p<0,01$, †: Ki-kare,

Orta ve yüksek uyum sağlayan hastaların tanı yaşı ve tedavi başlanma yaş ortalamalarının, düşük uyum sağlayan hastalara göre daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,024$). Tablo 26’da yer alan ek ilaç kullanımı ve FMF ilişkili organ patolojisi bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 26. Ek ilaç kullanımı ve FMF ilişkili organ ve doku patolojiler ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55) n(%)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39) n(%)	p†
Ek ilaç kullanan hasta	29 (52,7)	24 (61,5)	0,396
FMF ilişkili organ patolojisi olan hasta	24 (43,6)	15 (38,5)	0,616
Renal-üriner	6 (10,9)	8 (20,5)	0,198
Artrit	20 (36,4)	9 (23,1)	0,169
Amiloidoz	4 (7,3)	6 (15,8)	0,192
İnfertilite	1 (1,8)	-	0,397
Diğer	1 (1,8)	-	0,403

** $p<0,01$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Tablo 27. FMF gen mutasyonları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55) n(%)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39) n(%)	p†
Gen mutasyonu			
Var	29 (52,7)	21 (53,8)	0,915
Bilinmiyor/yok	26 (47,3)	18 (46,2)	
Mutasyon tipi			
A165I	-	1/1,3	
E148Q	8/10,9	7/9,5	
M680I	3/4,1	1/1,3	
M694I	1/1,3	1/1,3	
M694V	16/21,9	9/12,3	
R202Q	13/17,8	7/9,5	
R653H	1/1,3	-	
V726A	4/5,4	1/1,3	
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
Mutasyon sayısı	1,52±0,6 1 (1-3)	1,38±0,5 1 (1-2)	0,518

*p<0,05, **p<0,01, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Tablo 28. Tanı süresi ve ilaç kullanımına ait veriler

	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
Kullanılan ilaç adedi	2,67±1,3 2,5 (1-5)	30,08±2,0 2,5 (1-8)	0,706
FMF şikayet yaşı(yıl)	12,9±11,4 9 (1-50)	16,1±3,4 10 (1-50)	0,292
Tanı yaşı(yıl)	19,6±14,9 16 (2-65)	25,4±14,9 24 (1-54)	0,044**
Tanı gecikme(yıl)	7,38±8,6 4 (0-30)	10,9±12,4 6 (0-50)	0,223
Tedavi yaşı (yıl)	19,8±14,9 16 (0-65)	26,3±14,8 27 (0-54)	0,024*

*p<0,05, **p<0,01, ‡: Mann Whitney U

Orta ve yüksek uyum sağlayan hastalarda, düşük uyum sağlayan hastalara göre miyalji oranının daha düşük olduğu tespit edildi (p=0,046). Tablo 29’da yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo 29. Atak özellikleri bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55) n(%)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39) n(%)	p
Atağı tetikleyen faktör			
Stres	44 (80)	29 (74,4)	0,518
Yorgunluk	38 (69,1)	30 (76,9)	0,403
Enfeksiyon	21 (38,2)	21 (53,8)	0,132
İklim	26 (47,3)	18 (46,2)	0,915
Menstrüasyon	10 (18,2)	9 (23,1)	0,560
Tedavi uyumsuzluk	29 (52,7)	14 (35,9)	0,107

Tablo 29'un devamı

Atak sıklığı			
Yılda 1-2	16 (29,1)	13 (33,3)	0,695
Yılda 3-4	10 (18,2)	10 (25,6)	
Yılda 6-12	17 (30,9)	10 (25,6)	
Yılda 12'den fazla	12 (21,8)	6 (15,4)	
Atak periyodu			
Düzensiz	36 (65,5)	21 (53,8)	0,256
Düzenli	19 (34,5)	18 (46,2)	
Atak süresi			
24 saat	13 (23,6)	7 (17,9)	0,064
48 saat	23 (41,8)	11 (28,2)	
72 saat	13 (23,6)	16 (41)	
96 saat	6 (10,9)	2 (5,1)	
96 saatten daha fazla	-	3 (7,7)	
Atak semptomları			
Ateş	37 (67,3)	23 (59)	0,409
Karın ağrısı	51 (92,7)	31 (79,5)	0,058
Nörolojik bulgular	6 (10,9)	4 (10,3)	0,919
Skrotal bulgular	3 (5,5)	1 (2,6)	0,494
Halsizlik	44 (80)	35 (89,7)	0,204
Miyalji	23 (41,8)	9 (23,1)	0,046*
Artrit	17 (30,9)	11 (28,2)	0,778
Artralji	36 (65,5)	27 (69,2)	0,701
Göğüs ağrısı	23 (41,8)	13 (33,3)	0,404
Deri bulguları	11 (20)	9 (23,1)	0,719
Tromboflebit	1 (1,8)	1 (2,6)	0,805
İshal	5 (9,1)	6 (15,4)	0,350
Bulantı ve kusma	25 (45,5)	18 (46,2)	0,947
Diğer	3 (5,5)	1 (2,6)	0,494

* $p < 0,05$, †: Ki-kare

Hastaların laboratuvar bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p > 0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. Laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	
Sedimentasyon (mm/saat)	13,8±11,4 10 (2-46)	17,5±16,9 11 (2-76)	0,741
CRP (mg/l)	8,56±15,1 4 (1-84)	18,0±43,9 3,6 (1-230)	0,424
BUN (mg/dl)	10,9±2,7 11 (5-18)	16,6±19,1 11,5 (4-118)	0,138
Kreatinin (mg/dl)	0,63±0,2 0,6 (0,4-1,1)	0,94±1,1 0,68 (0,3-5,9)	0,080
WBC (1/mcl)	7521,8±2136,9 7200 (4400-15500)	8217,9±2928,8 7500 (3900-16800)	0,392
Hemoglobin (g/dl)	13,7±1,5 13,5 (10,5-16,8)	13,4±1,6 13,4 (7,7-15,9)	0,647

Tablo 30'un devamı

Platelet sayısı (1/mcl)	269327,3±93422,4 246000 (132000-560000)	263384,6±98080,7 243000 (142000-592000)	0,854
AST (u/l)	20,9±7,5 19 (10-40)	24,5±11,3 21 (11-69)	0,131
ALT (u/l)	20,8±12,8 16 (7-60)	28,5±23,8 18 (8-138)	0,089
	n(%)	n(%)	p†
Tam idrar tetkiki			
Normal	48 (87,3)	33 (84,6)	0,228
Piyüri (10 wbc/mcl)	7 (12,7)	4 (10,3)	
Proteinüri (150 mg/gün'den fazla)	-	2 (5,1)	

*p<0,05, **p<0,01, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Orta ve yüksek uyum sağlayan hastalarda, düşük uyum sağlayan hastalara göre yurt içi kolşisinin yan etki sıklığı ve herhangi bir sebeple ilaç kesilme sıklığı oranlarının düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı idi (sırasıyla p=0,045;p=0,007). Tablo 31'de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 31. Yurt içi kolşisin kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	n(%)	n(%)	
Yurt içi kolşisin kullanımı	54 (98,2)	36 (92,3)	0,164
Doz değişimi			
Olmamış	22 (40,7)	16 (44,4)	0,733
Doz artmış	21 (38,9)	15 (41,7)	
Doz azalmış	11 (20,4)	5 (13,9)	
İlaça direnç	15 (27,8)	5 (13,9)	0,121
İlaç kesilmesi	11 (20,4)	2 (5,6)	0,045*
Yan etki	32 (59,3)	11 (30,6)	0,007**
Gastrointestinal bulgular	19 (35,2)	7 (19,4)	0,083
Miyalji-halsizlik	6 (11,1)	1 (2,8)	0,148
Nörolojik bulgular	1 (1,9)	-	0,412
Eklem ağrısı	1 (1,9)	-	0,412
Deri bulguları	7 (13)	2 (5,6)	0,251
Allerjik reaksiyon	2 (3,7)	-	0,243
Sık enfeksiyon	1 (1,9)	-	0,412
Diğer	-	1 (2,8)	0,218
Lökopeni	3 (5,6)	-	0,150
Karaciğer enzim yüksekliği	4 (7,5)	6 (16,7)	0,181
Kas enzim yüksekliği	2 (3,7)	2 (5,7)	0,655
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
Kullanım süresi (yıl)	10,9±6,9 11 (1-32)	14,3±9,8 12 (1-44)	0,246
Güncel doz (mg/gün)	1,22±0,3 1 (1-3)	1,22±0,3 1 (1-2)	0,996

