



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINA SPESİFİK YAŞAM  
KALİTESİ ÖLÇÜTÜNÜN (FMF-YK) GELİŞTİRİLMESİ,  
GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ÇAĞRI ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017





T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINA SPESİFİK YAŞAM  
KALİTESİ ÖLÇÜTÜNÜN (FMF-YK) GELİŞTİRİLMESİ,  
GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ÇAĞRI ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. MEHMET TUNCAY DURUÖZ

İSTANBUL 2017

## ÖNSÖZ

Altı yıllık tıp eğitimimden sonra tanışma şerefine eriştiğim, asistanlığım boyunca bana hep destek olan ve hayata hep pozitif taraftan bakmam gerektiğini, akademik olmayı, her zaman daha iyisini yapmam gerektiğini öğreten tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Tuncay Duruöz başta olmak üzere,

Adaleti, yöneticiliği, disiplini ve çalışkanlığı öğreten, tüm yoğunluğuna rağmen desteğini esirgemeyen hocam Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Osman Hakan Gündüz'e,

Tıp eğitimiyle yetinmeyip, tarih, müzik, sanat ve felsefe ile her zaman iç içe olmamız gerektiğini vurgulayan ve sayesinde katılma şerefine eriştiğim Türk Sanat Müziği korosunda yeni eserler öğrenmeme vesile olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Önder Kayhan'a,

Sadece hocalığıyla değil bir anne şefkatinde hepimizi kucaklayan, yurtdışında Türkiye'yi temsil eden ve biz asistanlara uluslararası platformlarda yer sağlayan değerli hocam sayın Prof. Dr. Gülseren Akyüz'e,

Neşesiyle etrafa neşe katan, hepimize motivasyon sağlayan, en zor vakaları kendisine danıştığım, çekinmeden tüm soruları sorduğum, işleyen demir pas tutmaz atasözünü öğreten değerli hocam sayın Prof. Dr. İlker Yağcı'ya,

Tıp beşinci sınıf öğrencisiyken sen fiziyatrist olacaksın diyerek ön görüleriyle beni her zaman şaşırtan, insanları çok iyi analiz etmemi sağlayan, benim bu meslekte devam etmemi sağlayan, anlattığı derslerle beni kendisine her zaman hayran bıraktıran değerli hocam sayın Prof. Dr. Naime Evrim Karadağ Saygı'ya,

Uzman komitesinde desteklerini esirgemeyen psikolog Özge Devezer'e,

Beni iş hayatının monotonluğundan çıkararak, sadece mutlu olduğum anlarda değil üzgün olduğum zamanlarda da beni anlayışla karşılayan başta eş kıdemlerim Rekib Saçaklıdır, Duygu Karali, Şefik Kaya olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca desteğini hep hissettiğim, kliniğimizin neşesi, hemşire Selma Göçmen'e,

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma,

Lise, üniversite okul birinciliklerimde, TUS başarımda, asistanlık süresinde ve bundan sonraki başarılarımda bana hep destek olan canım aileme,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Ailesel Akdeniz ateşi'ne (AAA) özgü geliştirilmiş yaşam kalitesi (FMF-YK) ölçütü oluşturmak, geçerlilik ve güvenilirliğini göstermek.

**Gereç-Yöntem:** Psikometrik yöntemler kullanılarak soru havuzunun oluşturulması, uzman paneli ve istatistik analizlere göre soru elemesi yapılarak performansı yüksek soruların elde edilmesiyle FMF-YK oluşturulmuştur. Faktör analizine göre 20 soruluk FMF-YK'nın 4 faktörü olduğu bulunmuş olup Cronbach alpha ile iç tutarlık hesaplanmıştır. Görünüş, içerik, konverjan (fonksiyonel parametrelerle ilişki) ve diskriminant geçerlilik (demografik ve klinik özellikler gibi fonksiyonel olmayan parametreler) incelenmiştir. Kantitatif verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Spearman korelasyon katsayısı ( $\rho$ ) kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza Livneh kriterlerine göre alınan 125 hasta dahil edilmiş olup bunlardan 123'ü (84 kadın) çalışmanın istatistik analiz kriterlerine uygundu. Uzman panelinde FMF-YK'nın görünüş ve içerik geçerliliğinin iyi olduğu belirlenmiştir. Faktör analizine göre FMF-YK; fiziksel etki, sosyal ve rekreasyonel etki, psikolojik etki ve uykunun etkisi olarak 4 faktör tarafından temsil edilmektedir. Konverjan geçerlilikte FMF-YK, diğer yaşam kalitesi ve fonksiyonel verilerle iyi korelasyon, diskriminant geçerlilikte fonksiyonel olmayan verilerle kötü veya anlamsız korelasyon bulunmuştur.

