

TC.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE KOMORBİDİTE VE
SOSYOEKONOMİK DÜZEY DEĞERLENDİRMESİ**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof Dr. Huri Özdoğan

Tez Araştırmacısı: Dr. Filiz Demirdağ

İSTANBUL, Nisan 2009

TEŐEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Hasan YAZICI'ya , tez çalışmamda bana yol gösteren Prof.Dr.Huri ÖZDOĞAN'a, her türlü yardımı esirgemeyen Doç.Dr.Emire SEYAHİ'ye ve sevgili eşim Hakan DEMİRDAĞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Filiz Demirdağ

İSTANBUL, Nisan 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ – GENEL BİLGİLER.....	1-2
2. AMAÇ.....	3-4
3. YÖNTEM.....	5-6
4. İSTATİKSEL HESAP.....	7
5. SONUÇLAR.....	8-25
6. TARTIŞMA.....	26-33
7. ÖZET.....	34
8. SUMMARY.....	35
9. KAYNAKLAR.....	36-45
10. EK FORMLAR	46-52

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Ailevi akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile seyreden, otozomal resesif geçiş gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. Daha çok Akdeniz ve Orta Doğu kökenli olan halklarda görülmekle beraber yaygın göçler nedeni ile tüm dünyada karşımıza çıkmaktadır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Özellikle Kuzey Afrika'daki Sephardik Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar'ı etkilemektedir. Prognozu belirleyen en önemli komplikasyon amiloidozdur (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Hastalık genelde çocukluk çağında veya ergenlik döneminde ortaya çıkar ve hastaların %90'nı ilk ataklarını yirmi yaşından önce yaşarlar. Her iki cinste genellikle benzer oranlarda görülmekle beraber bazı çalışmalarda hafif bir erkek üstünlüğü vardır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Hastalıkla ilgili en önemli gelişmeler 1972'de kolşisinin tedaviye girmesi, 1992'de hastalıkla ilgili genin saptanması ve 1997'de genin klonlanması olmuştur (8, 9, 10).

Hastalığa neden olan MEFV geni 16'ncı kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. MEFV geni pirin (marenostin) adı verilen, inflamasyonu baskılayan bir proteini kodlar. Pirinin defektif olması AAA'nın patogenezinde önemli yer tutan abartılı inflamatuvar yanıtı yol açar (8, 9, 10).

Günümüze kadar AAA ile ilgili yaklaşık 142 mutasyon tanımlanmakla beraber en çok rastlananları M694V, M608I, E148Q, M694I ve V726A mutasyonlarıdır (11, 12). Taşıyıcılık oranları yaklaşık olarak Askenazi olmayan Yahudiler'de, Türkler'de ve Araplar'da 1/5, Ermeniler'de 1/7 dir. Mutasyonların çeşidi ve sıklığı etnik gruplara göre değişmektedir (11, 12).

Çalışmalar AAA fenotipinin MEFV geni, diğer genler, çevresel ve kültürel özellikler gibi bir çok faktörün etkileşimi ile belirlendiğini göstermektedir. AAA'da iki farklı fenotip vardır. Fenotip I, çocukluk ve ergenlik döneminde tipik ataklarla başlayan ve aile anamnezi

pozitif olan, en sık görülen tiptir. Fenotip II, aile anamnezi olan, fakat klasik AAA atakları gelişmeden ilk olarak AA tipi amiloidoz ile karşımıza çıkan hasta grubudur (1, 7).

Ataklar sırasında sıklıkla ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ya da artrit görülür (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Bazı olgularda sakroiliak eklem tutulumuyla seyreden seronegatif spondiloartropati tablosu görülebilir. Aktif dönemde ortaya çıkıp kısa sürede kaybolabileceği gibi, kronikleşip ankiloza kadar gidebilir ve total kalça protezi gerektirebilir. AAA ataklarına cilt bulguları da eşlik edebilir. Erizipel benzeri eritem hastaların % 20-25'inde, genellikle tibia ön yüzde ve ayak bileği iç malleolde veya sırtında görülen ağrılı, kızarıklık, şiş, keskin sınırlı ve çoğunlukla tek taraflı olan bir lezyondur. Perikard tulumu daha çok akut perikardial tamponad şeklinde olur ve çok nadirdir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). AAA seyri sırasında bazı vaskülitlere belirgin olarak artmış sıklıkta rastlanmaktadır. Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN), AAA ile beraber en sık görülen vaskülitlerdir (13, 14, 15, 16). AAA'da saptanan diğer bir vaskülitik tablo ise yüksek sedimantasyon hızı ve kortikosteroidlere belirgin yanıt ile karakterize uzamış febril myaljidir (2, 6, 7).

AAA'nın en çok korkulan komplikasyonu amiloidozdur (17, 18). Amiloidoz, sekonder amiloidozun tipik formu olan AA tipindedir ve genellikle böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetersizliğine yol açar. Amiloidoz prevalansı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Düzenli kolşisin kullanımı atak sıklığını ve şiddetini azaltmakla beraber, amiloidoz gelişimini de önlemektedir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

AMAÇ

AAA'da akut faz yanıtının sadece ataklar sırasında değil ataklar arasında da normal değerlerin üzerinde seyrettiği bilinmektedir (19, 20, 21, 22). Ayrıca, hastaların sağlıklı 1. derece (anne, baba, kardeş, çocuk) yakınlarında da inflamasyon düzeyinin normalden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (19). Bu hastalık ile infeksiyöz, kardiyovasküler ya da diğer inflamatuvar hastalıkların ne kadar birliktelik gösterdiği ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır (23, 24). AAA hastalarında ve MEFV gen mutasyonu taşıyan AAA kliniği göstermeyen kişilerde streptokokla ilişkili hastalıkların (akut romatizmal ateş ve poststreptokoksik glomerulonefrit gibi hastalıklar) sık görüldüğü, atopik hastalıklar ve sistemik lupus eritematozus (SLE)'un daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (25, 26, 27, 28). AAA, sürekli inflamasyonla seyreden bir hastalık olduğu için kronik inflamatuvar diğer hastalıklarda olduğu gibi arteriyoskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların da artmış olması beklenir. Ancak AAA'da kardiyovasküler hastalıkların sıklığı hakkındaki veriler çelişkilidir (29, 30, 31, 32, 33). İsrail'de yapılan bir çalışmada iskemik kalp hastalıklarının artmadığı bildirilirken (24), İtalya'da AAA mutasyonunu taşıyanlarda miyokard enfarktüsü sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir (34). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda USG ile araştırıldığında subklinik arteriyoskleroz göstergelerinin de arttığı bildirilmiştir (33).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda sosyoekonomik düzeyin etkilendiği bilinmektedir (35, 36). Ülkemizde şimdiye kadar bu konuda sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (37). Ünitimiz tarafından yapılan bir çalışmada Behçet, inflamatuvar barsak ve ankilozan spondilitli hastaların sosyoekonomik düzeyi araştırılmış ve Behçet hastalarının bu ölçüleri kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur (37). AAA ataklarla seyreden bir hastalıktır ve çoğu hastanın ataklar dışındaki dönemde de eklem ve kas ağrıları olabilmektedir. Ayrıca kolşisin düzenli kullanılmasına rağmen % 30-35 oranında kısmi ya da tam cevapsızlık da olabilmektedir (1, 2,

3, 4). Bu nedenlerden ötürü AAA'lı hastaların sosyal yaşamlarının ve ekonomik düzeylerinin hastalık nedeniyle etkilenmesi beklenebilir.

Biz bu çalışmada AAA hastalarının komorbid hastalıklarını ve sosyoekonomik düzeylerini araştırdık. Kontrol grubu olarak SLE'li ve Behçet'li hastaları ve bu hastalıkları taşımayan hastane personeli ya da hasta ziyaretçilerini çalıştık. Komorbid hastalıkları hem hasta ve kontrollerin kendisinde hem de onların 1. derecede akrabalarında sorguladık.

YÖNTEM

Haziran-Aralık 2005 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniğine başvuran, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanılı hastalar çalışmaya alındı. Yine aynı tarihlerde ve aynı merkez tarafından izlenen Behçet sendromu (BS) ile sistemik lupus eritematosus (SLE) tanılı hastalar, hastalıklı kontrol grupları olarak değerlendirildi. Ayrıca kliniklerdeki hastaların ziyaretçilerinden ve hastane personelinden oluşan gönüllüler AAA, BS ve SLE tanılı olmadıkları takdirde çalışmaya katıldılar. Çalışmaya yaşları 16'dan büyük olanlar katıldı. Çalışma gruplarının kadın erkek oranının benzer olmasına dikkat edildi, ancak SLE grubunda beklendiği üzere kadın hasta sayısı daha fazla idi.

Hasta ve kontroller, standart bir soru formu ile sorgulandılar. EK-1 bu soru formunu göstermektedir. Soru formu 3 bölüm içermektedir: 1. bölümde AAA hastalarının klinik özelliklerini, 2. bölümde çalışmaya katılanların ve onların 1. derece akrabalarının komorbid hastalıklarını, 3. bölümde ise hastaların sosyoekonomik düzeyini belirlemeye yönelik sorular yer almaktadır. Hastalara 1. bölümde 22, 2. bölümde 26, 3. bölümde ise 22 adet soru sorulmuştur.

Çalışmaya katılanlara soru formu poliklinikte verildi. Sosyoekonomik düzeyi belirleyen soruları hastaların kendilerinin doldurması istendi. Birinci ve ikinci bölümler ise çalışmada sorumlu hekim tarafından hasta ile birebir dolduruldu.

Komorbidite, izlenen belirli bir hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan veya daha öncesinde varolan ek hastalık veya hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (38, 39). Komorbid hastalıklar, daha önce bir doktor tarafından teşhis edildikleri veya ilgili ilacın kullanılması durumunda var olarak kabul edilmiştir. Ek hastalıklar: a) kardiyovasküler hastalıklar ve arteriyoskleroz risk faktörleri, b) tekrarlayan infeksiyöz ve allerjik hastalıklar ve c) kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanser olarak sınıflanmıştır. İnfeksiyon geçirme ya da antibiyotik kullanımını sorgulanırken kullanılan 'sık' terimi, yılda 3'ten fazla olarak tanımlanmıştır.

Komorbid hastalıklar ailede sorgulanırken, çalışmaya katılanların birinci derece yakınlarının herhangi birinde olması durumunda var olarak kabul edildi.