*p<0,05, **p<0,01, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Yurt dışı kolşisin kullanımı bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 32. Yurt dışı kolşisin kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar (n=22)

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	n(%)	n(%)	
Yurt dışı kolşisin kullanımı	13 (23,6)	9 (23,1)	0,950
Doz değişimi			
Olmamış	6 (46,2)	8 (88,1)	0,080
Doz artmış	5 (38,5)	-	
Doz azalmış	2 (15,4)	1 (11,1)	
İlaça direnç (n=22)	2 (15,4)	3 (33,3)	0,323
İlaç kesilmesi (n=22)	3 (23,1)	3 (33,3)	0,595
Yan etki (n=22)	2 (15,4)	1 (11,1)	0,774
Gastrointestinal bulgular (n=22)	1 (7,7)	-	0,394
Miyalji-halsizlik (n=22)	1 (7,7)	-	0,394
Eklem ağrısı (n=22)	1 (7,7)	-	0,394
Deri bulguları (n=22)	-	1 (12,5)	0,191
Allerjik reaksiyon (n=22)	-	1 (11,1)	0,219
Karaciğer enzim yüksekliği (n=22)	1 (7,7)	-	0,394
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
Kullanım süresi(yıl)	5,46±4,8 3 (1-15)	4,33±5 1 (1-14)	0,368
Güncel doz (mg/gün)	2,0±0,8 2 (1-3)	1,40±0,5 1 (1-2)	0,143

†: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Anakinra kullanımı bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 33. Anakinra kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar (n=7)

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p
	n(%)	n(%)	
Anakinra kullanımı	2 (3,6)	5 (12,8)	0,095
İlaça direnç (n=7)	2 (100)	1 (20)	0,143
İlaç kesilmesi (n=7)	2 (100)	5 (100)	-
Yan etki (n=7)	1 (50)	5 (100)	0,286
Cilt bulguları (n=7)	1 (50)	4 (80)	0,524
Allerjik reaksiyon (n=7)	1 (50)	4 (80)	0,524
Sık enfeksiyon geçirme (n=7)	1 (50)	1 (20)	0,524
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p
Kullanım süresi (n=7)	2±1,4 2 (1-3)	1,0±0,0 1 (1-1)	0,114

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Kanakimumab kullanımında orta ve yüksek uyum sağlayan hastalarda ilaç kesilme oranının, düşük uyum sağlayan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0,014$). Diğer kanakinumab bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 34).

Tablo 34. Kanakinumab kullanımı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar (n=12)

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	n(%)	n(%)	
Kanakinumab kullanımı	6 (10,9)	6 (15,4)	0,522
Doz değişimi	-	1 (16,7)	0,296
Güncel doz	4 (33,3)	6 (50)	0,199
İlaç kesilmesi	4 (66,7)	-	0,014*
Yan etki	3 (50)	1 (16,7)	0,221
Gastrointestinal bulgular	1 (16,7)	-	0,296
Allerjik reaksiyon	1 (16,7)	-	0,296
Sık enfeksiyon geçirme	1 (16,7)	1 (16,7)	1,000
Diğer	2 (33,3)	-	0,121
Lökopeni	1 (16,7)	-	0,296
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
Kullanım süresi(yıl)	4,17±1,6 4 (2-6)	2,67±1,2 2,5 (1-4)	0,117

* $p<0,05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Psikiyatrik bulgular ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 35. Psikiyatrik bulgular ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	n(%)	n(%)	
Psikiyatrik tanı	10 (18,2)	7 (17,9)	0,977
Majör depresyon	3 (5,5)	3 (7,7)	0,662
Anksiyete bozukluğu	7 (12,7)	4 (10,3)	0,713
Obsesif-kompulsif Bozukluk	1 (1,8)	-	0,397
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	2 (3,6)	1 (2,6)	0,771
Ailevi sorunlar	4 (7,3)	4 (10,3)	0,610
Mesleki sorunlar	5 (9,1)	2 (5,1)	0,471
Ekonomik sorunlar	9 (16,7)	6 (15,4)	0,868
Kendine zarar verme düşüncesi	1 (1,8)	1 (2,6)	0,805
Psikotravmatik olay			
Yok	44 (80)	33 (84,6)	0,567
Var	11 (20)	6 (15,4)	

* $p<0,05$, †: Ki-kare

Tablo 36. PRAS Hastalık Ağırlık Ölçeği ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	n(%)	n(%)	
PRAS ölçeği sınıflama			
Hafif şiddette hastalık	11 (20)	12 (30,8)	0,347
Orta şiddette hastalık	39 (70,9)	22 (56,4)	
Ağır şiddette hastalık	5 (9,1)	5 (12,8)	
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
PRAS ölçeği puanı	7,60±2,0 8 (4-12)	7,46±2,8 7 (3-14)	0,577

†: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Orta ve yüksek uyum sağlayan hastaların, düşük uyum sağlayan hastalara göre ilaç unutmama oranlarının düşük ($p<0,001$); hastaneye yatış ve takip uyumundaki takipsizlik oranlarının daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,028$; $p=0,026$). Tablo 37’de yer alan diğer ilaç ve takip bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 37. İlaç kullanımı ve takip bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	n(%)	n(%)	
İlaç unutmama	44 (80)	17 (43,6)	<0,001**
İlaç ihmal	19 (34,5)	9 (23,1)	
Tedaviyi etkileyen tıbbi süreçler			
Obstetrik sebepler	4 (7,3)	3 (7,7)	0,939
Cerrahi operasyon	4 (7,3)	7 (17,9)	0,113
Hastaneye yatış	3 (5,5)	8 (20,5)	0,028*
Takip uyumu			
Takipsiz	4 (7,3)	3 (7,7)	0,026*
Düzensiz takipli	32 (58,2)	12 (30,8)	
Düzenli takipli	19 (34,5)	24 (61,5)	
Tedavi düzenleme eğilimi	22 (40)	9 (23,1)	0,066
İlaç temin sorunu	6 (10,9)	7 (17,9)	0,330
Ekonomik sorunlar	3 (5,5)	4 (10,3)	0,382
Ulaşım-erişim sorunları	3 (5,5)	1 (2,6)	
Eczane-yurt dışı temin sorunları	2 (3,6)	1 (2,6)	
İlaç raporu sorunları	3 (5,5)	1 (2,6)	0,494