**Sonuç:** AAA hastalığına özgü, bu hastaların klinik takip ve tedavisinde kullanılabilen geçerli, güvenilir, pratik, zaman kazandıran hastalık spesifik yaşam kalitesi ölçütü geliştirilip, geçerliliği gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: FMF, yaşam kalitesi, ölçüt geliştirme, sonuç ölçütü, fonksiyonel değerlendirme

## İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

**Objective:** The aim of this study is to develop the Familial Mediterranean Fever Quality of Life (FMF-QoL) questionnaire.

**Methods:** After producing question pool by using psychometric methods, high performance questions were obtained according to expert panel and statistical analysis in order to obtain FMF-QoL. According to the factor analysis, FMF-QoL with 20 questions was found to have 4 factors and internal consistency with Cronbach alpha was calculated. The face, content, convergent (relation to functional parameters) and discriminant validity (nonfunctional parameters such as demographic and clinical characteristics) were analysed. The Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis test and Spearman correlation coefficient ( $\rho$ ) were used to compare quantitative variables.

**Results:** In our study, FMF-QoL was applied to 125 FMF patients who diagnosed by the Livneh criteria then 123 (84 women) patients were designed to statistical analysis. It has been determined by the expert committee that the face and content validity of FMF-QoL was good. According to the factor analysis FMF-QoL were represented by physical impact, social and recreational impact, psychological impact, and sleep impact factors. Convergent validity analysed by the relation of FMF-QoL with other quality of life and functional parameters was found to be good. Poor or nonsignificant correlation with nonfunctional parameters showed its discriminative validity.

**Conclusion:** A valid, reliable, practical, not time consuming FMF specific quality of life scale that can be used in the clinical follow-up and treatment of these patients was developed and validated.

**Keywords:** FMF, quality of life, scale development, outcome measure, functional evaluation

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tanım .....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etiyopatogenez ve Genetik .....	3
2.4. Klinik Özellikler.....	5
2.5. Uzun Dönem Komplikasyonlar .....	8
2.6. Laboratuvar Bulguları .....	9
2.7. Tanı .....	10
2.8. AAA'da Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi .....	13
2.9. Tedavi.....	16
2.10. AAA'da Yaşam Kalitesi .....	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
3.1. Çalışma Planı .....	18
3.2. Klinik ve Demografik Değerlendirme .....	19
3.3. Fizik Muayene.....	19
3.4. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalığına Spesifik Yaşam Kalitesi Anketi Oluşturma .....	20
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik Özellikler .....	34
4.2. Klinik Özellikler.....	35
4.3. Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Anketi (FMF-YK) Sorularının Seçilmesi .....	36
4.4. Fonksiyonel Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri.....	41
4.5. Hastalık Aktivitesine Göre Fonksiyonel Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri .....	43
4.6. Ölçeğin İçerik ve Görünüş Geçerliliğinin Değerlendirilmesi .....	44
4.7. Ölçeğin Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi .....	44
4.8. Ölçeğin Yapısal Geçerliliğinin Değerlendirilmesi.....	44
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇLAR .....	55