Soru formunun 3.bölümünde sosyoekonomik düzey ile ilgili sorular yer almaktadır. Bu soru formu daha önce Behçet hastalığının sosyoekonomik düzeyini belirleyen bir çalışmada kullanılmıştır (37). Soru formu demografik özellikler ile birlikte sosyoekonomik göstergeleri sorgulamayı amaçlamaktadır. Demografik özellikler sırasıyla yaşadıkları şehir, anne, baba memleketi, yaş, cins, eğitim (resmi olarak eğitim aldığı toplam yıl), medeni durum (a. bekar, b. evli ve c. boşanmış), akraba evliliği ve sahip olunan çocuk sayısı olarak tanımlandı. Sosyoekonomik seviye ise 5 değişken ile değerlendirildi: a. iş/meslek, b. aylık toplam aile geliri, c. servet skoru, d. hane halkı sayısı ve e. sosyal güvence. İş/meslek durumu 2 aşamada değerlendirildi. Çalışmaya katılanlara öncelikle bir iş sahibi olup olmadıkları ve sonrasında yaptıkları işin niteliği (yönetici, profesyonel, memur, işçi, asker gibi) soruldu. Ayrıca, hasta eğer çalışmıyorsa hangi durumun (emekli, evkadını, öğrenci, iş arıyor, sağlık nedenlerinden ötürü çalışmıyor gibi) kendisini daha iyi tanımladığı soruldu. Aylık toplam gelir Amerikan doları ile ifade edildi ve 1 Ağustos 2007 tarihli Türkiye'nin satın alma gücü paritesi (1 ABD doları = 1,358,871 Türk lirası) esas alındı. Servet puanı hastanın sahip olduğu telefon, cep telefonu, bulaşık makinası, bilgisayar, ev, yazlık ev ve araba gibi taşınır ya da taşınmaz mülklerin her biri 1 puan verilip toplandığında elde edilen toplam puan (en küçük 0, en büyük 7 olmak üzere) olarak hesaplandı. Sosyal güvence tipleri çalışma yapıldığında henüz sağlık güvence sistemi bir çatı altında birleşmediğinden a. Emekli sandığı, b. SSK, c. Bağkur, d. Yeşil kart ve e. Özel sigorta olarak sınıflandı.

Bu çalışma sadece bu anketteki soruların hastalar tarafından yanıtlanmasını amaçlamıştır. Bu nedenle çalışmaya katılanlara hiçbir kan tetkiki ya da radyolojik görüntüleme yapılmamıştır. Çalışmaya katılanlardan EK-2'de gösterilen yazılı onam alınmıştır ve çalışmayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu onaylamıştır.

İSTATİSTİKSEL HESAP

Devamlılık gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında one-way ANOVA kullanıldı. Takibindeki post hoc değerlendirme ise Tukey (HSD) metodu ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare testi veya Fisher exact testi uygulandı. Bütün hesaplar Windows 10.0 version için düzenlenen SPSS software (SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı. Devamlılık gösteren değerler ortalama ve standart sapma ile verildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya 142 (73 E/ 69 K) AAA'lı , 142 (84 E/ 58 K) BS'li ve 77 (4 E/ 73 K) SLE'li hasta ile 96 (57 E/ 39 K) kontrol katıldı.

AAA erken yaşta başlayan bir hastalık olduğu için ortalama hastalık süresi daha uzundu.

Hastaların toplam 1.derece akraba sayısı hesaplanırken anne, baba, hayatta ve ölmüş olan kardeş ve çocuk sayıları toplamı alındı. AAA hastalarının kardeş, çocuk ve 1.derece akraba sayısı diğer gruplara göre daha azdı.

Tablo 1. Çalışma Gruplarının ortalama yaş ve hastalık süreleri

	AAA (n=142)	BS (n=142)	SLE (n=77)	Kontrol (n=96)	P
Erkekler	73 (52)	84 (59)	4 (5) *‡¶	57 (59)	< 0.001
Yaş ort ± SD	33 ± 10	35 ±10	40±13*	38 ±15§	< 0.001
Hastalık süresi ort ± SD	20 ± 11 **	10 ± 7	9 ± 6		<0.001
Çocuk sayısı ort ± SD	1.1±1.4 †	1.6 ±1.5	1.5 ±1.8	1.5 ± 1.4	0.03
Kardeş sayısı ort ± SD	3.2 ± 2.2**	4.6 ± 2.7	4.2 ± 2.7	4.6 ±2.8	<0.001
Toplam 1.derece akraba sayısı	n=903	n=1173	n=601	n=780	
1.derece akraba sayısı ort ± SD	6.3 ±2.9**	8.2 ±3.3	7.8 ±3.8	8.1 ±3.5	<0.001

** : AAA ve diğer gruplar arasında P < 0.001, †: AAA ve diğer gruplar arasında P= 0.03

* : AAA ve SLE arasında p < 0.001, ||: SLE ve BS arasında p < 0.05

‡ : Kontrol ve SLE arasında p < 0.001, §: AAA ve Kontrol arasında p < 0.05

¶ : BS ve SLE arasında p < 0.001

Tablo 2. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	Erkek	Kadın	Toplam
	(n = 73)	(n = 69)	(n= 142)
Yaş, ort. ± SD	34 ± 10	32 ± 10	33 ± 10
(Minimum- maksimum)	(17- 69)	(17-59)	(17- 69)
Hastalık başlangıç yaşı, ort ± SD	14 ± 10	14 ± 10	14 ± 10
(Minimum- maksimum)	(1- 41)	(1- 47)	(1- 47)
Tanı yaşı, ort. ± SD	25 ± 10	25 ± 10	25 ± 10
(Minimum- maksimum)	(3- 49)	(9- 56)	(3- 56)
Tedavi başlangıç yaşı, ort. ± SD	25 ± 11	25 ± 10	25 ± 10
(Minimum- maksimum)	(3- 49)	(9- 56)	(3- 56)
Ateş, n (%)	71 (97)	58 (84)	129 (91)
Karın ağrısı, n (%)	70 (96)*	58 (84)	128 (90)
Periferik artrit, n (%)	30 (41)	45 (65)**	75 (53)
Göğüs ağrısı, n (%)	33 (45)	32 (46)	65 (46)
Erizipel, n (%)	4 (5)	13 (19) †	17 (12)
Vaskülit, n (%)	2 (3)	0	2 (1)
Amiloidoz, n (%)	3 (5)	6 (9)	9 (6)
Ailede AAA öyküsü, n (%)	32 (43)	25 (36)	57 (40)
Ailede amiloidoz öyküsü, n (%)	7 (9)	9 (13)	16 (11)
Kolşisin yanıtı, n (%)			
Tam	30 (41)	30 (43)	60 (42)
Kısmen	37 (51)	32 (47)	69 (49)
Yanıtız	4 (5)	1 (1)	5 (3)
Bilmiyor	3 (5)	5 (7)	8 (6)

Erkekler kadınlarla karşılaştırıldığında *P =0.024; ** P = 0.002, †: P = 0.053

Komorbid Hastalıkların Çalışma Grupları Arasındaki Dağılımı (Tablo 7)

Sık penisilin kullanımı ve ishal yakınması AAA'lı hastalarda diğer hasta ve kontrollere göre daha fazlaydı (her biri için $P < 0.001$). Tekrarlayan idrar yolu infeksiyonları AAA ve SLE'li hastalarda BS ve kontrollere oranla daha fazla saptandı ($P = 0.001$). AAA'lı hastalarda ankilozan spondilit % 6 oranında görüldü, bu oran diğer hasta ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştı ($P = 0.019$).

Hipertansiyon sıklığı anlamlı olarak en fazla SLE'li hastalarda artmıştı ($P < 0.001$). SLE dışlandığında hipertansiyon açısından diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

SLE'li hastalar diğer hasta ve kontrollere oranla daha az sigara içiyorlardı ($P = 0.061$).

Kadınlar ve erkekler arasında ayrı ayrı yapılan değerlendirmede sigara içiminde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Kadınlar için $P = 0.298$).

Tekrarlayan oral aft yakınması beklendiği üzere en fazla Behçet hastalarında gözlendi ($P < 0.001$). Tekrarlayan otit ise BS'li hastalarda diğer gruplara oranla daha azdı ($P = 0.001$).

Diğer hastalıklar açısından çalışma grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışma grupları arasında sadece SLE grubunda kadın erkek oranı farklı idi ($p < 0.001$). Bu nedenle olası bir cins saptırması söz konusu olabileceği için komorbid hastalık sıklıkları erkek ve kadınlarda ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 3. Komorbid hastalıkların çalışma grupları arasındaki dağılımı

	AAA	BS	SLE	Kontrol	P
	(n =142)	(n =142)	(n = 77)	(n = 96)	
İskemik kalp hastalığı	0	3 (2)	3 (4)	1 (1)	0.137
İnme	3 (2)	5 (4)	1 (1)	0	0.273
Hipertansiyon	10 (7)	3 (2)	13 (17)*†‡	3 (3)	< 0.001
Diğer kalp hastalıkları	3 (2)	3 (2)	2 (3)	1 (1)	0.893
Diabetes mellitus	2 (1)	4 (3)	2 (3)	1 (1)	0.718
Yüksek kolesterol	10 (7)	5 (4)	7 (9)	6 (6)	0.382
Sigara					0.061
Halen içiyor	58 (41)	59 (41)	17 (22) *†‡	44 (46)	
Bırakmış	13 (9)	14 (10)	10 (13)	10 (10)	
Hiç	71 (50)	69 (49)	50 (65) *†‡	42 (44)	
Kanser	2 (1)	0	0	1 (1)	0.405
Tüberküloz	6 (4)	6 (4)	5 (7)	2 (2)	0.553
Astım	2 (1)	2 (1)	1 (1)	3 (3)	0.720
Kronik bronşit	4 (3)	4 (3)	1 (1)	2 (2)	0.885
Sık üst solunum yolu inf.	24 (17)	27 (19)	11 (14)	13 (14)	0.669
Sık oral aft	20 (14)	115 (81)§ ¶	13 (17)	10 (10)	< 0.001
Sık antibiyotik kullanımı	21 (15)	16 (11)	11 (14)	8 (8)	0.450

Tablo 3 (devam). Komorbid hastalıkların çalışma grupları arasındaki dağılımı

	AAA	BS	SLE	Kontrol	P
	(n =142)	(n =142)	(n = 77)	(n = 96)	
Penadur kullanımı	30 (21) *§**	4 (3)	7 (9)	2 (2)	< 0.001
Deri allerjisi	7 (5)	5 (4)	5 (7)	5 (5)	0.794
Rinit	5 (4)	4 (3)	6 (8)	8 (8)	0.136
Sağırılık	6 (4)	2 (1)	2 (3)	1 (1)	0.337
Orta kulak iltihabi	20 (14)	4 (3) ‡‡‡‡	13 (17)	9 (9)	0.002
Sarılık	12 (9)	6 (4)	5 (7)	7 (7)	0.537
Mide ülseri	11 (8)	14 (10)	4 (5)	10 (10)	0.579
Sık idrar yolu inf.	22 (16) §§††	9 (6)	16 (21) ‡	5 (5)	0.001
Sık ishal	39 (28) *§**	14 (10)	4 (5)	3 (3)	< 0.001
Romatoid artrit	1(1)	1 (1)	1 (1)	0	0.777
Ankilozan spondilit	8 (6)	1 (1)	0	2 (2)	0.019
Behçet hastalığı	1 (1)	-	0	0	-
Sedef hastalığı	2 (1)	1 (1)	2 (3)	0	0.392
AAA	-	0	0	0	-

(geçirilmiş MI ya da bilinen koroner hastalık); AAA: Ailevi akdeniz ateşi

Tabloda hastalıklar n (%) olarak ifade edilmiştir. İnf.: infeksiyon

*: AAA ve SLE arasında P < 0.05, †: BS ve SLE arasında P < 0.05; ‡: Kontrol ve SLE arasında P < 0.05; §: AAA ve BS arasında P < 0.001; ||: SLE ve BS arasında P < 0.001; ¶: SLE ve Kontrol arasında P < 0.001; **: AAA ve Kontrol arasında P < 0.001; ‡‡: BS ve Kontrol arasında P < 0.05; ††: AAA ve BS arasında P < 0.05; §§: AAA ve Kontrol arasında P < 0.05.