* $p<0,05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Tablo 38. Hastalık bilinci ve sağlık hizmetine erişim bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Düşük Uyum (n=55)	Orta ve Yüksek Uyum (n=39)	p†
	n(%)	n(%)	
Taniya inanma durumu			
İnanmıyorum	4 (7,3)	1 (2,6)	0,301
İnanıyorum	46 (83,6)	31 (79,5)	
Eskiden inanıyordum şimdi inanmıyorum	5 (9,1)	7 (17,9)	
Yeterli bilgi aldığını düşünme			
Hayır	5 (9,1)	4 (10,3)	0,893
Evet	32 (58,2)	24 (61,5)	
Kısmen	18 (32,7)	11 (28,2)	
Hastalık ciddiyetine inanma			
Hayır	6 (10,9)	5 (12,8)	0,707
Evet	29 (52,7)	23 (59)	
Kısmen	20 (36,4)	11 (28,2)	
Hekime-sağlık hizmetine ulaşabilme			
Bazen ulaşabiliyorum	10 (18,2)	3 (7,7)	0,349
Sıklıkla ulaşabiliyorum	20 (36,4)	16 (41)	
Her zaman ulaşabiliyorum	25 (45,4)	20 (51,3)	
Hekime tedavi konusunda güven			
Evet	44 (80)	33 (84,6)	0,567
Kısmen	11 (20)	6 (15,4)	
Hekim tarafından yeterli vakit ayrıldığını düşünme			
Hayır	2 (3,6)	-	0,166
Evet	38 (69,1)	33 (84,6)	
Kısmen	15 (27,3)	6 (15,4)	
Tedavi başarısına inanma			
Hayır	7 (12,7)	1 (2,6)	0,088
Evet	26 (47,3)	26 (66,7)	
Kısmen	22 (40)	12 (30,7)	
Hekim değişikliği	27 (49,1)	14 (35,9)	0,204
	Ort±Ss Med(Min-Maks)	Ort±Ss Med(Min-Maks)	p‡
Takip süresi(yıl)	12,0±6,5 12 (1-32)	13,9±9,6 12 (1-44)	0,911

, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

FMF; otozomal resesif geçiş gösteren, genellikle Akdeniz kökenli popülasyonlarda sık görülen bir otoinflatuar hastalıktır. Hastalık, MEFV genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar ve periyodik olarak ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrılarıyla kendini gösteren enflamasyon ataklarıyla karakterizedir.²⁹ FMF, hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde düşüren semptomlara yol açmanın yanı sıra, uzun vadede amiloidoz gibi ciddi komplikasyonların gelişimine sebep olabilmektedir. Amiloidoz, özellikle böbrekleri etkileyerek kronik böbrek hastalığına ve ilerleyen dönemlerde organ yetmezliğine yol açabilir.^{77,105}

FMF tanısında belirgin bir laboratuvar testi bulunmamakta olup tanı genellikle klinik bulgulara, aile öyküsüne, biyokimyasal parametrelere ve genetik test sonuçlarına dayanarak konmaktadır.¹⁰⁶ Tedavinin temel amacı; atak sıklığını azaltmak, semptomları hafifletmek ve amiloidoz gibi komplikasyonların gelişimini önlemektir. Bu amaç doğrultusunda en yaygın kullanılan ilaç olan kolşisin, hastaların büyük bir kısmında etkilidir ve atak sıklığını azaltarak hastalığın uzun vadeli prognozunu iyileştirmektedir. Ancak, bazı hastalarda kolşisin tedavisine rağmen hastalık kontrol altına alınamamakta veya tedaviye yanıt alınamamaktadır. Bunun yanı sıra kolşisin kullanımının bazı yan etkileri de hastaların ilaca olan uyumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir.^{107 108 109}

FMF gibi kronik hastalıklarda tedaviye uyum, hastalık yönetiminde önemli bir role sahiptir. Tedaviye uyumun düşük olması, atakların daha sık ve şiddetli yaşanmasına ve komplikasyon riskinin artmasına neden olabilir.^{110 111} Bu noktada tedaviye uyumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, daha etkili tedavi stratejileri geliştirmek açısından büyük bir önem taşır. Sosyokültürel, sosyoekonomik ve psikososyal faktörler, hastalık bilinci, tedaviye ve sağlık hizmetine erişim imkanları, ilaç yan etkileri gibi çeşitli unsurlar hastaların tedaviye uyumunu etkileyen başlıca etmenler arasında yer alır. FMF hastalarında tedaviye uyumun artırılması, hastalık yönetiminin iyileştirilmesi, atak sıklığının azaltılması ve uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşır.

Çalışmamızın amacı, FMF hastalarının tedaviye uyumunu ve bu uyumu etkileyen faktörleri ortaya koymaktır. Çalışmada elde edilecek veriler sayesinde, tedaviye uyum üzerinde etkili olan faktörler belirlenecek ve bu doğrultuda daha etkin ve düzenli tedavi

imkanı sağlanabilecektir. Bu bağlamda FMF hastalarının tedaviye uyumunu artırmaya yönelik stratejiler geliştirilerek hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve uzun vadeli komplikasyon risklerinin azaltılması hedeflenmektedir. Çalışmamız FMF tedavisinde uyum konusuna odaklanarak hasta yönetimine katkı sağlayacak bilgilere ulaşmayı amaçlamıştır.

Çalışmamızda FMF tanısı almış 94 hastanın %56,4'ü kadın,%43,6'sı ise erkektir ve bu dağılım, kadın hastaların hafif bir çoğunlukta olduğunu göstermektedir. Cinsiyet dağılımı açısından elde ettiğimiz bu bulgular, literatürdeki bazı çalışmalara benzerlik göstermektedir. Öztürk ve arkadaşları²² tarafından yapılan çalışmada erkek/kadın cinsiyet oranı 1/1,27 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, bizim çalışmamıza benzer şekilde kadın hastaların çoğunlukta olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca ülkemizde 2005 yılında 2838 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada erkek/kadın cinsiyet oranı 1,2:1 olarak bulunmuştur, bu da erkek hastaların az bir farkla çoğunlukta olduğunu göstermektedir.¹¹²

FMF'in otozomal resesif geçiş gösteren bir genetik hastalık olması nedeniyle her iki cinsiyeti de eşit oranlarda etkilediği düşünülmektedir. Ancak cinsiyet dağılımı, farklı çalışmalarda belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılığın genetik varyasyonlardan, çalışma popülasyonunun demografik özelliklerinden ya da coğrafi farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sohar ve arkadaşlarının³⁸ İsrail'de 470 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada erkek/kadın oranı 3/2 olarak saptanmış olup erkek hastaların çoğunlukta olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Barakat ve arkadaşlarının¹¹³ Arap kökenli FMF hastaları üzerinde yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 1,7/1 olarak tespit edilmiştir. Bu farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmalarda elde edilen cinsiyet dağılımı oranlarının, FMF'in genetik ve çevresel faktörlerden nasıl etkilendiğini anlamada daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir. Otozomal resesif geçişli olmasına rağmen bazı toplumlarda kadın veya erkek hastaların daha fazla sayıda olması, hastalığın fenotipik yansımalarının ve genetik dağılımlarının cinsiyete özgü farklılıklar gösterebileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda hastaların %24,5'inin asgari ücret,%42,6'sının asgari ücret altı ve %33'ünün asgari ücret üstü gelire sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu dağılım, hastaların büyük bir kısmının düşük veya orta gelir grubunda olduğunu göstermektedir. Düşük gelir düzeyine sahip hastaların tedaviye erişimlerinde zorluklar yaşayabileceği, ilaç

maliyetleri ve sağlık hizmetlerine ulasım gibi faktörlerin tedaviye uyumu olumsuz etkileyebileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Bu alışmaları incelerken dikkat edilmesi gerekli olan konunun ülkelerin sağlık politikası olduğunu düşünmekteyiz. Ülkemizde FMF tedavisinin ücretsiz olması ilaç maliyetleri nedeniyle uyum düşüklüğünü bildiren çalışmalardan farklı değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Başka bir çalışmada 2000 FMF hastası üzerinde hastaların komorbiditeleri incelenmiştir. Sonuçlara göre hastaların %32,8'inde en az bir ek hastalık tespit edilmiştir. En sık görülen komorbiditeler arasında ankilozan spondilit (%7,8), Henoch-Schönlein purpurası (%3,8), juvenil idiyopatik artrit (%1,6) ve Behçet hastalığı (%0,2) yer almaktadır. Bu bulgular FMF hastalarında romatolojik ve vasküler komorbiditelerin yaygın olduğunu göstermektedir.¹¹⁷ çalışmamızda da en çok görülen ek hastalık romatolojik hastalıklar olup bunlardan 6 hastada ankilozan spondilit (%6,3), 1 hastada Behçet hastalığı (%0,1), 2 hastada juvenil idiyopatik artrit (%2,1) mevcuttu. Bu bağlamda çalışmamız bu çalışma ile paralellik göstermekteydi.