7. KAYNAKLAR .....	56
8. EKLER.....	64



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
AKA	Antikardiyolipin Antikor
ANA	Antinükleer Antikor
ANCA	Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
APC	Apoptozis İlişkili CARD İçeren Benek Benzeri Protein
ASQoL	Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)
BDÖ-BB	Birinci Basamak için Beck Depresyon Tarama Ölçeği
BD-QoL	Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSM IV	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV
EHA	Eklem Hareket Açıklığı
EKG	Elektrokardiyogram
EQ-5D	Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçeği-5D
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EUROHIS	Avrupa Sağlık Etki Ölçeği
FMF	Familial Mediterranean Fever
FMF-YK	Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi
F-SS	Ailesel Akdeniz Ateşi Şiddet Skoru
FTR	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
GİS	Gastrointestinal Sistem
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
IgG	İmmünglobulin G
IL	İnterlökin
ISSF	Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorumlama Sistemi
JSS-TR	Jenkins Uyku Skalası
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KF-36	Kısa Form-36
KK	Kreatinin Kinaz
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
LDQ	Leeds Dizabilite Anketi
MEFV	Mediterranean Fever Geni
MG	Miligram
N	Sayı
NF-κB	Nükleer Faktör-KappaB
NHP	Nottingham Sağlık Profili
RAQOL	Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi
RF	Romatoid Faktör

SAA	Serum Amiloid A
SDA	Sağlık Değerlendirme Anketi
SLEQOL	Sistemik Lupus Eritematozus Spesifik Yaşam Kalitesi
TBA	Temel Bileşenler Analizi
VAS	Vizüel Analog Skala
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO-5	Dünya Sağlık Örgütü-5
WHOQOL BREF	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu
WHOQOL-8.Tr	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi
YK	Yaşam Kalitesi



## TABLO DİZİNİ

Tablo 1	Çeşitli Etnik Kökenlerde Sık Görülen Mutasyonlar
Tablo 2	Etnik Kökenlerdeki Klinik Semptom ve Bulgular
Tablo 3	Ailesel Akdeniz Ateşinde PRAS Hastalık Şiddeti
Tablo 4	Ailesel Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-1 (F-SS-1*)
Tablo 5	Ailesel Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-2 (F-SS-2*)
Tablo 6	Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) için Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi (ISSF)
Tablo 7	KMO Değerlerinin Örneklem Yeterliliği ile İlişkisi
Tablo 8	Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarının Demografik Özellikleri
Tablo 9	Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarının Klinik Özellikleri
Tablo 10	Örneklem Yeterlilik Düzeyi
Tablo 11	Faktörlerce Açıklanan Varyans Analizi
Tablo 12	Dönüştürülmüş (Varimaks) Temel Bileşen Matrisi
Tablo 13	Fonksiyonel Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri
Tablo 14	FMF-YK'nin 20 Soru Ve Toplam Puanı İçin Bazı Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 15 Hastalık Şiddetine Göre Fonksiyonel Parametrelerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Tablo 16 FMF-YK Anketinin Konverjan Geçerliliği

Tablo 17 Orta-şiddetli Hastalık Aktivitesine ( $PRAS \geq 6$ ) Göre FMF-YK Anketinin Konverjan Geçerliliği (n=57)

Tablo 18 FMF-YK Anketinin Diskriminant Geçerliliği



## ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

Resim Erizipel Benzeri Deri Döküntüsü (FTR-Romatoloji Polikliniği Arşivi'nden)

Şekil 1 Hiyerarşik Olarak Anket Oluşturma Aşamaları

Şekil 2 Soruda Aşırı Çarpık Veri Örneği

Şekil 3 Çizgi Grafik Analizi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) periyodik olarak tekrarlayan ateş, poliserozit atakları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren herediter inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalarında amiloidoz ve çeşitli komplikasyonlara bağlı olarak yaşam kalitesi olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Amiloidoz ve diğer komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde kolşisinin etkinliği gösterilmiştir [2]. Kolşisin tedavisiyle birlikte artan yaşam süresi ve yaşam beklentileriyle AAA hastalarındaki yaşam kalitesi önemli hale gelmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalığının fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyon üzerinde negatif etkileri mevcuttur [3]. Yaşam kalitesi ölçekleri jenerik veya hastalığa spesifik olabilir. Kısa Form 36 (KF-36), Avrupa Yaşam Kalitesi anketi gibi jenerik ölçütler her hangi bir hasta grubuna, hastalık spesifik ölçütler belirli bir hastalığa yönelik uygulanabilir. Bu ölçütlerden özellikle KF-36 ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu (WHOQOL BREF) AAA hastalarında kullanılmış olmasına rağmen bu hastaların klinik özelliklerinin değişimine duyarlılığıyla ilgili çalışmalar mevcut değildir. Jenerik ölçütler hastalığa özgü semptomlara yönelik soru sormada yetersiz kalabilmektedir. Hastalığa spesifik ölçütlerin oluşturulması hastalığın tüm boyutlarıyla ele alınmasına olanak sağlayıp hastalığa yönelik daha spesifik ve kapsamlı bilgi sağlayacaktır [4]. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında temel amaç atakları önlemek, hastalara ataksız periyotlar yaşatarak, amiloidoz gibi komplikasyonların gelişimini önleyerek yaşam kalitesini artırmaktır. Jenerik ölçütler bu hastaların sağlık durumu hakkında bilgi vermektedir. Bu hastalara uygun yaşam kalitesi ölçütünün geliştirilmesi hastaların takip ve tedavisi açısından faydalı olacaktır. Literatürde henüz AAA'ya özgü gösterilmiş bir yaşam kalitesi ölçütü bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı AAA hastalığının semptom ve bulguları, klinik özellikleri, bu hastaların çevreleriyle olan ilişkileri, yaşamdan beklentileri, bu beklentileri ne ölçüde karşıladıkları, günlük yaşam aktivitelerini yapma becerileri, ev dışı işleri yapma becerileri,