Sadece erkeklerin analizinde (ki bu analizlere SLE'li hastalar katılmamıştır; Tablo 8) sık penisilin kullanımı ve ishalin AAA hastalarında artmış olduğu gözlenirken, oral aft en sık BS hastalarında izlenmekteydi.

Sadece kadın hasta ve kontrollerin analizinde de benzer bulgular izlendi (Tablo 9); ek olarak hipertansiyonun sadece SLE'li hastalarda arttığı gözlemlendi. Ayrıca kadınlar arasında, otit AAA ve SLE'li hastalarda BS ve kontrollere göre anlamlı olarak artmıştı.

Tablo 4. Komorbid hastalıkların cinslere göre dağılımında anlamlı olan bulgular (Sadece erkekler değerlendirilmiştir)

	AAA (n =73)	BS (n =84)	Kontrol (n = 57)	P
Sık oral aft	7 (10)	72 (86)* †	6 (11)	< 0.001
Penadur kullanımı	12 (16) *‡	0	2 (4)	< 0.001
Sık ishal	17 (23) §	8 (10)	2 (4)	0.002

SLE'li hastalar grupta sadece 4 erkek olması sebebiyle bu analizde dışlanmıştır.

*: AAA ve BS arasında $P < 0.001$, †: BS ve Kontrol arasında $P < 0.001$; ‡: AAA ve Kontrol arasında $P < 0.001$; §: AAA ve BS arasında $P < 0.05$; ||: AAA ve Kontrol arasında $P < 0.005$.

Tablo 5. Komorbid hastalıkların cinslere göre dağılımında anlamlı olan bulgular (Sadece kadınlar değerlendirilmiştir)

	AAA (n =69)	BS (n =58)	SLE (n = 75)	Kontrol (n = 39)	P
Hipertansiyon	5 (7)	1 (2)	13 (18) *†‡	1 (3)	0.004
Sık oral aft	13 (19)	43 (74) §	13 (18)	4 (10)	< 0.001
Penadur kullanımı	18 (27) §**‡‡	4 (7)	7 (10)	0	< 0.001
Sık ishal	22 (32) §**‡‡	6 (10)	4 (6)	1 (3)	< 0.001
Sağırılık	5(7)	0	2(3)	0	0.055
Orta kulak iltihabı	10 (15) ††§§	1 (2)	13 (18) †‡	4 (10)	0.033

*: AAA ve SLE arasında $P < 0.05$, †: BS ve SLE arasında $P < 0.05$; ‡: Kontrol ve SLE arasında $P < 0.05$; §: AAA ve BS arasında $P < 0.001$; ||: SLE ve BS arasında $P < 0.001$; ¶: BS ve Kontrol arasında $P < 0.001$; **: AAA ve SLE arasında $P < 0.001$; ‡‡: AAA ve Kontrol arasında $P < 0.001$; ††: AAA ve BS arasında $P < 0.05$; §§: AAA ve Kontrol arasında $P < 0.05$.

Ailede komorbid hastalıklar öyküsü (Tablo 6)

Ailede komorbid hastalıklar değerlendirilirken sadece hastanın 1.derece akrabaları (anne, baba, kardeş ve çocukları) sorgulandı.

Ailede sık antibiyotik kullanımı ve ailede AAA öyküsü en sık AAA hastalarının yakınlarında gözlenirken ($p=0.009$), ailede tekrarlayan oral aft öyküsü beklendiği gibi en fazla BS'li hasta ailelerinde saptandı ($p=0.001$). Ailede allerjik deri hastalıkları öyküsü ise SLE ve AAA yakınlarında BS'lilere göre daha fazla saptandı ($P = 0.012$).

Ailede kanser öyküsü, SLE'li hastalarda AAA ve BS'lilere göre daha fazla idi ($P = 0.022$).

Kardiyovasküler hastalıklar, inme, diabet, hipertansiyon sıklığı gruplar arasında fark göstermemekteydi. AAA'lı hastaların kendilerinde AS sıklığı artmış olmakla birlikte 1. derece yakınlarında AS anamnezi diğer gruplardan farklı değildi.

Tablo 6. Sorgulanan hastalıkların en az bir aile bireyinde görülme sıklığı

	AAA	BS	SLE	Kontrol	P
	(n =142)	(n =142)	(n = 77)	(n = 96)	
Ailede IKH	33 (23)	42 (30)	22 (29)	34 (35)	0.236
Ailede inme	14 (10)	15 (11)	12 (16)	8 (8)	0.460
Ailede hipertansiyon	66 (47)	57 (40)	35 (46)	38 (40)	0.611
Ailede diğer kalp hastalıkları	13 (9)	6 (4)	10 (13)	12 (13)	0.078
Ailede diabetes mellitus	29 (20)	47 (33)	17 (22)	28 (29)	0.072
Ailede yüksek kolesterol	38 (27)	35 (25)	17 (22)	16 (17)	0.317
Ailede kanser	16 (11)	18 (13)	20 (26)* †	18 (19)	0.022
Ailede tüberküloz	10 (7)	15 (11)	8 (10)	6 (6)	0.545
Ailede astım	23 (16)	19 (13)	13 (17)	8 (8)	0.291
Ailede kronik bronşit	25 (18)	15 (11)	14 (18)	9 (9)	0.121
Ailede sık üst solunum yolu inf.	41 (29)	22 (16)	18 (23)	23 (24)	0.061
Ailede sık oral aft	27 (19)	52 (37) ‡ §	19 (25)	15 (16)	0.001
Ailede sık antibiyotik kull.	40 (28) ‡*	25 (18)	9 (12)	14 (15)	0.009
Ailede penadur kullanımı	13 (9)	6 (4)	5 (7)	5 (5)	0.366
Ailede deri allerjisi	15 (11)	3 (2) ‡†	8 (10)	4 (4)	0.012

Tablo 6 (devam). Sorgulanan hastalıkların en az bir aile bireyinde görülme sıklığı

	AAA	BS	SLE	Kontrol	P
	(n =142)	(n =142)	(n = 77)	(n = 96)	
Ailede rinit	19 (13)	11 (8)	5 (7)	14 (15)	0.151
Ailede sağırılık	6 (4)	7 (5)	4 (5)	8 (8)	0.564
Ailede orta kulak iltihabi	21 (15)	23 (16)	16 (21)	16 (17)	0.724
Ailede sarılık	35 (25)	25 (18)	19 (25)	13 (14)	0.109
Ailde mide ülseri	39 (28)	27 (19)	15 (20)	19 (20)	0.276
Ailede sık idrar yolu inf.	11 (8)	9 (6)	9 (12)	5 (5)	0.394
Ailede sık ishal	10 (7)	11 (8)	7 (9)	5 (5)	0.792
Ailede romatoid artrit	8 (6)	2 (1)	1 (1)	4 (4)	0.155
Ailede ankilozan spondilit	3 (2)	0	0	1 (1)	0.215
Ailede Behçet hastalığı	5 (4)	8 (6)	2 (3)	0	0.118
Ailede sedef hastalığı	5 (4)	1 (1)	2 (3)	1 (1)	0.316
Ailede AAA	57 (40) ¶**‡‡	0	0	0	< 0.001

*: AAA ve SLE arasında $P < 0.05$, †: BS ve SLE arasında $P < 0.05$; ‡: AAA ve BS arasında $P < 0.05$; §: Kontrol ve BS arasında $P < 0.001$; ||: Kontrol ve AAA arasında $P < 0.05$; ¶: AAA ve BS arasında $P < 0.005$; **: AAA ve SLE arasında $P < 0.005$; ‡‡: AAA ve Kontrol arasında $P < 0.001$.

Ailede ölüm oranları ve nedenleri (Tablo 7)

Ailelerdeki ortalama birey sayısı anlamlı olarak farklı olduğu için ölüm oranları, ailedeki toplam ölüm sayısı toplam birey sayısına oranlanarak karşılaştırıldı.