Çalışmamızda FMF hastalarının %53,2'sinde MEFV gen mutasyonuna rastlanmış olup bu hastalar arasında en sık gözlemlenen mutasyonlar sırasıyla M694V (%34,2), E148Q (%20,5), R202Q (%27,3), M680I (%5,4) ve V726A (%6,8) mutasyonlarıdır. Bu bulgular literatürdeki bazı çalışmalarla uyum göstermektedir. MEFV geninin FMF'e yol açabilecek yaklaşık 300 farklı mutasyonu tanımlanmıştir ve bu mutasyonlar çoğunlukla ekzon 2, 3, 5 ve 10'da ortaya çıkmaktadır.^{3,118} Literatürde en sık gözlemlenen mutasyonların M694V, M680I, E148Q, M694I ve V726A olduğu ve bu mutasyonların FMF vakalarının yaklaşık %70-80'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{3,118,119} Türkiye genelinde yapılan ve 1090 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada en sık görülen mutasyonun M694V (%51,4) olduğu; bunu M680I (%14,4) ve V726A (%8,6) mutasyonlarının izlediği belirtilmiştir.¹¹² Suriye'de Jarjour ve arkadaşlarının¹²⁰ yaptığı bir başka çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir. 153 FMF hastası üzerinde yapılan bu çalışmada en yaygın mutasyon M694V (%36,5) olarak belirlenmiş; V726A (%15,2), E148Q (%14,5), M680I (%13,2) ve M694I (%10,2) mutasyonları onu takip etmiştir.

Coşkun ve arkadaşlarının Doğu Anadolu Bölgesi'nde 1058 FMF hastasıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, en yaygın MEFV gen mutasyonları arasında M694V

(%36,5), E148Q (%32,77), V726A (%14,9) ve M694I (%4,41) mutasyonları öne çıkmıştır.¹²¹ Çalışmamızda en sık görülen mutasyon olan M694V hem Türkiye’de hem de çevre ülkelerdeki FMF popülasyonlarında benzer şekilde yaygın bir mutasyon olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda R202Q mutasyonunun %16 oranında gözlenmesi bazı bölgelerde daha az bilinen mutasyonların da FMF popülasyonlarında anlamlı bir oranda bulunabileceğini düşündürmektedir. Türkiye’de 1090 hastayı kapsayan çalışmada M694V mutasyonunun %51,4 oranında saptanmasına rağmen diğer mutasyonların oranları çalışmamızla farklılık göstermektedir.¹¹² Bu durum popülasyon genetiği açısından FMF mutasyonlarının dağılımında bölgesel farklılıklar olabileceğini göstermektedir.

FMF hastalarında karakteristik klinik bulguların başında ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, artralji ve erizipel benzeri eritem gelmektedir. Çalışmamızda FMF tanısı konulan hastaların klinik semptomları arasında en sık gözlemlenenler karın ağrısı (%87,2), ateş (%63,8), halsizlik (%84), artralji (%67), miyalji (%34) ve artrit (%29,8) olarak tespit edilmiştir. Hollanda’da yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada FMF hastalarının ataklar sırasında en sık karın ağrısı (%91), ateş (%81) ile daha düşük oranlarda artrit (%34), göğüs ağrısı (%34) ve erizipel benzeri deri lezyonları (%2) görüldüğü bildirilmiştir.¹²² Benzer şekilde Türkiye genelinde Türk FMF Grubu tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada hastaların en yaygın semptomlarının peritonit benzeri karın ağrısı (%93,7), ateş (%92,5), artrit (%47,4), plörit ve göğüs ağrısı (%31,2), miyalji (%39,6) ile erizipel benzeri deri lezyonları (%20,9) olduğu belirtilmiştir.¹¹² FMF hastalarında genellikle en sık görülen semptom karın ağrısıdır ancak bazı çalışmalarda en sık görülen semptomun ateş olduğu bildirilmiştir. Örneğin; Kılıç ve arkadaşlarının¹²³ 562 hasta ile yaptığı çalışmada atak sırasında en yaygın bulgu %97,3 oranında ateş olarak bulunmuştur. Genel olarak klinik belirtilerle ilgili bulgularımız literatürle uyumluydu.

FMF tedavisinde kolşisin, atak sıklığını azaltmada etkili bir tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde kullanılmakla birlikte bazı hastalarda tedaviye direnç gözlenebilmektedir. Kolşisin direnci veya yan etki durumlarında yurtdışı kolşisin preparatlarının kullanılmasının tedavi etkinliğini artırıp artırmayacağı literatürde sıklıkla tartışılmaktadır.¹²⁴ Bazı çalışmalarda, farklı üretim kaynaklarından gelen kolşisin preparatlarının biyoyararlanım ve yan etki profillerinde farklılıklar olabileceği

belirtilmiştir. Bu durum özellikle ilacın saflığı, yardımcı maddeleri ve farmasötik formülasyonunda meydana gelen farklılıklarla ilişkilendirilmektedir.^{125,126} Çalışmamızda Türkiye’de üretilen ve yaygın olarak kullanılan yurt içi kolşisin preparatları (Colchium Dispert, Kolsin) ile yurt dışında üretilen kolşisin preparatlarını (Colchicine Opocalcium, Colchicine Lirca, Colchicine Seid) etkinliği ve ilaca direnç oranlarını da karşılaştırmayı amaçladık. Bulgularımız yurt içi kolşisin kullanan hastaların %21,3’ünde ve yurt dışı kolşisin kullananların %22,7’sinde ilaca direnç geliştiğini göstermektedir. Bu sonuçlar yurt içi ve yurt dışı kolşisin preparatları arasında direnç oranları açısından belirgin bir fark olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası hastaların tedaviye uyumunu ve bu uyumu etkileyen faktörleri değerlendirmektir. Bu amaçla Morisky Tedavi Uyum Ölçeği kullandık. Bu ölçek hastaların ilaçlarını düzenli olarak kullanma durumlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir öz değerlendirme aracıdır. Dr. Donald Morisky tarafından geliştirilen bu ölçek özellikle kronik hastalıkların yönetiminde tedaviye uyumu artırma stratejileri belirlemek amacıyla önemli bilgiler sunar. Ölçek hastaların ilaç tedavisine bakış açılarını, ilaç kullanım eğilimlerini, ilaçlarını düzenli alıp almadıklarını, ilacı unuttuklarında ne yaptıklarını yada kendilerini iyi hissettiklerinde ilacı bırakıp bırakmadıklarını ölçen sorular içerir. Bu sayede hastanın tedaviye uyumu, yani ilacını ne kadar düzenli kullandığı hakkında fikir vermektedir.^{103,127} Çalışmamızdaki Morisky Tedavi Uyum Ölçeği sonuçlarına göre orta ve yüksek uyum grubundaki hastaların yaş ortalamalarının düşük uyum grubundaki hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürde yaştan tedaviye uyum üzerindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar özellikle kronik hastalıklarda daha ileri yaştaki bireylerin tedaviye uyum oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Sabaté¹²⁸ tarafından Dünya Sağlık Örgütü için yapılan bir çalışmaya ait raporda yaşça daha büyük olan hastaların tedavi sorumluluğunu daha fazla benimsedikleri, hastalıklarıyla ilgili farkındalıklarının daha yüksek olduğu ve ilaç kullanım alışkanlıklarının daha düzenli olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde DiMatteo ve arkadaşlarının¹²⁹ kronik hastalıklar üzerine yaptıkları meta-analiz çalışmasında yaştan tedaviye uyum üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ve daha yaşlı hastaların tedavi protokollerine daha yüksek oranda bağlı kaldığı bildirilmiştir. FMF gibi kronik hastalıklarda tedaviye uyumun artırılması atak sıklığının azaltılması ve uzun vadeli

komplkasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği kullanılarak yapılan değerdendirmeler yaşça daha büyük hastaların tedaviye uyum düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve tedavi protokollerini daha sıkı bir şekilde takip ettiklerini ortaya koymuştur. Bu durum yaşça büyük hastaların hastalığın sonuçları ve tedaviye bağıllığın sağık üzerindeki olumlu etkileri konusunda daha fazla farkındalığa sahip olmalarından kaynaklanabilir. Buna karşılık genç yaş grubundaki hastalarda tedaviye uyumsuzluk daha yaygın olarak gözlenmiştir. Bu da genç hastaların hastalığın uzun vadeli etkilerine dair algılarının daha düşük olmasından kaynaklanabilir.

İlaca uyum sağılamayan hastalarda semptomların daha sık ve şiddetli görölmesi kronik hastalıklarda tedaviye uyumun önemini vurgulayan birçok çalışmada gözlenen yaygın bir bulgudur. Tedaviye uyum hastalığın semptom kontrolünde, komplkasyonların önlenmesinde ve hastanın yaşam kalitesinin korunmasında kritik bir rol oynar. Literatürde tedaviye uyumsuz hastaların semptomlarının daha sık ve ağır seyretme eğiliminde olduğuna dair bulgular mevcuttur. Çalışmamızda ilaca uyum sağılayan ve sağılamayan hastalar arasında miyalji dışında anlamlı bir semptom farklılığı gözlenmemiştir. Miyalji semptomu tedaviye uyumsuz grupta daha sık görölmüş olsa da bu fark istatistiksel olarak düşük düzeyde anlamlı bulunmuştur. Bunun daha ağır düzeyde FMF hastalarının ilaca daha fazla uyum sağılaması veya ağrı eşiğı gibi birçok faktör nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak hastalık şiddetini PRAS Hastalık Ağırlık Ölçeğı ile değerdendirdiğimizde uyum gruplarında hastalık şiddeti açısından farklılık olmadığını farkettilik. Bu nedenle hastalığa ait semptomların şiddeti komplkasyonlar uzun vadede ilaç uyumsuzluğuna bağılı daha belirginleşecek olsa da kısa dönemde ağrıya ve diğerd semptomlara tolerasyonları daha fazla olan olgular ilaç kullanmıyor olabilir.^{92,111}

Çalışmamızda ilaç uyumsuzluğunu etkileyen faktörlerden biri olarak yan etkilerin önemli bir rol oynadığı görölmüştür. Özellikle yurt içi kolşisin kullanan hastalar arasında düşük uyum grubunda yan etkilerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kolşisin tedavisi FMF hastalarında atak sıklığını azaltmak için etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen özellikle ishal, bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar, allerjik reaksiyonlar, karaciğerd enzimlerinde yükselme, enfeksiyona yatkınlık gibi yan etkiler tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yan etkiler nedeniyle hastaların ilacı düzenli olarak almaktan kaçınması ilaca karşı uyumsuzluk gelişmesine

neden olabilir. Yurt dışı kolşisin kullanan olgularımızın az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmelerimizin anlamlılığı ve değeri yurt dışı kolşisin açısından daha azdı. Literatürde de kolşisin tedavisi ile yan etkiler arasındaki ilişkiyi ve bunun tedaviye uyumu nasıl etkilediğini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kolşisin yan etkilerin tedaviye uyumsuzlukta önemli bir etken olduğu belirtilmiştir.¹³⁰ Gastrointestinal yan etkiler olan bulantı, ishal ve karın ağrısı gibi semptomların hastaların tedaviyi aksatma eğilimini artırdığı gözlenmiştir.¹³¹ Kolşisin tedavisinde görülen yan etkilerin azaltılmasının, hastaların tedaviye uyum düzeylerini iyileştirmede kritik bir rol oynayabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttu:

Çalışmamız tek merkezliydi. Bu genetik paterni yüksek olan FMF hastalığı ile ilgili yaptığımız bazı analizlerin değerini azaltabilir.

Çalışmamıza aldığımız olgu sayısının nispeten az olması özellikle yurt dışı kolşisin kullanımı veya kanakimumab kullanımı ile ilgili gibi bazı parametrelerle yapılan analizlerin anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir.

Kolşisin yan etkilerinin değerlendirilmesi subjektif hasta bildirimlerine dayalı olabilir; bu da yan etki şiddeti veya sıklığının doğru bir şekilde kaydedilmesini zorlaştırabilir. Hastaların yan etkilerinin daha objektif ölçümlerle (örneğin laboratuvar testleri veya detaylı yan etki anketleriyle) değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar sağlayabilirdi.

Tedaviye uyumun ölçümünde kullanılan Morisky Tedavi Uyumu Ölçeği, öz-bildirimlere dayalı bir ölçektir ve sosyal onay yanlılığı gibi etkenler nedeniyle hastaların gerçek uyum seviyesini tam olarak yansıtmayabilir.