aldıkları tedavinin etkileri ve yan etkileri düşünülerek bu hastalığa özgü soruların kullanıldığı, AAA yaşam kalitesi soru formu oluşturmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyon atakları ile karakterize herediter otoinflamatuvar bir hastalıktır [5]. Hastalık şiddetinde çevresel faktörler rol oynamakla beraber Avrupa'ya göç etmiş Doğu Akdeniz kökenli hastalarda AAA daha hafif seyretmektedir [6]. En önemli komplikasyonu olan Serum Amiloid A (SAA) amiloidoz, en sık böbrekleri etkilerken diğer organları da etkileyip morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Kolşisin tedavisinin 1972'den bu yana kullanılması ile akut atakların kontrol edilmesi ve amiloidoz gelişiminin önlenmesi sağlanmıştır [7].

### **2.2. Epidemiyoloji**

Ailesel Akdeniz ateşi herediter otoinflamatuvar hastalıklar içinde en sık görülen hastalık olup özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan Türkler, Sefarad Yahudiler, Araplar ve Ermenilerde sık görülmektedir. İtalya, İspanya ve Yunanistan'da daha az olarak görülmektedir [8]. Ailesel Akdeniz ateşi, otozomal resesif olarak geçiş gösteren bir hastalıktır [5]. Deoksiribonükleik asit (DNA) çalışmalarında bazı nadir MEFV mutasyonlarının dominant geçişi gösterilebilmiştir [9]. Ailesel Akdeniz ateşi'nin Türkiye'deki prevalansı 1:400-1:1000 olup yaklaşık 100,000 AAA hastası mevcuttur. Türkiye'deki taşıyıcılık oranı 1/5-1/10'dur [10, 11]. Son zamanlarda Amerika veya Japonya gibi bu bölgelerden uzak yerlerde de AAA bildirimleri artmıştır. Bunun sebebi AAA genetik mutasyonlarının göçlerle yayılması olabilir [12].