Hastaların birinci derece yakınları arasındaki genel ölüm oranı AAA grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak azdı. Ölüm nedenlerini değerlendirdiğimizde ise kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler AAA hastalarının yakınlarında en az iken, SLE hasta yakınlarında kansere bağlı ölümler anlamlı olarak daha fazlaydı.(SLE hastalarında saptanan maligniteler; 6 akciğer, 2 prostat , 2 mide , 2 kolon , 2 bilinmeyen, 1 lösemi, 1 cilt ,1 kemik, 1 pankreas)

Tablo 7. Ailede ölüm oranları ve nedenleri

	AAA (n =142)	BS (n =142)	SLE (n =77)	Kontrol (n =96)	P
Genel ölüm oranı	0.0943*	0.1365	0.1803	0.1603	< 0.001
Kardiyovasküler ölüm oranı	0.0915**	0.2183	0.2000	0.2188	0.061
Kansere bağlı ölüm oranı	0.0114	0.0104	0.0337†	0.0143	0.004
Toplam 1.derece akraba sayısı	n=903	n=1173	n=601	n=780	
1.derece akraba sayısı ort ± SD	6.3±2.9*	8.2±3.3	7.8±3.8	8.1±3.5	<0.001
1.derece ölen akraba sayısı ort ± SD	0.7±1.3*	1.3±1.5	1.5±1.7	1.6 ±1.8	<0.001

* AAA ve diğer gruplar arasında P < 0.001

** AAA ve diğer gruplar arasında P=0.061

† SLE ve diğer gruplar arasında P.0.04

Birinci derece yakınlarda ölüm oranları arasında AAA lehine saptanan anlamlı farkın AAA'lı hastaların, SLE ve negatif kontrollere oranla daha genç olmalarından kaynaklanabileceğini düşündük. Hastaların yaşları arasındaki fark ancak 45 yaş üstü AAA'ları değerlendirmeye alınca kayboldu. Ancak o zamanda AAA'lı hasta sayısı 17'e düştüğü için bu ilişkinin, yaş uyumu karşılaştırılabilen bir çalışma grubu ile yeniden değerlendirilmesi gerektiğine karar verdik. Ölüm oranları arasındaki ilişki, yaş ortalamaları arasında fark olmayan AAA ve BS arasında devam etmekteydi. AAA'lı hastaların 1. derece akrabaları BS'li hastaların yakınlarına oranla daha az ölmekteydiler (0.09 vs 0.13, $p < 0.001$).

Çalışmaya Katılan Hastalar ve Kontrollerin Demografik ve Sosyoekonomik Düzey

Bilgileri , Medeni Hal ve Çalışma Durumu

Çalışmamızda SLE dışında tüm gruplarda erkek/ kadın oranı uyumluydu. Beklendiği gibi SLE hastaların çoğunluğunu (% 95) kadınlar oluşturuyordu. SLE'li hastalar ve kontrollerin yaş ortalaması AAA ve BS'lilere göre biraz daha yüksekti (< 0.001).

Behçet hastaları (% 65), AAA (% 90), SLE (% 83) ve kontrollere (% 91) göre daha az oranda İstanbul'da oturuyorlardı.

AAA (% 59)'li hastaları arasında evlilik oranı , Behçet hastaları (% 73) ve Kontrollere (% 74) göre daha düşüktü ($P = 0.038$). Çalışma grupları arasında hane halkı sayısı açısından anlamlı fark yoktu.

AAA'li hastalar diğer hasta ve kontrollere göre daha fazla yüksek öğrenim görürken, AAA dışlandığında eğitim seviyesi açısından çalışma grupları arasında fark saptanmadı. Ekonomik göstergelerin her ikisi de (hem servet puanı, hem de ortalama gelir düzeyi) Behçet hastalarında en düşüktü, diğer çalışma grupları arasında bu değerler açısından fark gözlenmedi.

Tablo 8.Çalışma Gruplarının Medeni Hal, Eğitim durumu ve Sosyoekonomik Düzey Bilgileri

	AAA	BS	SLE	Kontrol	P
	(n =142)	(n =142)	(n = 77)	(n = 96)	
Erkek, n (%)	73 (52)	84 (59)	4 (5)*†‡	57 (59)	< 0.001
Yaş	33 ± 10	35 ± 10	40 ± 13*	38 ± 11§	< 0.001
İstanbul'da oturma	128 (90)	92 (65)* ¶	64 (83)	87 (91)	< 0.001
Evli	84 (59)	103 (73)	49 (64)	71 (74) §	0.038
Hane halkı sayısı	3.7 ± 1.4	4.1 ± 1.6	3.9 ± 1.6	3.9 ± 1.3	0.304
Eğitim					< 0.001 *
İlk	5 (4)	13 (9)	7 (9)	3 (3)	
Orta	47 (33) ** *	76 (54)	39 (51)	46 (48)	
Lise	45 (32)	33 (23)	24 (31)	29 (30)	
Üniversite	45 (32) ** *	20 (14)	7 (9)	18 (19)	
Servet puanı	5.1 ± 1.6	4.5 ± 1.5†† ¶	5.1 ± 1.4	5.4 ± 1.6	< 0.001
Ortalama aylık gelir	1236 ± 742	903 ± 575*¶	1128 ± 702	1464 ± 2014	< 0.001

*: AAA ve SLE arasında p < 0.001, †: BS ve SLE arasında p < 0.001,

‡: Kontrol ve SLE arasında p < 0.001, §: AAA ve Kontrol arasında p < 0.05

||: SLE ve BS arasında p < 0.05, ¶: BS ve Kontrol arasında p < 0.001,

** : AAA ve BS arasında p < 0.001, ††: AAA ve BS arasında p < 0.05,

Sosyal Güvence Tipleri

Çalışmamızda sosyal güvenceye sahip olan hasta ve kontrollerin oranı benzerdi (AAA'lı hastaların % 90'ı, BS'lilerin % 93, SLE'li hastaların % 92'si ve Kontrollerin % 87'si).

AAA'lı hastaların başlıca güvence tipleri SSK (%39) ve Emekli sandığı (% 37) idi; Bağkur (% 10), özel sigorta (% 5) ve yeşil kart (% 3) daha düşük oranlarda izlenmişti. AAA'lı hastaların sağlık güvence tipleri SLE'li hastalara benzerken, BS'li hastalardan ve Kontrollerden anlamlı derecede farklıydı (AAA vs BS için $P < 0.001$; AAA vs Kontrol için $P = 0.04$) bulundu.

Behçet ve SLE'li hastalarda ve Kontrollerde SSK en sık sahip olunan güvence tiptiydi. Behçet ve SLE'li hastalar arasında özel sigorta sahibi hasta bulunmuyordu.

Sosyal güvence tipleri en çok Behçet hastalarında farklı bulundu; Bu grupta diğer çalışma gruplarına oranla daha fazla SSK'lı ve daha az oranda Emekli sandığı sahibi hasta mevcuttu.

Yeşil Kart, en çok Behçet hastalarında gözlendi.

Tablo 9. Sosyal güvence tipleri

	AAA	BS	SLE	Kontrol	P
	(n =142)	(n =142)	(n = 77)	(n = 92)	
Sosyal güvenlik, n (%)					< 0.001
SSK	55 (39)	86 (61)	41 (53)	51 (55)	
Emekli sandığı	52 (37)	17 (12)	22 (29)	19 (21)	
Bağkur	10 (7)	17 (12)	7 (9)	6 (7)	
Özel	7 (5)	0	0	4 (4)	
Yeşil kart	4 (3)	12 (8)	1 (1)	0	
Yok	14 (10)	10 (7)	6 (8)	12 (13)	

AAA vs BS: $P < 0.001$, AAA vs Kontrol: $P = 0.04$, BS vs SLE: $P = 0.011$, BS vs Kontrol: $P = 0.01$

Çalışma Durumu

Bir işte çalışma durumu erkek ve kadınlar için ayrı ayrı hesaplandı. Erkekler hesaplanırken SLE grubu çalışma dışı bırakıldı.

a) Erkekler

Tablo 5a'da gösterildiği gibi hem erkekler hem de kadınlarda para kazanılan bir işte çalışma durumu açısından çalışma grupları arasında fark yoktu. Erkekler değerlendirildiğinde, AAA'lı hastaların % 64'ü, BS'lerin % 62'si ve Kontrollerin % 78'i bir işte çalışmaktaydı

AAA'lı hastalar çoğunlukla memur (% 26), profesyonel (% 24), yönetici (% 22), daha az oranda vasıflı (% 15) veya vasıfsız işçi (% 13) idiler. İş tipi dağılımında AAA'lı hastalar ile diğer çalışma grupları arasında anlamlı fark yoktu. Yine de hem Behçet hastaları hem de Kontroller çoğunlukla işçi (BS'lerin % 54'ü, Kontrollerin % 58'i) daha az sıklıkla memur, profesyonel veya yönetici gibi iş dallarına mensuptular (Tablo 5b).

Bir işte çalışmayanlar durumlarına göre sınıflandığında AAA'lı hastaların çoğunlukla iş aradığı (% 40), öğrenci olduğu (% 24) ve sağlık nedenlerinden ötürü çalışmadığı (% 24) gözlenirken daha nadiren istekle ya da doğal sebeplerden emekli oldukları (% 12) saptandı (Tablo 5c). Behçet hastaları arasında sağlık nedenlerinden ötürü çalışmayanlar (% 78) daha fazla iken, emekli (%13), öğrenci (% 3) veya iş arayanların (% 6) sayısı daha azdı. Kontrol grubunun çoğunluğunu iş arayanlar (% 54) ve emekliler (% 39) oluşturuyordu. Gruplar arası karşılaştırıldığında erkekler arasında, en sık Behçet hastaları sağlık nedenlerinden ötürü çalışmıyordu (P <0.001). Sağlık nedenlerinden ötürü çalışmama AAA'lı hastalarda Kontrollere göre daha fazla (AAA: % 24, Kontroller: % 8) (P = 0.056) iken emekli, öğrenci ya da iş arama durumları benzerdi.

b) Kadınlar

AAA'lı kadın hastaların % 32'si, BS'lerin % 25'i, SLE'li hastaların % 20'si ve Kontrollerin % 37'si bir işte çalışıyordu (P = 0.162) (Tablo 6a).

Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da AAA'lı hastaların çoğunluğunu yönetici (%23), profesyonel (% 36) ve memurlar (% 27) oluşturmaktaydı. AAA'lı hastaların sadece % 14'ü işçi olmasına rağmen, SLE'li hastaların % 79'u, Kontrollerin % 57'si ve BS'lerin % 43'ü işçi olarak çalışmaktaydılar (P= 0.018) (Tablo 6b). AAA'lı hastalar hesapların dışında bırakıldığında Behçet sendromlu ve SLE'li hastalar ile Kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu.