6. SONUÇ

Tedaviye uyum konusunu değerlendiren çalışmalar genellikle sosyokültürel, sosyoekonomik, hekime güven ve hekime ulaşma gibi parametrelerle ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda yaş dışında uyum gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Tedavi uyumunda en önemli faktörler olarak hastalık tanısı konma yaşı ve tedaviye başlama yaşı olarak saptandı. Daha ileri yaşta hastalar ilacın önemini kavrayarak faydasını daha fazla tecrübe ederek tedaviye daha uyumlu hale gelmiş olabilir. Tedaviye daha erken başlama da tedavi başarısını artırıp uyumu artırıyor olabilir. Birçok parametre ile gerçekleştirdiğimiz analizlerde hekime ulaşılabilirlik durumu, psikolojik durum, ekonomik faktörler, ailevi sorunlar gibi nedenlerinin tedaviye uyum üzerinde etkisi olmadığını tespit ettik. Bu oldukça karmaşık ve incelenmesi gereken sosyolojik bir durumdur. Ancak bunun başlıca nedeninin lkemizde 3. Basamak hastanelere ve alanında uzman hekimlere ulaşımın oldukça ucuz ve kolay olması olabilir. İlaçların SGK tarafından geri ödemesi olması, sosyoekonomik nedenlerden dolayı ilaca ulaşım ve uyum konusundan farklılık olmamasını sağlamış olabilir. Bu sonuçlar ülkelere hatta bölgelere göre farklılık gösterebilir. Sonuç olarak çalışmamız FMF hastalarının tedaviye uyumunu ve uyumu etkileyen faktörleri ayrıntılı bir şekilde ele almıştır. Gelecekte yapılacak daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalar ile FMF hastalarında tedaviye uyumu artırmaya yönelik bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ben-Chetrit E, Levy M.** Familial Mediterranean fever. *Lancet*. **1998**; 351 (9103):659-664.
2. **Skendros P, Papagoras C, Mitroulis I, Ritis K.** Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever. *J Autoimmun*. **2019**; 104:102305.
3. **Touitou I.** The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*, **2001**; 9 (7):473-483.
4. **Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M.** Familial mediterranean fever: High gene frequency among the non- Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet*. **1995**; 55 (3):311-314.
5. **Kümmerle-Deschner JB.** Autoinflammatorische Erkrankungen als Differenzialdiagnose des Fiebers unklarer Genese. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. **2017**; 142 (13):969-978.
6. **Ozen S, Bilginer Y.** A clinical guide to autoinflammatory diseases: Familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol*. **2014**; 10 (3):135-147.
7. **Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al.** Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. **1997**; 40 (10):1879-1885.
8. **Ben-Chetrit E, Touitou I.** Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Care Res*. **2009**; 61(10):1447-1453.
9. **Miller TA.** Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. **2016** ;99(7):1079-1086.
10. **Melikoglu MA, Senel K.** Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. *Int J Rheum Dis*. **2017**; 20(12):2118-2121.
11. **Malik J, Shabbir A, Nazir A.** Cardiovascular Sequelae and Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Literature Review. *Pulse*. **2020**; 8 (3):78-85.
12. **Peritonitis BP.** Benign Paroxysmal Peritonitis. *Ann Intern Med*. **1945**; 23(1):1.

13. **Fever FM.** Ailesel Akdeniz Ateşi. Published online **2011**:86-98.
14. **Heller H, Sohar E, Sherf L.** Familial Mediterranean Fever. *AMA Arch Intern Med.* **1958**; 102(1):50-71.
15. **Zemer D, Revach M, Pras M, et al.** A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med.* **1974**; 291(18):932-934.
16. **Krane JF.** Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, Fifth Edition. *Int J Gynecol Pathol.* **2007**; 26(3):270.
17. **Kasapçopur Ö, Arisoy N.** Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases | Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Turk Pediatr Ars.* **2006**; 41(1):9-17.
18. **Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, et al.** Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* **1997**; 90(4):797-807.
19. **Bernot A, Clepet C, Dasilva C, et al.** A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997 171. **1997**; 17 (1):25-31.
20. **Alghamdi M.** Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* **2017**; 36(8):1707-1713.
21. **de Menthère CS, Terrière S, Pugnère D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I.** Infevers: The registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res.* **2003**; 31(1):282-285.
22. **Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, et al.** Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol.* **2012**; 31 (3):493-501.
23. **Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, Berkun Y.** Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol.* **2009**; 36(10):2372.
24. **Fujikura K.** Global epidemiology of familial mediterranean fever mutations using population exome sequences. *Mol Genet Genomic Med.* **2015**; 3(4):272-282.

25. **Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, et al.** Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-A case series and genetic exploration. *Rheumatol (United Kingdom)*. **2017**; 56 (2):209-213.

26. **Bakkaloglu A.** Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. **2003**; 18(9):853-859.

27. **Ajrapetyan H, Genevie D, Mndjoyan E, et al.** Identification of MEFV-Independent Modifying Genetic Factors for Familial. *Analysis*. Published online **2000**:1136-1143.

28. **Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al.** Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. **2004**; 50(11):3679-3689.

29. **Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, et al.** An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci*. **2023**; 24(11):1-24.

30. **Manukyan G, Aminov R.** Update on pyrin functions and mechanisms of familial mediterranean fever. *Front Microbiol*. **2016**; 7:1-8.

31. **Liston A, Masters SL.** Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation. *Nat Rev Immunol*. **2017**; 17(3):208-214.

32. **Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ.** Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. **2016**; 17(8):914-921.

33. **Bonfrat L.** Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther*. **2014**; 5(5).

34. **Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JL.** Hypothesis: Familial Mediterranean Fever-A. **1989**; 167.

35. **Verrecchia E, Sicignano LL, La Regina M, et al.** Small Intestinal Bacterial Overgrowth Affects the Responsiveness to Colchicine in Familial Mediterranean Fever. *Mediators Inflamm*. **2017**; 2017.

36. **Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK.** Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention—leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother*. **1989**; 43(10):763-769.

37. **Abuhandan M, Kaya C, Güzelççek A.** Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. *Dicle Med J / Dicle Tip Derg.* **2015;** 42(1):61-65.
38. **Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H.** Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* **1967;** 43(2):227-253.
39. **Tamir N, Langevitz P, Zemer D, et al.** Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): A subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet.* **1999;** 87(1):30-35.
40. **Özdel S, Özçakar ZB, Kunt SŞ, Elhan AH, Yalçınkaya F.** Late-onset disease is associated with a mild phenotype in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* **2016;** 35(7):1837-1840.
41. **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(6):1089-1092.
42. **Maggio MC, Corsello G.** FMF is not always “fever”: From clinical presentation to “treat to target.” *Ital J Pediatr.* **2020;** 46(1):1-5.
43. **Soriano A, Manna R.** Familial Mediterranean fever: New phenotypes. *Autoimmun Rev.* **2012;** 12(1):31-37.
44. **Manna R, Rigante D.** Familial mediterranean fever: Assessing the overall clinical impact and formulating treatment plans. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* **2019;** 11(1):1-11.
45. **Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY.** Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove).* **2014;** 57(3):97-104.
46. **Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al.** The Changing Face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* **1996;** 26(3):612-627.
47. **Padeh S, Livneh AVI, Pras E, et al.** Familial mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol.* **2010;** 37(4):865-869.
48. **Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M.** Dominant inheritance in two families with Familial Mediterranean Fever (FMF). *Am J Med Genet.* **1995;** 57(3):455-457.

49. **Sari I, Birlik M, Kasifoglu T.** Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* **2014;** 1(1):21-33.
50. **Onen F.** Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* **2006;** 26(6):489-496.
51. **Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G.** Familial mediterranean fever: A fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest.* **2013;** 43(12):1314-1327.
52. **Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E.** Peritoneal Adhesions and Intestinal Obstructions in Patients with Familial Mediterranean Fever-Are They More Frequent? *Semin Arthritis Rheum.* **2007;** 36(5):316-321.
53. **Shohat M.** Summary GeneReview Scope Diagnosis Suggestive Findings. Published online **2020:**1-29.
54. **Heller H, Gafni J, Michaeli D, et al.** The arthritis of familial mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum.* **1966;** 9(1):1-17.
55. **Garcia-Gonzalez A, Weisman MH.** The arthritis of familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* **1992;** 22(3):139-150.
56. **Yildirim DG, Söylemezoğlu O, Seven MB, Erysipelas-like O.** Paediatric rheumatology Erysipelas - like erythema in children with familial Mediterranean fever. Published online **2020:**101-104.
57. **Delplanque M, Ducharme-Bénard S, Moguelet P, et al.** Is neutrophilic dermatosis a manifestation of familial Mediterranean fever? *Scand J Rheumatol.* **2022;** 51(1):42-49.
58. **Braun-Falco M, Ruzicka T.** Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* **2011;** 9(3):232-245.
59. **Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al.** Erysipelas-like erythema of familial mediterranean fever: Clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* **2000;** 42(5I):791-795.
60. **Lidar M, Doron A, Barzilai A, et al.** Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* **2013;** 27(7):912-915.
61. **Livneh A, Langevitz P.** Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol.* **2000;** 14(3):477-498.