### 2.3. Etiyopatogenez ve Genetik

Mediterranean Fever Geni (MEFV), 1997 yılında iki farklı çalışma grubu tarafından 16. kromozomun kısa kolunda bulunmuş olup 781 amino asitten oluşan “pirin” veya “marenostrin” isimli proteini kodlamaktadır [13, 14]. Bu gen bulunduğu için beri 317 mutasyon tanımlanmış olup genetik mutasyonlar sürekli güncellenmektedir [15]. AAA'nın yaygın olduğu yerlerde MEFV geninde 4 temel mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar, proteinin C- terminal B30.2 domainini kodlayan ekzon 10'da bulunan p.M680I, p.M694V, p.M694I ve p.V726A'nın mutasyonlarıdır. M694V mutasyonu %20-65 oranında görülen en sık mutasyondur [16]. Bu genlerdeki mutasyonlar birlikte de görülebilmektedir. Türkiye'de M694V, M680I ve V726A genlerinin birlikte etkilendiği taşıyıcı oranı %10 bulunmuştur [17]. Çeşitli etnik kökenlerde görülen sık genetik mutasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir [18]. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının yaklaşık %20'sinde AAA gen mutasyonu yoktur [19]. Pirin matür nötrofil, eozinofil, monosit, dendritik hücreler ve sinovyal fibroblastlardan sitoplazmik bir protein olarak üretilmektedir. Pirinin etki mekanizması üzerine 2 hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotezde, pirin adaptör proteinlere bağlanıp sitokin üretimini, apoptozisi ve Nükleer Faktör-Kappa B (NF-κB) aktivasyonunu regüle etmektedir. Doğal bağışıklık sistemin bir parçası olan inflamazomlar Kaspaz-1'in aktivasyonuna yol açarak inflamasyonda rol oynayan sensörlerdir. Pirin sayesinde inflamasyondan sorumlu inflamazomların oluşması ve bununla ilişkili İnterlökin-1β (IL-1β) ve IL-18 aktivasyonu engellenmektedir. Ailesel Akdeniz ateşindeki mutasyonlar sonucu defektli pirin molekülünün inhibitör etkisi ortadan kalkmaktadır. Diğer hipoteze göre pirin ve *apoptosis ilişkili kaspazı* toplayıcı ve aktive edici alan içeren benek- benzeri protein (ASC) Kaspaz-1 ile beraber kendi inflamazom komplekslerini oluşturup IL-1β'yı aktive etmektedir ve AAA'daki mutasyonlar sonucu pirin inflamazomunun duyarlılığı artmaktadır [20]. M694V gen mutasyonu homozigot olgularda klinik agresif olup (erken başlangıç, sık atak, sık döküntü ve artrit atağı) amiloidoz için daha riskli olduğundan daha yüksek doz kolşisin tedavi gerekmektedir [21]. M694V heterozigot taşıyıcılarının %2'sinde AAA kliniği görülmektedir [22]. E148Q mutasyonu sıklığının sağlıklı ve hasta kişilerde benzer olup,

bunun hem heterozigot hem homozigot bireylerde hastalığa neden olmayan bir varyant olabileceği düşünülmüştür. E148Q mutasyonu tek başına tanı koydurmamaktadır [23]. Ailesel Akdeniz ateşinde çoklu mutasyon (homozigot veya kombine heterozigot) tek mutasyona (heterozigot) oranla klinik daha ağırdır [21]. Serum amiloid A geni (SAA) bir akut faz reaktanı olan SAA'nın sentezinden sorumludur. Serum amiloid A inflamasyonun kontrolünden, kolesterolün taşınması ve metabolizmasından sorumludur. SAA geninin SAA1 ve SAA2 alt grupları bulunmaktadır. SAA1 geninin  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  alt tiplerine ayrılır [24]. SAA1 geninin  $\alpha/\alpha$  polimorfizmi hastalık seyrini etkilemekte olup, bunun varlığında amiloidoz riski normal popülasyona göre 3-7 kat artmıştır [25]. Hastalığın seyrini etkileyebilecek yeni genler bulunmuştur. Bunlar; MICA geni ve NOD2/CARD15 genidir. MICA geninin A9 varyantı ve NOD2/CARD15 genindeki mutasyon varlığında, AAA'nın daha ağır seyrettiği ve bu hastalarda kolşisin direnç oranlarının yüksek olduğu bulunmuştur [26, 27].

<b>Tablo 1: Çeşitli Etnik Kökenlerde Sık Görülen Mutasyonlar [18]</b>
Etnik Kökenlerdeki Mutasyonlar
<i>Türkler:</i> p.M694V, p.M680I, p. V726A, p.E148Q
<i>Kuzey Afrika Yahudileri:</i> p.M694V, p.E148Q
<i>Irak Yahudileri:</i> p. V726A, p.M694V, p.E148Q, p.M680I
<i>Askenazi Yahudileri:</i> p.E148Q, p. V726A
<i>Araplar:</i> p. V726A, p.M680I, p.M694V, p.M694I
<i>Ermeniler:</i> p.M694V, p.M680I, p. V726A, p.E148Q
<i>Japonlar:</i> p.M694I, p. [L110P; E148Q], p.R761H, p.E84