Çalışmayan AAA'lı kadınlar çoğunlukla ev kadını (% 57) veya öğrenciydiler (% 17) (Tablo 6c). AAA'lı kadın hastalar arasında sağlık nedenlerinden ötürü çalışamayanlar (%13), iş arayanlar (% 6) ve emekli olanların (% 6) oranı daha azdı. Öğrenciler en fazla kadın AAA'lı hastalar arasındayken, sağlık nedenlerinden ötürü çalışamayanlar da yine en fazla Behçet hastaları arasındaydı (P= 0.012). AAA hastaları dışlandığında, Behçet ve SLE hastaları ile Kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 10 a. Erkek Hasta ve Kontrollerin Bir İşte Çalışma Oranları

	AAA	BS	Kontroller	P
	n = 73	n = 84	n = 58	
İşte çalışıyor, n (%)	46 (64)	52 (62)	45 (78)	0.121

Tablo 10 b. Erkek Hasta ve Kontrollerin Mesleklerine Göre Sınıflanması

İşte çalışıyor, n (%)	AAA	BS	Kontroller	P
	n = 46	n = 52	n = 45	
Meslek tipleri				0.083
Yönetici	10 (22)	8 (15)	2 (4)	
Profesyonel	11 (24)	9 (17)	11 (24)	
Memur	12 (26)	7 (14)	6 (13)	
Vasıflı işçi	7 (15)	21 (40)	19 (42)	
Vasıfsız işçi	6 (13)	7 (14)	7 (16)	

Tablo 10 c. Çalışmayan Erkek Hasta ve Kontrollerin Durumları

İşte çalışmıyor, n (%)	AAA	BS	Kontroller	P
	n = 25	n = 32	n = 13	
Tipler				< 0.001
Emekli (istekle ya da yaş haddinden)	3 (12)	4 (13)	5 (39)	
Öğrenci	6 (24)	1 (3)	0	
İş arıyor	10 (40)	2 (6)	7 (54)	
Sağlık nedenlerinden ötürü çalışmayan (Malülen emekliler dahil)	6 (24)	25 (78)	1 (8)	

Tablo 11 a. Kadın Hasta ve Kontrollerin Bir İşte Çalışma Oranları

	AAA	BS	SLE	Kontroller	P
	n = 69	n = 57	n = 73	n = 38	
İşte çalışıyor, n (%)	22 (32)	14 (25)	14 (20)	14 (37)	0.162

Tablo 11 b. Kadın Hasta ve Kontrollerin Mesleklerine Göre Sınıflanması

İşte çalışıyor, n (%)	AAA	BS	SLE	Kontroller	P
	n = 22	n = 14	n = 14	n = 14	
Meslek tipleri					0.018
Yönetici	5 (23)	1 (7)	0	0	
Profesyonel	8 (36)	5 (36)	1 (7)	4 (29)	
Memur	6 (27)	2 (14)	2 (14)	2 (14)	
Vasıflı işçi	2 (9)	2 (14)	7 (50)	1 (7)	
Vasıfsız işçi	1 (5)	4 (29)	4 (29)	7 (50)	

Tablo 11 c. Çalışmayan Kadın Hasta ve Kontrollerin Durumları

İşte çalışmıyor, n (%)	AAA	BS	SLE	Kontroller	P
	n = 47	n = 43	n = 59	n = 24	
Tipler					0.012
Emekli (istekle ya da yaş haddinden)	3 (6)	2 (5)	12 (20)	2 (8)	
Evkadını	27 (57)	28 (65)	33 (56)	20 (83)	
Öğrenci	8 (17)	1 (2)	3 (5)	0	
İş arıyor	3 (6)	4 (9)	6 (10)	2 (8)	
Sağlık nedenlerinden ötürü çalışmayan (Malülen emekliler dahil)	6 (13)	8 (19)	5 (9)	0	

TARTIŞMA

Bu çalışmada esas olarak AAA hastalarının sosyoekonomik düzeylerini, kendilerinde ve ailelerinde eşlik eden komorbid hastalıkları SLE, Behçet ve bu hastalıkları taşımayan kontrollerle karşılaştırarak saptamayı hedefledik.

AAA hastalarında atak dışı dönemde de inflamasyonun devam ettiği ve AAA hastalarının asemptomatik birinci derece yakınlarında akut faz reaktanlarının normal popülasyona göre yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19, 20). Son zamanlarda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda C-reaktif protein (CRP) ile presemptomatik dönem iskemik kalp hastalığının bir göstergesi olarak kabul edilen intima media kalınlığı (IMT) arasında direkt bir korelasyon olduğu kabul edilmekte ve CRP'nin arteriyoskleroz gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (40, 41, 42, 43). Ayrıca CRP'deki ufak yükselmelerin bile ileride oluşabilecek koroner arter hastalığı için risk yarattığı bildirilmiştir (44). Fakat bazı çalışmalarda CRP ile arteriyoskleroz arasındaki bağın bu kadar güçlü olmadığı düşünülmüştür (45, 46, 47). Yine de kronik inflamatuvar hastalıklarda hem klinik hem de subklinik arteriosklerozun hızlandığı bildirilmektedir (48, 49, 50, 51). Ailevi Akdeniz Ateşi de erken yaşta başlayan, sürekli inflamatuvar ataklarla seyreden hatta ataklar arasında da düşük derecede de olsa subklinik inflamasyonun devam ettiği bir hastalık olması sebebiyle arteriyosklerozun artmış olabileceği düşünülebilir. Fakat bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlar çelişkilidir ve zannedildiği gibi iskemik kalp hastalığı riskinde belirgin bir artış gösterilememiştir. Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iskemik kalp hastalığı prevalansı normal popülasyonla aynı sıklıkta, fakat kontrol grubu olan kronik inflamatuvar hastalıklar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca ilginç olarak gene aynı çalışmada iskemik kalp hastalığı olan AAA hastalarının ailesinde iskemik kalp hastalığı daha az görülmüştür (24). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise MEFV gen mutasyonlarının anlamlı olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur.

Aynı çalışmada kontrol grubu olarak alınan yüz yaşın üzerindeki bireylerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az sıklıkta MEFV gen mutasyonuna rastlanmıştır (34). AAA'da subklinik arteriyoskleroz göstergeleri araştıran çalışmaların sonuçları da çelişkilidir (29, 30, 31, 32, 33). Bu çalışmaların hiçbirinde kontrol grubuna göre artmış plak sıklığı saptanmamış ve dördünde intima media duvar kalınlığı artmış bulunmuştur (29, 30, 31, 33). Ayrıca bu çalışmalardan bir tanesinde kolşisin yanıtı, kolşisin kullanım süresi ve dozu, AAA semptomlarının başlangıcı ile İMT arasında bir ilişki saptanmamış (33). İMT kalınlığını artmış bulan çalışmaların ikisi juvenil popülasyonda yapılmıştır. Çalışmamızda AAA hasta veyakınlarında arteriyoskleroz ile ilişkili olabilecek durumlar (iskemik kalp hastalığı ya da diğer kalp hastalıkları, inme, hipertansiyon, diabetes mellitus, yüksek kolesterol) artmamıştır. SLE'li hastalarda arteriyosklerozun yanısıra hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesteroleminin de arttığını gösteren çok sayıda çalışma olmasına (49, 50, 52) rağmen çalışmamızda sadece hipertansiyon artmış olarak bulunmuştur. Yukarıda bahsettiğimiz arteriyoskleroz ile ilişkili olabilecek durumlar hipertansiyon haricinde anlamlı olarak yüksek bulunmasa da, bunların toplamına baktığımızda lupus hastalarında daha yüksek oranda olduğunu gözlemledik. Yine bölümümüz tarafından yapılan bir çalışmada SLE'li hastalarda karotis arterde % 30 oranında arteriyosklerotik plak izlenmiştir (53). Bizim çalışmamızda klinik kardiyovasküler olay sıklığını artmamış bulmamızın nedeni çalışma metodumuzdan veya asemptomatik hastaların hiperlipidemi ve / veya arteriyosklerotik plakları olsa bile bundan haberdar olmamalarından kaynaklanabilir.

AAA ve infeksiyonlar arasında bir takım açıklanamayan ilişkiler olduğu düşünülmektedir. AAA hastalığının belirli ırklarda yüksek oranda görülmesi MEFV geninin selektif bir avantaj sağladığı ve bazı infeksiyonlara karşı koruyucu etki göstermiş olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (54, 55, 56, 57, 58). MEFV geninin en az 2500 yıl önce, Mezopotamya'da birarada yaşayan ırklarda görüldüğü ve bu mutasyonların o zamanlar bu

bölgede endemik olan bir patojene karşı direnç sağladığı ve bu patojenin tüberküloz (54, 55), çiçek (56) hastalığı veya bruselloz (57) etkenleri ya da tek bir patojenden ziyade geniş bir grup bakteriyel ajan olabileceği varsayımlar arasındadır. Bu varsayımı destekler doğrultuda, Cattani'nın yaptığı, çok eski verilere dayanan araştırmasında AAA hasta ve taşıyıcılarında, tüberküloza yakalanmanın değil ancak tüberküloza bağlı mortalitenin azalmış olabileceği öne sürülmüştür (54). Bizim taramamızda AAA veyakınlarında sorguladığımız enfeksiyonların artmış olmadığı görüldü.

Bir diğer ilişki ise streptokoklar ile olduğu tahmin edilmektedir. AAA hastalarının özellikle çocukluk döneminde yanlış tanı alarak akut romatizmal ateş (ARA) olarak tedavi edilmeleri hiç de nadir olmayarak karşımıza çıkan bir durumdur ve çalışmamızda saptadığımız yüksek oranda penisilin kullanım oranlarının ve ailede sık antibiyotik kullanım öyküsünün, AAA hastalarının yanlış tanı almalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (25, 26, 27). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, AAA'lı çocukların ailelerinde yapılan bir çalışmada akut romatizmal ateş için penisilin profilaksisi ve artralji anamnezlerinin daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (26). Bu bireyler yanlışlıkla ARA tanısı almış olsalar bile, bu oranlar onların normal popülasyona göre daha fazla eklem yakınmaları olduğunu göstermektedir. Diğer iki çalışmada ise AAA'lı hastaların streptokok antijenlerine karşı abartılı yanıt verdiği, post-streptokokal kalp hastalığının üç kat daha fazla görüldüğü ve AAA'ların streptokok enfeksiyonunun geç komplikasyonlarına normal popülasyondan daha yatkın olduğu belirtilmiştir (25, 27). Çalışmamızda AAA hastalarında veyakınlarında sık penisilin kullanımı olduğunu gördük. Bunun yanısıra diyare ve idrar yolu enfeksiyonunu da artmış sıklıkta bulduk. AAA'da atak sırasında sıklıkla mikroskopik hematüri ile birlikte piüri olabilir ve AAA tanısı öncesi bu hastalarda tekrarlayan üriner enfeksiyon olduğu düşünülür. İdrar yolları enfeksiyonu SLE'li hastalarda da artmış bulundu. Benzer şekilde SLE'de de böbrek tutulumuna bağlı idrar tahlil değişiklikleri sıklıkla üriner enfeksiyon gibi algılanmış

olabilir. AAA hastalarında gözlenen sık diyare atak seyrinde görülebileceği gibi, kolşisinin yan etkisi olarak da ortaya çıkabilir.