62. **Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Stankovic Stojanovic K, et al.** Familial Mediterranean fever. *Rev Med Interne*. **2018**; 39(4):240-255.
63. **Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A.** Thoracic and lung involvement in Familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med*. **2002**; 23(2):505-511.
64. **Yayla ENS, Şenol PE, Yıldırım DG, Söylemezoğlu O.** Chest pain in children with familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr*. **2023**; 65(6):973-979.
65. **Öztürk K, Çakan M.** Protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever in children: case-based review. *Rheumatol Int*. **2021**; 41(1):213-218.
66. **Yıldırım DG, Bakkaloglu SA, Buyan N.** Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int*. **2019**; 39(1):147-152.
67. **Tufan G, Demir S.** Uncommon clinical pattern of FMF: Protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int*. **2010**; 30(8):1089-1090.
68. **Yilmaz R, Ozer S.** A rare presentation of familial mediterranean fever; acute scrotum and hydrocele amyloidosis. *Iran J Pediatr*. **2010**; 20(3):367-369.
69. **Ozdogan H, Ugurlu S.** Familial Mediterranean Fever. *Press Medicale*. **2019**; 48(1):61-76.
70. **Feld O, Yahalom G, Livneh A.** Neurologic and other systemic manifestations in FMF: Published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **2012**; 26(1):119-133.
71. **Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS.** Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. **2018**; 38(1):13-24.
72. **Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S.** Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. *Front Pediatr*. **2018**; 6.
73. **Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S.** Association of vasculitis and familial Mediterranean fever. *Front Immunol*. **2019**; 10(3).
74. **Atagunduz MP, Tuglular S, Kantarci G, Akoglu E, Direskeneli H.** Association of FMF-related (MEFV) point mutations with secondary and FMF amyloidosis. *Nephron - Clin Pract*. **2004**; 96(4):131-136.

75. **Takahashi N, Suzuki E, Gejyo F.** Reactive amyloidosis and familial Mediterranean fever (FMF). *Intern Med.* **2002**; 41 (5):329-330.
76. **Obici L, Merlini G.** Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev.* **2012**; 12(1):14-17.
77. **Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D.** Amyloidosis and glomerular diseases in familial mediterranean fever. *Med.* **2021**; 57 (10):1-11.
78. **Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A.** Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM An Int J Med.* **1997**; 90(10):643-647.
79. **Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS.** Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna J Med.* **2017**; 7(4):158-163.
80. **Erken E, Erken E.** Cardiac disease in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* **2018**; 38(1):51-58.
81. **Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chetrit E.** Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod.* **2001**; 16(6):1218-1220.
82. **Sotskiy PO, Sotskaya OL, Sureni H, et al.** Familial Mediterranean Fever (Fmf) and Controls. **2021**; 1-18.
83. **Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, Fellahi S, et al.** Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients. *Clin Biochem.* **2017**; 50(4):206-209.
84. **Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al.** Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: Clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol.* **2013**; 40(12):2083-2087.
85. **Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur O, Yazici H.** Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* **2002**; 61(1):79-81.
86. **Pras M.** Familial mediterranean fever: From the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol.* **1998**; 27(2):92-97.

87. **Tufan A, Lachmann HJ.** Familial mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: A contemporary review. *Turkish J Med Sci.* **2020**; 50(2):1591-1610.
88. **Ter Haar NM, Frenkel J.** Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* **2014**; 26(3):252-258.
89. **Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S.** Colchicine: old and new Anastasia. *Am J Med.* **2015**; 128(5):461-470.
90. **Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH.** Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford).* **2018**; 57(1):4-11.
91. **Amital H, Ben-Chetrit E.** Therapeutic approaches to familial Mediterranean fever. What do we know and where are we going to? *Clin Exp Rheumatol.* **2004**; 22 (4).
92. **Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al.** EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* **2016**; 75(4):644-651.
93. **Kavrul Kayaalp G, Sozeri B, Sönmez HE, et al.** Adherence to best practice consensus guidelines for familial Mediterranean fever: a modified Delphi study among paediatric rheumatologists in Turkey. *Rheumatol Int.* **2022**; 42(1):87-94.
94. **Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al.** Colchicine Nonresponsiveness in Familial Mediterranean Fever: Clinical, Genetic, Pharmacokinetic, and Socioeconomic Characterization. *Semin Arthritis Rheum.* **2004**; 33(4):273-282.
95. **Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A.** Intravenous Colchicine for Treatment of Patients with Familial Mediterranean Fever Unresponsive to Oral Colchicine. *J Rheumatol.* **2003**; 30(12):2620-2623.
96. **Akyol ÖEN, Ertan P.** Ailesel Akdeniz Ateşi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg.* **2020**; 7(3):413-417.
97. **Ozdogan H, Ugurlu S.** Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol.* **2017**; 13(5):393-404.
98. **Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P.** Novel therapeutics for the treatment of familial mediterranean fever: From colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther.* **2014**; 95(1):89-97.

99. **Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al.** The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. **2004**; 22(4):12-15.
100. **Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H.** Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. **2017**; 12(1):4-11.
101. **Haj-Yahia S, Ben-Zvi I, Lidar M, Livneh A.** Familial Mediterranean fever (FMF)-response to TNF-blockers used for treatment of FMF patients with concurrent inflammatory diseases. *Jt Bone Spine*. **2021**; 88(5):105201.
102. **Onat AM, Öztürk MA, Özçakar L, et al.** Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in Familial Mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med*. **2007**; 211(1):9-14.
103. **Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, et al.** Modifiye Morisky Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik Güvenilirlik Çalışması. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, eds. *J Turkish Fam Physician*. **2012**; 3 (4):343-354.
104. **Ehrenfeld M, Levy M.** Clinical differences between 1. Ehrenfeld M, Levy M. Clinical differences between North African and Iraqui Jews with familial Mediterranean fever, *Am J Med Genet*. **1999**; 82(5):442.
105. **Georgin-Lavialle S, Savey L, Cuisset L, et al.** French protocol for the diagnosis and management of familial Mediterranean fever. *La Rev Médecine Interne*. **2023**; 44(11):602-616.
106. **Van Gorp H, Van Gorp H, Huang L, et al.** Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. **2020**; 79(7):960-968.
107. **Özen AS, Sag E, Ben-chetrit E, et al.** Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology*, **2021**; 60(8):3799-3808.
108. **Levinsky Y, Azani L, Shkalim Zemer V, et al.** Adherence to colchicine prophylaxis among patients with familial Mediterranean fever treated with interleukin-1 inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. **2023**; 61:152211.
109. **Teng GG, Nair R, Saag KG.** Pathophysiology, clinical presentation and treatment of gout. *Drugs*. **2006**; 66(12):1547-1563.