## 2.4. Klinik Özellikler

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının %90'ında semptomlar 20 yaşından önce başlamaktadır [28]. İnflamatuvar ataklar genellikle 24-72 saat sürerken, artrit 1 hafta kadar sürebilmektedir. Atakların görülme sıklığı genellikle 3-4 hafta arasında değişmektedir [29]. Atağı tetikleyici faktörler net bilinmemekle beraber bazı hastalarda fiziksel veya emosyonel stres, mensturasyonun tetikleyebileceği bildirilmiştir. Bazı hastalar, ataklardan saatler öncesi prodromal olarak atağın olacağını hissedebilir. Klinik semptom ve bulgular kişiden kişiye değişeceği gibi etnik kökene göre de değişiklik gösterebilmektedir. Ermenilerde ve Japonlarda plörezi artrite göre daha sık görülmekteyken, artrit, Askenazi olmayan Yahudilerde, Türkler, Araplar, Ermeniler ve Japonlara oranla daha sık görülmektedir. Etnik kökenlere göre klinik semptom ve bulguların sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir [18]. Hastalarda görülen başlıca semptomlar aşağıda özetlenmiştir.

	Türkiye	Ermenistan	İsrail	Araplar	İtalya	Girit	Japonya
<b>Hasta sayısı</b>	2,838	335	576	175	71	71	80
<b>Ateş, %</b>	92	94	100	100	92	80	98
<b>Peritonit, %</b>	93	91	96	93	91	76	55
<b>Plörit, %</b>	31	84	43	32	52	21	61
<b>Artrit, %</b>	47	39	70	33	63	38	27
<b>Cilt döküntüsü, %</b>	21	15	40	3	22	11	10

#### **2.4.1. Tekrarlayan Ateş**

Akdeniz Ailesel ateşinin temel özelliklerinden olan ateş genellikle 38-40 derece olup, hafif ataklar subfebril ateş (37.5-38 derece) ile seyredebilir. Ateş 12 saat ile 72 saat arasında değişebilir. Ateş özellikle çocuklarda AAA'nın ilk ve tek bulgusu olabilir [30].

#### **2.4.2. Karın Ağrısı**

Genellikle bir veya iki gün süren karın ağrısı atakları hastaların %90'ında görülmektedir. Karın ağrısı başlangıçta lokalize iken zamanla bütün karın bölgesine yayılabilmektedir. Akut batın tablosuyla acile başvuran hastalarda olası apendisit teşhisi amacıyla yapılan diyagnostik laparotomi sonucunda steril peritonit ve yapışıklıklar görülebilmekteyken apendiks normal bulunmaktadır [20].

#### **2.4.3. Göğüs Ağrısı**

Hastaların %33-88'inde ataklar göğüs ağrısı şeklinde olup, plörezi Japon ve Ermenilerde daha sıktır [18]. Plevral veya subdiyafragmatik inflamasyona sekonder göğüs ağrısı oluşur. Plevral ataklar, genellikle unilateral, öksürme veya nefes almayla artış gösteren keskin, bıçak saplanır göğüs ağrısı ile karakterize olup çoğunlukla 3 gün sürerken, bazen 1 haftaya kadar uzayabilir ve bu hastalara perikardit eşlik edebilir [20].

#### **2.4.4. Artralji**

Çocukluk çağında genellikle gözlenen AAA artritleri, sıklıkla monoartikülerdir. En sık diz, ayak bileği, kalça ve el bileğinde görülmektedir [29]. İkinci sıklıktaki prezentasyon şekli simetrik oligoartiküler tutulumdur [31]. Literatürde AAA hastalarının % 31'inde artrit bulunmaktadır. Nadiren gezici poliartirit şeklinde olabilir. Septik artrite benzer şekilde nötrofil sayılarının arttığı büyük steril effüzyonlar görülebilir. Sinovit, çoğunlukla destrüksiyon yapmadan iyileşir [20]. Kolşisin ile tedavi edilmeyen bazı vakalarda kronik artrit oluşup fonksiyonel kayıp, periartiküler osteoporoz, aseptik nekroz oluşabilir ve

eklem replasmanı gerekebilir [32]. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında, İnsan Lökosit Antijeni-B27 (HLA-B27) ve kolşisin kullanımından bağımsız şekilde sakroileit gözlenebilir [33].