Daha önce Ankara’da yapılan iki çalışmada AAA hastalarında ve ailelerinde atopik hastalıkların ve allerjik rinitin daha az olduğu gösterilirken astım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (26, 28). Bizim çalışmamızda ise ailede allerjik deri hastalıkları öyküsü SLE ve AAA’da Behçete göre daha fazla iken, astım ve allerjik rinit açısından belirgin bir fark yoktu. Ayrıca hastaların kendisinde de bu hastalıklar açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

MEFV geni ile AAA dışındaki inflamatuvar hastalıklar arasında da bir ilişki olabileceği düşünülerek çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bir çalışmada AAA dışı romatolojik hastalığı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonu kontrollerden daha fazla bulunmuş ve MEFV geninin inflamasyonla seyreden hastalıklara eğilim yaratabileceği belirtilmiştir (59). Ayrıca, Crohn hastalığı, Ülseratif Kolit, Behçet hastalığı, Juvenil Romatoid Artrit ve Romatoid Artritte (RA), MEFV geni ya da AAA ile ilişki gösterilmiş ya da hastalıkların şiddet dereceleri MEFV geni taşıyıcılığı ile ilişkili bulunmuştur (60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67). Bizim çalışmaya aldığımız AAA hastaları ile kontroller arasında Behçet hastalığı, RA veya sedef sıklığı açısından fark gözlenmedi.

AAA ile ankilozan spondilit (AS) birlikteliği daha önce sıklıkla bildirilmiştir (68, 69, 70). Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 3000 kayıtlı AAA hastası arasında 160 kronik artritli hasta incelenmiş ve 11 hastada AS saptanmıştır (70). Çalışmamızda AAA hastaları arasındaki spondiloartropati oranı % 6’dır. Türkiye’de daha önce AS için bildirilen prevalansın % 0.4 olduğu (71) düşünülürse, AS’nin AAA’lı hastalarda normal popülasyona göre yaklaşık 14 kat artmış olduğu söylenebilir. Bu iki hastalığın birlikte görülme sıklığının artmış olması, çalışmamızın üçüncül bir referans merkezinde yapılmış olmasından kaynaklanabilir ya da olası ortak bir etyopatogenezin rol oynadığı düşünülebilir. İlginç bir

bulgu da hastalarda AS'nin artmış olmasına karşın, bu ilişkinin 1.derece yakınlarında gözlenmemiş olmasıdır.

AAA ile malign hastalık birlikteliği seyrek bildirilmiştir (72). Bunun nedeni AAA'da malign hastalıkların görülme sıklığının toplumdan çok farklı olmaması olabilir. Bizim hastalarımız arasında da kanser oranlarında anlamlı bir fark saptanmadı.

Ailede ölüm oranının AAA'da en az olduğunu gördük. Bu daha önce de bahsettiğimiz gibi MEFV geninin bazı infeksiyöz ajan ve hastalıklara karşı koruyucu etkisinin bir sonucu olabilir. Yaygın olarak görülen mutasyonların, orak hücreli anemide olduğu gibi, sağladıkları selektif bir avantajdan ötürü bugüne kadar gelmiş olabilecekleri düşünülmektedir (26). Aynı soru AAA için de geçerlidir. AAA hastalarında ve MEFV gen mutasyonu taşıyıcılarında saptanan artmış inflamatuvar yanıtın, doğal immün direnci artırarak vücudun bazı mikroorganizmalarla savaşmasında fayda sağlamış olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu gözlemin AAA hasta grubu ve dolayısı ile 1.derece yakınlarının, SLE ve negatif kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha genç olmalarına bağlı olabileceğini düşündük. Sadece 45 yaş ve üstü AAA'lı hasta veyakınlarını değerlendirdiğimizde bu fark SLE ve negatif kontrollere göre kayboluyordu, ama bu kez de AAA'lı hasta sayımız çok azalıyordu. Bu nedenle, bu ilginç gözlemin yaş uyumu daha iyi gözetilmiş kontrol grupları ile yeniden çalışılması gerektiğine karar verdik.

Çalışmamızda AAA hastalarının 1. derece yakınlarında kardiyovasküler hastalık sıklığında diğer gruplara oranla bir fark saptamazken, ailede ölüm nedenlerine baktığımızda ise AAA hastalarının ailelerinde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha az olduğunu gördük. Daha önce yukarıda bahsettiğimiz gibi AAA ve arteriyoskleroz ilişkisini araştıran çalışmalarda bulunan sonuçlar çelişkilidir ve bu konu ile ilgili AAA'ların ailelerinde yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA hastalarında iskemik kalp hastalığı prevalansı İsrail popülasyonu ile benzer saptanmış ve

AAA hastalarının ailelerinde iskemik kalp hastalığı öyküsü hastaliksız kontrollere oranla daha sık görülürken, iskemik kalp hastalığı olan AAA hastalarının ailelerinde iskemik kalp hastalığı anamnezi hastalıklı kontrollere göre daha az görülmüştür (24).

SLE hastalarında özellikle lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere kanser riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (73, 74, 75), fakat ailelerinde kanser sıklığı ile ilgili kısıtlı sayıda yayına ulaşabildik. Kanada’da yapılan bir çalışmada, SLE hastalarının 1.derece yakınlarında kanser sıklığında normal popülasyona göre anlamlı bir fark saptanmazken ailede otoimmün hastalık anamnezi ile Non-Hodgkin Lenfoma arasında zayıf bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (75,76). Bizim araştırmamızda ise SLE hastalarının 1.derece akrabalarında kanser ve kansere bağlı ölüm oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Lenfoproliferatif malignitelerde bir artış gözlenmedi. Fakat SLE grubunun yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olması burada yanıtıcı bir faktör olabilir. Çünkü bu hastaların anne, baba ve kardeş yaşları daha yüksek olabilir ve bu da kanser sıklığının artmasında bir rol oynayabilir.

Çalışmamızın sosyoekonomik düzey sonuçları değerlendirildiğinde AAA ve Behçet hastalarının diğer çalışma gruplarına göre farklı özellikler taşıdığı gözlemlendi. AAA’lı hastalarının büyük çoğunluğu İstanbul’da oturmaktaydı, eğitim ve gelir düzeyleri daha yüksekti ve daha fazla emekli sandığı veya özel sigorta mensubu olma eğilimindeydiler. Behçet hastaları ise daha az sıklıkla İstanbul’da oturmaktaydılar, eğitim ve gelir düzeyleri daha düşüktü ve daha fazla SSK veya yeşil kart mensubuydular.

Erkekler ve kadınlar ayrı ayrı incelendiğinde gruplar arasında çalışma oranları açısından fark saptanmazken, AAA hastalarının iş statüleri diğer hasta gruplarından daha iyi olduğu gözlemlendi. Buna paralel olarak çalışmayan AAA hastaları arasında diğer gruplara oranla daha fazla oranda iş arayan ya da öğrenci vardı. Eğitim ve gelir düzeyi ile ilgili sonuçlara paralel olarak, Behçet hastalarının daha vasıfsız işlerde çalıştığı gözlemlendi. Ayrıca

sağlık nedenlerinden ötürü iş gücü kaybı anlamlı olarak Behçet hastalarında daha fazlaydı. AAA hastalarının Behçet hastaları gibi iş gücü kaybına yol açacak düzeyde hastalıktan etkilenmedikleri görüldü. AAA küçük yaşlarda başlamasına ve tekrarlayan ataklarla seyretmesine rağmen hastalar yeterli, hatta kontrol gruplarına göre daha üst düzeyde eğitim alabilmektedirler. Ayrıca yetişkin yaşlarda da AAA iş sahibi olmayı ve iş performansını etkilememektedir. Bu çalışmada Behçet hastalığının, AAA ve SLE'e göre daha fazla iş gücü kaybına neden olduğu gözlenmiştir. AAA hastalarının sosyoekonomik düzeylerini araştıran bir çalışmaya şimdiye kadar literatürde rastlamadık. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi tarafından yapılan ve Behçet hastalarının sosyoekonomik düzeylerini, ankilozan spondilit ve inflamatuvar barsak hastalıklarınıniki ile karşılaştıran bir çalışmada Behçet hastalarının sosyoekonomik düzeyleri yine en düşük bulunmuştur (37). Behçet hastalarının düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmalarının etyopatogeneizde rolü olup olmadığı araştırılmalıdır. Çalışmamızda SLE hastalarının sosyoekonomik düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Türkiye'de daha önce SLE hastalarının sosyoekonomik düzeyini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Amerika'da yapılan bir çalışmada SLE'de sosyoekonomik düzeyin etnik kökenden bağımsız olarak hastalığın seyrini ve mortaliteyi etkilediği ve SLE'li hastalarda işsizlik oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (77, 78, 79).

Çalışmamızın zayıf yönlerinden birisi metodunun dayandığı anket yöntemi olabilir. Hatırlama hatalarına ya da biaslere (hastalar kontrollere göre daha fazla hatırlamaya eğilimli olabilirler) sebebiyet verebilecek bir yöntem olduğundan sadece kabaca komorbidite hakkında fikir verebilir, çok güvenilir bir yöntem olmayabilir. Ancak "Size daha önce bir doktor tarafında şu hastalık tanısı kondu mu?" tarzı sorulardan oluşan anket yöntemi ile alınan yanıtlar hasta tıbbi kayıtları ile karşılaştırıldığında ankete verilen yanıtların güvenilir sonuçlar verdiği bildirilmiştir (38, 80, 81, 82). Sadece hastaneye gelen hastaları çalışmaya aldığımız

için ve çalışma bir 3. merkez olan üniversite hastanesinde yapıldığı için çalışmamızın sonuçları Türkiye'nin genelini doğru bir şekilde yansıtmayabilir.

ÖZET

Amaç: AAA hastalarında, 1.derece yakınlarında ve kontrol gruplarında komorbid hastalıkların sıklığını ve sosyoekonomik düzeylerini araştırdık

Metod: 142 Ailevi Akdeniz Ateşli (AAA) hasta, 142 Behçet sendromlu (BS) ve 77 Sistemik Lupus Eritematozuslu (SLE) hasta ile bu hastalıkları taşımayan 96 gönüllü katıldı. Hastalara sosyoekonomik ve eğitim düzeyleri ile birlikte hem kendilerinde hem de 1. derece akrabalarında çeşitli komorbid hastalıkları sorgulayan bir anket formu uygulandı.