110. **Dogan İ, Güven SC, Karakaş Ö, Erdoğan EK, Erten S.** Adherence to Colchicine During Pregnancy in Familial Mediterranean Fever Patients: Reasons for Cessation and Outcomes from a Single-Centre Experience. *Aktuelle Rheumatol.* **2023**; 48(6):389-394.
111. **Ehlers L, Rolfes E, Lieber M, et al.** Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children. *Pediatr Rheumatol.* **2023**; 21(1).
112. **Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al.** Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* **2005**; 84(1):1-11.
113. **Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, El-Sobki NI, Fenech FF.** Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs--a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med.* **1986**; 60(233):837-847.
114. **Wilder ME, Kulie P, Jensen C, et al.** The Impact of Social Determinants of Health on Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* **2021**; 36(5):1359-1370.
115. **Ekenberg M, Qvarnström M, Sundström A, Martinell M, Wettermark B.** Socioeconomic factors associated with poor medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol.* **2024**; 80(1):53-63.
116. **Xu J, Zhao M, Vrosgou A, et al.** Barriers to medication adherence in a rural-urban dual economy: a multi-stakeholder qualitative study. *BMC Health Serv Res.* **2021**; 21 (1):1-9.
117. **Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıclı ZS, et al.** Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford).* **2020**; 59(6):1372-1380.
118. **Giancane G, Haar NMT, Wulffraat N, et al.** Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* **2015**; 74(4):635-641.
119. **Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I.** Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet.* **2019**; 62(6).
120. **Jarjour RA.** Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep.* **2010**; 37(1):1-5.
121. **Coşkun S, Ustyol L, Bayram Y, et al.** The spectrum of MEFV gene mutations and genotypes in Van province, the eastern region of Turkey, and report of a novel mutation (R361T). *Gene.* **2015**; 562(1):128-131.

122. **Hageman IMG, Visser H, Veenstra J, Baas F, Siegert CEH.** Familial Mediterranean Fever (FMF): A single centre retrospective study in Amsterdam. *Neth J Med.* **2019;** 77(5):177-182.
123. **Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, et al.** Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J.* **2015;** 13(1).
124. **Topçu YC.** Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında kullanılan konvansiyonel kolşisinler ile yurt dışı kolşisin preparatlarının etkilerinin karşılaştırılması. Published online 2023. Accessed November 9, 2024. <http://hdl.handle.net/11452/32796>
125. **Türkuçar S, Yener GO, Dunder HA, et al.** Comparison of different pharmaceutical preparations of colchicine in children with familial mediterranean fever: Is colchicine opocalcium a good alternative? *Balkan Med J.* **2021;** 38 (1):29-33.
126. **Emmungil H, İlgen U, Turan S, Yaman S, Küçükşahin O.** Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same? *Rheumatol Int.* **2020;** 40(1):129-135.
127. **Tan X, Patel I, Chang J.** Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Inov Pharm.* **2014;** 5(3).
128. **Sabaté E.** Adherence to long-term therapies: evidence for action. Published online 2003. Accessed November 9, 2024. https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=kcYUTH8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Sabate+E,+Adherence+to+long-term+therapies:+evidence+for+action.+Geneva,+Switzerland:+World+Health+Organization,+2003.&ots=tD2JfvYjtY&sig=ZrXSUMf_iG-HG3gPLMnYV07-1_s
129. **Robin Dimatteo M, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW.** Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* **2002;** 40(9):794-811.
130. **Rebello C, Thomson M, Bassett-Clarke D, Martini N.** Patient awareness, knowledge and use of colchicine: An exploratory qualitative study in the Counties Manukau region, Auckland, New Zealand. *J Prim Health Care.* **2016;** 8(2):140-148.
131. **Tekgöz E, Çolak S, Çinar FI, Yilmaz S, Çinar M.** Non-adherence to colchicine treatment is a common misevaluation in familial mediterranean fever. *Turkish J Med Sci.* **2021;** 51(5):2357-2363.

8. EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TEDAVİYE UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Ailevi Akdeniz Ateşi ülkemizde 1/1000 prevalansta görülen; ataklar halinde ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, cilt bulguları, kas ağrısı şeklinde semptom gösterip yaşam konforunu belirgin ölçüde azaltan, hastalara psikososyal ve iş gücü anlamında negatif etkileri olan; uzun dönemde amiloidoz gelişimi ile renal fonksiyon kaybı başta olmak üzere ciddi komorbiditilere sebep olabilen bir sağlık problemidir. FMF hastalığı için kesin tanı koydurucu muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. FMF tanısı; klinik bulgular, aile öyküsü, biyokimyasal ve genetik laboratuvar verileri, tedaviye yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının medikal tedaviye uyumu; atak sıklığı ve komplikasyon gelişimi ile doğrudan etkileşim içinde olup prognoz anlamında kritik bir öneme sahiptir. Çalışmamızın amacı ; hastaların tedaviye uyumunu ve tedaviye uyumuna etki eden faktörleri ortaya koymak, bu faktörler üzerinden daha etkin ve düzenli tedavi imkanı sağlamak,hastaların atak sıklığını ve komplikasyon gelişim riskini azaltmaktır..Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ
RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcı:

Adı-Soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:

Görüşme Tanığı:

Adı-Soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:

Katılımcı ile Görüşen Hekim:

Adı-Soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza

Ek 2. Morisky-8 Tedavi Uyum Ölçeği

FMF hastalığı tanısı aldıktan sonra ilaç almakta olduğunuzu belirttiniz. İlaç alma davranışlarına ilişkin olarak birçok sorun tespit etmiş olan bireyler vardır, sizin bu konudaki deneyimlerinizi öğrenmek istiyoruz.

Doğru veya yanlış yanıt diye bir şey yoktur. Lütfen her soruya, FMF hastalığı için kullandığınız ilaç tedavisine dair kişisel deneyiminize dayalı olarak yanıt verin.

1-) Bazen FMF hastalığı için kullandığınız ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu?

EVET

HAYIR

2-) İnsanlar bazen ilaçlarını unutkanlık dışındaki nedenlerden ötürü almazlar. Son iki haftayı göz önüne aldığınızda, FMF ilacınızı almayı unuttuğunuz gün/günler oldu mu?

EVET

HAYIR

3-) FMF hastalığı için kullandığınız ilacı aldığınızda kendinizi daha kötü hissettiğiniz için, ilacı doktorunuza söylemeden azalttığınız ya da almayı bıraktığınız oldu mu?

EVET

HAYIR

4-) Seyahat ettiğinizde veya evden çıktığınızda bazen FMF hastalığı için kullandığınız ilacı yanınıza almayı unuttuğunuz oluyor mu?

EVET

HAYIR

5-) FMF hastalığı için kullandığınız ilacı dün aldınız mı?

EVET

HAYIR

6-) Belirtilerinizin kontrol altına alındığını hissettiğinizde bazen ilacınızı almayı bıraktığınız oluyor mu?

EVET

HAYIR

7-) FMF hastalığı için kullandığınız ilacı her gün almak bazı kişiler için gerçekten rahatsızlık verici bir durumdur. FMF ilaçlarınızı hergün kullanmaktan dolayı rahatsız hissettiğiniz günler oldu mu?

EVET

HAYIR

8-) Ne kadar sıklıkta FMF ilaçlarınızı almayı unutuyorsunuz ?

ASLA

NADİREN

ARADA BİR

BAZEN

GENELLİKLE

HER ZAMAN

(8 PUAN: YÜKSEK UYUM , 6-7 PUAN: ORTA UYUM, 6'DAN AZ PUAN:DÜŞÜK UYUM)

Ek 3. Pras Hastalık Ağırlık Ölçeği

	31'DEN BÜYÜK	0
	21-31	1
1) HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI (YIL)	11-20	2
	6-10	3
	6'DAN KÜÇÜK	4
2) ATAK SAYISI (AYDA)	1'DEN AZ	1
	1-2	2
	2'DEN FAZLA	3
3) ARTRİT	AKUT 2	
	UZUN SÜRELİ	3
4) ERİZİPEL BENZERİ ERİTEM	MEVCUT	2
5) AMİLOİDOZ	MEVCUT	3
	1	1
	1.5	2
6) KOLŞİSİN DOZU (MG/GÜN)	2	3
	2'DEN FAZLA	4
(2-5 PUAN: HAFİF HASTALIK, 6-10 PUAN: ORTA AĞIRLIKTA HASTALIK, 10 ÜSTÜ PUAN: AĞIR HASTALIK)		