#### **2.4.5. Cilt Döküntüsü**

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının %30'unda görülen hassas, kabarık, erizipel-benzeri eritematöz lezyonlar genellikle bacak, ayak bileği ve ayakta görülmektedir (Resim). Lezyonlar, erizipel veya selülit ile karışabilir ve antibiyotik gerekmeden iyileşir [34].

**Resim: Erizipel Benzeri Deri Döküntüsü (FTR-Romatoloji Polikliniği Arşivi'nden)**



#### **2.4.6. Diğer Semptom ve Bulgular**

Perikardit, miyalji, uzamış febril miyalji, aseptik menenjit, orşittir. Perikardit, hastaların %0.7-1.4'sinde görülebilirken nadiren tamponad ve konstrüktif perikardite ilerleyebilir. Perikardite bağlı öne eğilme ve oturma ile artan keskin, plöretik göğüs ağrısı ile karakterizedir. Perikardiyal friksiyon sesi ve elektrokardiyogramda (EKG) yaygın ST

elevasyonları görülebilir [35]. Ailesel Akdeniz ateşinde görülen genellikle ateşin eşlik etmediği miyalji, egzersiz ile tetiklenen birkaç saat ile 2-3 gün arasında sürebilen alt ekstremitede olan kas ağrılarıdır. Hastaların küçük bir kısmında miyalji atakları 6 haftaya kadar uzayıp ateş, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve normal kreatinin kinaz (CK) seviyeleriyle beraber olan şiddetli uzamış febril kas ağrılarına dönüşebilir [20]. Bu durum, hastalık şiddeti ve MEFV geni homozigot mutasyonu ile ilişkilidir [36]. Küçük erkek çocuklarında, tunika vajinalisin inflamasyonuna bağlı akut skrotal ağrı görülebilmektedir ve testiküler torsiyondan ayırt edilmesi önemlidir [37]. Başağrısı hafif olarak AAA ataklarına eşlik edebilir. Aseptik menenjit, izole olgularda belirtilmiştir [38].

## **2.5. Uzun Dönem Komplikasyonlar**

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir, bunlardan en bilineni ve en önemlisi sistemik (AA tipi) amiloidozistir. Diğer komplikasyonlar sırasıyla ince bağırsak obstrüksiyonu ve infertilitedir.

### **2.5.1. Sistemik (AA tipi) Amiloidozis**

Sistemik amiloidoz, AAA hastalığının en önemli ve ciddi komplikasyonudur. Kolşisin öncesi AA sıklıkla kronik böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanmaktaydı. Serum Amiloid A (SAA) proteinin parçalanıp çeşitli organlarda depolanması sonucu oluşur. En sık tutulan organlar böbrek, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem (GIS), akciğer, testis, tiroid ve adrenal bezlerdir. Serum Amiloid A yıkım ürünleri, nadiren kalp, periferik sinir ve eklemlerde depolanabilir [20]. Sekonder AA, Türk hastaların %13'ünde görülmektedir [39]. Sistemik amiloidoz için risk faktörleri; kolşisin tedavisine uyumsuz hastalar, homozigot M694V mutasyonu, homozigot SAA1 $\alpha/\alpha$  mutasyonu, erkek cinsiyet, ailede amiloidoz varlığıdır [30]. Etnik köken de amiloidoz sıklığını etkilemektedir, örneğin; Sefarad Yahudilerinde, Askenazi Yahudilerine oranla amiloidoz daha sık görülmektedir [28]. Serum Amiloid A seviyelerinin düşük (<4 mg/L) seyretmesi amiloidoz riskini azaltmaktadır. Hastalarda progresif proteinüri, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) görülebilmektedir. Tüm AAA hastalarına idrar analizi yapılmalıdır.

Analizlerde tekrarlayan proteinüri varlığında doku biyopsisi ve Kongo-Kırmızısı boyasıyla amiloid boyanması gösterilebilir. Tedavi altında olmayan olgularda sekonder AA'ya bağlı 3-5 yıl içinde KBY gelişebilir. Renal transplant yapılmış olgularda tedavi uyumsuzluğunda transplante böbrekte de amiloid birikimi yeniden görülebilir.

### **2.5.2. İnce Bağırsak Obstrüksiyonu**

Tekrarlayan peritonit atakları adhezyonlara ve ince bağırsak obstrüksiyonuna yol açabilir [40].