Bulguları: Aylık penadur kullanımı, sık diyare, ankilozan spondilit en sık AAA'lı hastalarda gözlemlendi. İskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalıkları, inme, hiperlipidemi, diyabet, kronik bronşit, tekrarlayan üst solunum yolları infeksiyonları, peptik ülser, allerjik deri hastalıkları, sağırılık, hepatit, tüberküloz ve kanser oranları açısından hasta ve kontroller arasında fark saptanmadı. Ailede sık antibiyotik kullanımı en fazla AAA hastalarında gözlemlendi. Ailede ölüm oranı diğer gruplara göre AAA'lı hastalarda daha düşüktü. Anlamli olmasa da kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler bu grupta en azdı. Ailede kanser öyküsü ve kansere bağlı ölümler SLE'li hastalarda anlamli olarak daha fazla idi. Hastaların sosyoekonomik ve eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde ise AAA hastaları daha fazla yüksek öğrenim görmüşlerdi ve diğerlerine göre iş statüleri daha iyi idi

Sonuç: Akut faz yanıtının normallere göre daha yüksek olduğu bilinen AAA'lı hasta veyakınlarında, beklenenin aksine kardiyovasküler hastalık sıklığında bir artış saptamadık. AS, AAA'lı hastalarda artmış olmasına karşılık yakınlarında bir fark bulunmadı. AAA'ların ailelerinde ölüm oranlarının daha az olması AAA'nın bir takım hastalıklara karşı koruyucu olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca SLE hastalarının ailelerinde saptanan yüksek kanser ve kansere bağlı ölüm oranlarının da ayrıntılı olarak çalışılması gerekmektedir. AAA, hastaların eğitim ve çalışma yaşamlarını çok olumsuz etkilememektedir.

SUMMARY

Objective: To describe the frequency of co-morbidities in patients with FMF and their first degree relatives, and to look for the socioeconomic and educational status of patients with FMF.

Patients and Methods: Consecutive 142 patients with FMF, 77 with systemic lupus erythematosus (SLE), 142 patients with Behçet's syndrome (BS) and 96 non diseased controls participated in the study. A formal questionnaire was prepared to assess the co-morbid conditions, socioeconomic and educational status of the study group and co-morbid conditions and deaths among first-degree relatives.

Results: Diarrhea, penicillin prophylaxis and ankylosing spondylitis were more prevalent only among FMF group. The frequency of diabetes mellitus, ischemic or valvular heart disease, stroke, hyperlipidemia, chronic bronchitis, recurrent upper respiratory tract infections, peptic/duodenal ulcer, psoriasis, allergic skin disorders, deafness, hepatitis, tuberculosis and cancer was not different among the study groups. Number of deaths among the first degree relatives of FMF was significantly low. History of cancer and cancer related deaths, among relatives was higher in SLE patients. Educational level of FMF patients was higher and more they had more qualified jobs compared to other groups.

Conclusions: Increased acute phase reaction in patients with FMF and their first degree relatives is well known. Therefore an increased frequency of cardiovascular events is expected. However there was no difference among the study groups with respect to cardiovascular involvement. Low prevalence of death among relatives of FMF patients and high prevalence of cancer and cancer related deaths in SLE patients' relatives deserves further prospective trials. FMF does not seem to cause unemployment.

KAYNAKLAR

- 1) Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapçapur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.
- 2) Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-96.
- 3) Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-64.
- 4) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of the literature and review of the literature. *Am J Med.* 1967; 43: 227-53.
- 5) Klinik Romatoloji el kitabı. Eker Doğanavşargil, Gürbüz Gümüşiş. S:541-557
- 6) İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. S:2779-2784.
- 7) Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 853-9.
- 8) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 26: 612-27.
- 9) Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4: 77-80.
- 10) Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007; 65: 318-24
- 11) Akar N, Misiroglu M, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N, Tümer N, Akcakus M, Tastan H, Matzner Y. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Hum Mutat* 2000; 15: 118-9.
- 12) Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever :a review. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 911-6.
- 13) Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calışkan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-7.

- 14) Sachs D, Langevitz P, Morag B, Pras M. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 139-41.
- 15) Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Akar N, Misirlioğlu M, Çakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever –associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 177-82.
- 16) Akl K. Childhood Henoch Schonlein purpura in Middle East countries. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 151-8.
- 17) Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, Yalçinkaya F, Ozen S, Majeed H, Ozdogan H, Kastner D, Booth D, Ben-Chetrit E, Pugnère D, Michelon C, Séguret F, Gershoni-Baruch R; International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1706-12.
- 18) Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 146-9.
- 19) Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soyuturk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 746-50.
- 20) Musabak U, Sengul A, Oktenli C, Pay S, Yesilova Z, Kenar L, Sanisoglu SY, Inal A, Tuzun A, Erdil A, Bagci S. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 526-33.
- 21) Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-81.

- 22) Ozen S, Bakkaloğlu A, Yılmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloğlu R, Besbas N
Mutations in the gene for familial Mediterranean fever : do they predispose to
inflammation? J Rheumatol 2003; 30: 2014-8.
- 23) Fidler HH, Chowers Y, Lidar M, Sternberg M, Langevitz P, Livneh A. Crohn disease
in patients with familial Mediterranean fever. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 411-6.
- 24) Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, Pras M.
Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. Isr
Med Assoc J 2001; 3: 9-12.
- 25) Yalcinkaya F, Ince E, Ucar T, Ozkaya N, Tekin M, Elhan AH, Tutar E, Guriz DH,
Aysev D, Gokdemir R, Dogru U, Tumer N. Antistreptococcal response is exaggerated
in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol 2002; 21: 378-81.
- 26) Kalyoncu M, Celiker Acar B, Cakar N, Bakkaloglu A, Ozturk S, Dereli E, Tunca M,
Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S. Are carriers for MEFV mutations "healthy" ?
Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: S120-2.
- 27) Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Çakar N, Koçak H. Familial Mediterranean Fever
and acute rheumatic fever : a pathogenetic relationship? Clin Rheumatol 1999; 18:
4469.
- 28) Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, Adalioglu G,
Ozen S. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial
Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2004; 63: 187-90.
- 29) Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S,
Bakkaloglu A. Evaluation of intima media thickness of the common and internal
carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible
predictors for atherosclerosis. Rheumatol Int 2008; 28: 1211-6.

- 30) Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 689-94.
- 31) Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, Topcu S, Kayhan Z, Yucel E, Muderrisoglu H. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007; 195: 161-7.
- 32) Sari I, Karaoglu O, Can G, Akar S, Gulcu A, Birlik M, Akkoc N, Tunca M, Goktay Y, Onen F. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 1467-73.
- 33) Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, Karadag O, Ertenli I, Kiraz S, Aytemir K, Akata D, Tokgozoglu L, Oto A. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2351-3.
- 34) Grimaldi MP, Candore G, Vasto S, Caruso M, Caimi G, Hoffmann E, Colonna-Romano G, Lio D, Shinar Y, Franceschi C, Caruso C. Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 611-5.
- 35) Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J gastroenterol.* 2001; 96: 2117-25
- 36) Sule S, Petri M. Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006; 15: 720-3.

- 37) Seyahi E, Ugurlu S, Seyahi N, Celik AF, Melikoglu M, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. A survey of socioeconomic status in Behcet's Syndrome. *Clin Exp Rheum* 2004; 22: S 88.
- 38) Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care* 1996; 34: 73-84.
- 39) Sherine E. Gabriel, Cynthia S. Crowson, W. Michael O'Fallon. A comparison of Two Comorbidity Instruments in Arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52: 1137-1142
- 40) Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Stroes ES. C-reactive proetin and atherosclerosis: from fatty streak to clinical event. *Atherosclerosis* 2007; 195: e10-8.
- 41) Zhang YX, Cliff WJ, Schoepl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 145: 375-9.
- 42) Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
- 43) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349: 462-466.
- 44) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- 45) Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, Djousse L, Eckfeldt JH; Investigators of the NHBLI Family Heart Study. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 112-7.

- 46) Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, Wians FH Jr, Grundy SM, McGuire DK. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2006; 113: 38- 43.
- 47) Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, Kuller LH, Cushman M. Association of carotid artery intima media thickness, Plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007 Jul; 116: 32- 8
- 48) Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 2006; 33: 2458-63.
- 49) Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 605-14.
- 50) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
- 51) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003 ; 82 : 407-13.
- 52) Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Berliner Y. Modification of hypertension and hypercholesterolaemia in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 115-7.
- 53) Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, Yazici H. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1202-7.

- 54) Cattan D. Familial Mediterranean fever : is low mortality from tuberculosis a specific advantage for MEFV mutations carriers? Mortality from tuberculosis among Muslims, Jewish, French, Italian and Maltese patients in Tunis(Tunisia) in the first half of the 20th century. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S53-4
- 55) Ozen S, Balci B, Ozkara S, Ozcan A, Yılmaz E, Besbas N, Ozguç M, Kastner DL, Bakkaloğlu A. Is there a heterozygote advantage for familial Mediterranean fever carriers against tuberculosis infections: speculations remain? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S57-8.
- 56) Gul A. Selective pressures for the high prevalence of MEFV variants induced by smallpox infections in the "Old World": A hypothesis. *Clin Exp. Rheumatol* 2006; 24: 213.
- 57) John J. Ross. Goats, germs, and fever: Are the pyrin mutations responsible for familial Mediterranean fever protective against Brucellosis? *Medical Hypothesis* 2007; 68: 499-501.
- 58) Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, Pras M, Livneh A. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet* 2001; 102: 272-6.
- 59) Yalçinkaya F, Özçakar ZB, Kasapçopur O, Öztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, Arisoy N, Ekim M, Ozen S. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. *J Pediatr* 2007; 151: 675-8.
- 60) Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000; 355: 378-9.
- 61) Fidler H, Chowers Y, Ackerman Z, Pollak RD, Crusius JB, Livneh A, Bar-Meir S, Avidan B, Shinar Y. The Familial Mediterranean fever (MEFV) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 338-43.

- 62) Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sidiropoulos P, Rafail S, Nikolopoulou V, Fragouli E, Kartalis G, Tzioufas A, Boumpas D, Ritis K. Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? *Dig Dis Sci.* 2006 ; 51: 687-92.
- 63) Ben-Chetrit E, Cohen R, Chajek-Shaul T. Familial mediterranean fever and Behçet's disease - are they associated? *J Rheumatol* 2002; 29: 530-4.
- 64) Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
- 65) Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yagüe J, Font J. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or casual relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 64-6.
- 66) M. Rozenbaum, I. Rosner. Severe outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S75-S78.
- 67) Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Brezniak N, Shinar E, Pras M, Shinar Y. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1009-1014.
- 68) Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 560-5.
- 69) Keleş I, Aydın G, Tosun A, Inal E, Keleş H, Orkun S. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis. a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2006; 26: 846-51.
- 70) Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 67-72.

- 71) Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008; 35: 305-9.
- 72) Curgunlu A, Karter Y, Tüfekçi IB, Tunçkale A, Karahasanoğlu T. Benign cystic mesothelioma : A rare cause of ascites in a case with familial Mediterranean fever . *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S41-3
- 73) Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology(Oxford)*. 2000: 1147-52
- 74) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R. An International Cohort Study of Cancer in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1481-90.
- 75) Mellekjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, Gridley G. Autoimmune Disease in Individuals and Close Family Members and Susceptibility to Non-Hodgkin's Lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:657-66.
- 76) Malignancy prevalence in the first-degree relatives of persons with systemic lupus erythematosus: a pilot study. Bernatsky S, Clarke A, Pope J, Hanly JG. *Lupus*. 2006 15: 695-6.
- 77) Bultink IE, Turkstra F, Dijkmans BA, Voskuyl AE. High prevalence of unemployment in patients with systemic lupus erythematosus: association with organ damage and health-related quality of life. *J Rheumatol* 2008; 35: 1053-7.
- 78) Durán S, Apte M, Alarcón GS; LUMINA Study Group. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups. *J Natl Med Assoc*. 2007; 99: 1196-8.

- 79) Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 993-9.
- 80) Kriegsman DM, Penninx BW, van Eijk JT, Boeke AJ, Deeg DJ. Self-reports and general practitioner information on the presence of chronic diseases in community dwelling elderly. A study on the accuracy of patients' self-reports and on determinants of inaccuracy. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1407-17.
- 81) Bombard JM, Powell KE, Martin LM, Helmick CG, Wilson WH. Validity and reliability of self-reported arthritis: Georgia senior centers, 2000-2001. *Am J Prev Med.* 2005; 28: 251-8.
- 82) Sacks JJ, Harrold LR, Helmick CG, Gurwitz JH, Emani S, Yood RA. Validation of a surveillance case definition for arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 340-7.

EK-1

HASTA TAKİP FORMU

Adı-Soyadı
Doğum Tarihi

Cinsiyet:

Adres:

Tel:

Ailevi Akdeniz Ateşi:

Hastalığın başlangıç tarihi/yaşı

Tanı konulan yaş

Ateş

Karın Ağrısı

Göğüs Ağrısı

Artrit

Erizipel benzeri döküntü

Diğer ataklar

Kronik periferik artrit

Spondilit

Vaskülit

Uzamış febril myalji

Amiloidoz

Ailede AAA öyküsü

Ailede amiloidoz öyküsü

Kolçisin başalama yaşı

Kolçisine cevap

Tam

Kısmi

Cevapsız

	Hasta	Anne(yaş)	Baba(yaş)	Kardeş(x/toplam kardeş sayısı)	Çocuk(x/toplam çocuk sayısı)
Akut myokard infarktüsü					
Koroner Yetmezlik					
Felç					
Hipertansiyon(ilaç kullanan)					
Kalp kapak hastalığı					
Şeker hastalığı					
Yüksek kollesterol					
Sigara(n/gün/yıl) Halen içiyor Bırakmış Hiç					
Kanser					
Tüberküloz					
Kronik Bronşit					
Sık üst solunum yolu infeksiyonu(>3/yıl)					
Sık aft(>3/yıl)					
Sık antibiyotik kullanımı(>3/yıl)					
Penadur kullanımı(>6 ay)					
Alerji 1.astım 2.deride 3.rinit					
Sağırılık					
Orta kulak iltihabi					
Sarılık/hepatit(tip)					
Mide ülseri					
Sık idrar yolu infeksiyonu(>3/yıl)					
Romatoid artrit					
Ankilozan Spondilit					
Behçet hastalığı					
Sedef hastalığı					
FMF					
Ölüm Yaş Neden					

_DDA-TÜRKİYE-FMF

- 1) Adı Soyadı:
- 2) Halen nerede oturuyorsunuz? (/Köy/ Mahalle/ Şehir).....
- 3) Tel:.....
- 4) Medeni hal
a)Bekar b)Evli c)Boşanmış d) Ayrılmış e)Dul
- 5) Çocuk sayısı:
- 6) Eğitim durumunuz nedir? En son hangi okulu bitirdiniz veya yarım bıraktınız?
 - a) Hiç okula gitmedim, okur yazar değilim
 - b) Hiç okula gitmedim, okuma yazmayı sonradan öğrendim
 - c) İlkokul terk
 - d) İlkokul mezunuyum
 - e) Ortaokul terk
 - f) Ortaokul mezunuyum
 - g) Lise terk
 - h) Lise mezunuyum
 - i) Üniversiteden ayrıldım
 - j) Üniversite mezunuyum
 - k) Lise öğrencisiyim
 - l) Üniversite öğrencisiyim
 - m) Cevap yok
- 7) Evinizde kaç kişi oturuyor / yaşıyor ?.....
- 8) Şu anda oturduğunuz ev kira mı, mülk mü, lojman mı?
 - a) Kira
 - b) Kendi mülkü
 - c) Lojman
 - d) Akraba evi, kira vermiyor
 - e) Diğer.....

9) Acaba evinizde veya hanenizin herhangi bir ferinde şu sayacaklarımdan hangileri var?

a	Telefon	Var	Yok
b	Cep telefonu	Var	Yok
c	Bulaşık makinesi	Var	Yok
d	Kişisel bilgisayar	Var	Yok
e	Otomatik çamaşır makinesi	Var	Yok
f	Yazlık ev	Var	Yok

10) Hanenizde özel otomobiliniz var mı?

- a) Evet, var
- b) Hayır, yok

11) (ideal gelir) Bugünkü şartlarda, yaşadığınız köy veya kentte, sizin gibi bir ailenin rahatça geçinmesi için ayda kaç lira gerekir?

.....

12) Bir işte çalışıyor musunuz? Yani şu anda para kazandığınız bir iş yapıyor musunuz?

- a)Evet
- b)Hayır

13) (Eğer ÇALIŞIYORSA)

Şunlardan hangisi, esas yaptığınız işi en iyi tanımlıyor?

- a) Ücretle ve tam zaman (yani haftada 30 saatten fazla) çalışıyorum
- b) Ücretle veyarı zaman (yani haftada 30 saatten az) çalışıyorum
- c) Kendi işimin sahibiyim

14) (Eğer ÇALIŞIYORSA)

Şunlardan hangisi yaptığınız işi en iyi tanımlıyor?

- a) En az 10 kişiyi çalıştıran işyerinde sahip veya yönetici
- b) 10'dan az kişinin çalıştığı işyerinde sahip veya yönetici
- c) Avukat, doktor, mimar, öğretmen gibi bir profesyonel

(Tam ne olduğunu yazınız:.....)

- d) Müdür, amir
- e) Memur
- f) Ustabaşı, atölye şefi, işçi şefi
- g) Vasıflı işçi
- h) Yarı vasıflı işçi
- i) Vasıfsız işçi
- j) Çiftçi, kendi toprağı var
- k) Tarım işçisi
- l) Güvenlik kuvvetleri, silahlı kuvvetler mensubu

15) Eğer MAAŞ VEYA ÜCRETLE ÇALIŞIYORSANIZ, işvereniz şunlardan hangisi?

- a) Özel sektör
- b) Devlet
- c) Belediye/yerel yönetimler
- d) Vakıf veya dernek.....
- e) Diğer

16) (Eğer ÇALIŞMIYORSA)

Şunlardan hangisi size en uygun olanı?

- a) Emekli
- b) Ev kadını
- c) Öğrenci
- d) İş arıyor
- e) Sağlık nedenlerinden dolayı çalışmıyor
- f) Diğer

17) Eğer EMEKLİ oldu ise

- a) İstikle mi emekli oldunuz
- b) Yaş haddinden mi emekli oldunuz
- c) Malulen mi emekli oldunuz
- d) Diğer

18) Eğer SAĞLIK NEDENLERİNDEN DOLAYI ÇALIŞAMIYORSA

Hangi yıl işten ayrıldınız:

19) Eğer EMEKLİ oldu ise

Hangi yıl işten ayrıldınız:

- 20) Sağlık güvenceniz** a) Özel sağlık sigortası b) Emekli sandığı c) Bağkur d) SSK
e) Yeşil kart f) Diğer g) yok

21) Bir fikir vermek için evinizin ortalama toplam aylık gelirini söyler misiniz?

Lütfen maaş, ücret, kar, faiz, kira gibi bütün gelirlerinizi hesaba katınız.

(Bu soruya cevap veremeyenler için "cevap yok" yazınız ve sadece onlara 29. soruyu sorunuz. Cevap verenler için, tam rakamı eksiksiz olarak yazınız.)

22) Tam gelirinizi söylemek istemiyorsunuz. Hiç olmazsa hanenizin toplam aylık gelirinin şu sayacağım gruplardan hangisine en yakın olduğunu söyler misiniz?

(Bu soruyu sadece bir önceki soruyu cevaplamayanlara sorunuz. Diğerleri için boş bırakınız.)

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| a) 100 milyondan az | i) 2 – 2.5 milyar arası |
| b) 100-200 milyon arası | j) 2.5-3 milyar arası |
| c) 200-300 milyon arası | k) 3-3.5 milyar arası |
| d) 300-500 milyon arası | l) 3.5-4 milyar arası |
| e) 500-750 milyon arası | m) 4-4.5 milyar arası |
| f) 750 milyon- 1 milyar arası | n) 4.5-5 milyar arası |
| g) 1 milyar- 1.5 milyar arası | o) 5 milyardan fazla |
| h) 1.milyar- 2 milyar arası | |

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

Çalışma başlığı: AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE KOMORBİDİTE VE SOSYO EKONOMİK DÜZEY DEĞERLENDİRMESİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmektedir. Size, esas hastalığınız dışında eşlik eden diğer hastalıkların sıklığını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmaya gönüllü olarak katılmayı teklif ediyoruz. Bu çalışmada ayrıca sosyoekonomik düzey de belirlenecektir. Herhangi bir şekilde kan tahlili ya da radyolojik girişim yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmamakta veya imzaladıktan sonra herhangi bir zamanda sebep belirtmeksizin ayrılmakta özgürsünüz. Bu araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra herhangi bir şekilde vazgeçmeniz, daha sonraki tıbbi bakımınızı hiçbir şekilde etkilemeyecektir.

Bu çalışmada yerladığınız takdirde elde edilecek tıbbi bilgiler, her zaman kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı ve aynı fakültesinin Etik Komitesinin incelemesine açık olacaktır. Araştırmada elde edilecek bilgiler yurt içi ve yurt dışında bilimsel toplantılarda ve dergilerde açıklanabilir. Ancak herhangi bir rapor ya da yayında hiçbir şekilde kimliğinizi belirtecek bilgi bulunmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya katılmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hasta adı:.....

Tel:.....

Tarih:.....

Açıklamayı yapan araştırmacı adı:.....

Tanık adı:.....