### **2.5.3. İnfertilite**

Kolşisin tedavisi öncesi dönemde kadın hastalarda pelvik adhezyonlar ve fallopian tüp obstrüksiyonu infertiliteye neden olabilmekteydi. Erkek hastalarda ise testiküler amiloidoz veya sperm penetrasyonunda bozulma infertiliteye sebep olabilir [41].

## **2.6. Laboratuvar Bulguları**

Ailesel Akdeniz ateşinde görülen laboratuvar bulguları bu hastalığa spesifik değildir. Ataklar sırasında lökositoz, ESR, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobulin ve kompleman yüksekliği gibi akut faz yanıtları oluşur. Orta derecede hipergamaglobunemi, serum immünglobulin D yüksekliği özellikle MEFV homozigot mutasyonlu hastalarda görülebilmektedir. Antinükleer Antikor (ANA), Romatoid Faktör (RF), Antikardiyolipin Antikor (AKA), Antinötrofil Sitoplazmik Antikor (ANCA) AAA hastalarında negatif veya düşük titrede pozitifdir. Otoinflamasyon belirteci olarak sitoplazmik S-100 proteinleri kullanılmaktadır. S100A12, AAA hastalarında salınımı aşırı artmıştır. Ataklar arasında hastalarda akut faz reaktanları genellikle normale döner. MEFV gen mutasyonu taşıyıcıların sağlıklı kişilere göre akut faz reaktanları yüksek olabilir [20]. Bazı AAA hastalarında atak aralarında da ESR ve/veya CRP yüksekliği devam etmektedir ve bu amiloidoz riskini artırır [42].

## 2.7. Tanı

Ailesel Akdeniz ateşi tanısı günümüzde halen temelde klinik özellikler, etnik köken ve aile öyküsüne dayanılarak konur. Teşhisin net konulamadığı hastalarda genetik analiz istenebilir. Başlıca Tel-Hashomer veya Livneh tanı kriterleriyle hastalara AAA tanısı konmaktadır [43].

### 2.7.1. Tel-Hashomer Kriterleri

Tel-Hashomer Kriterleri majör ve minör kriterlerden oluşmaktadır ve aşağıdaki gibidir:

-Majör kriterler:

- Ateşle birlikte olan peritonit, plörit, sinovit atakları
- AA amiloidoz
- Kolşisine yanıt

-Minör kriterler:

- Tekrarlayan ateş atakları
- Erizipel benzeri döküntü
- Birinci derece akrabada AAA varlığı

Kesin tanı: 2 MAJÖR veya 1 MAJÖR + 2 MİNÖR; muhtemel tanı: 1 MAJÖR ve 1 MİNÖR

### 2.7.2. Livneh Kriterleri

Bu kriterlere göre tipik veya inkomplet atak tanımları aşağıdaki gibidir:

-Tipik atak:

- Tekrarlayan ( $\geq 3$  aynı tip atak)
- Febril (rektal sıcaklık  $\geq 38$  derece)
- Kısa süreli: 12 saat- 3 gün

-İnkomplet atak:

- Ağrılı tekrarlayıcı ataklar aşağıdaki 1-2 özellikle tipikten ayrılır
  - Sıcaklık normal veya  $<38$  °C
  - Ataklar  $<6$  saat veya  $>1$  hafta sürmesi
  - Abdominal ataklar sırasında peritonit yok
  - Abdominal ataklar lokalizedir
  - Artrit diğer eklemlerde görülür

-MAJÖR KRİTERLER:

- Tipik ataklar
- Peritonit (yaygın)
- Plörezi (unilateral) veya perikardit
- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- Tek başına ateş

-MİNÖR KRİTERLER:

- 1-3 Aşağıdaki bir veya daha fazla bölgeyi içeren inkomplet ataklar

- 1) Karın
- 2) Göğüs
- 3) Eklem

4)Egzersiz sonrası bacak ağrısı, kolşisine iyi yanıt

-Destekleyici kriterler:

- 1) AAA aile öyküsü
- 2) Uygun etnik köken
- 3) Başlangıç yaşı < 20

4-7. atak özellikleri

4) Şiddetli, yatak istirahati gerekir

5) Spontan remisyon

6) Semptomsuz aralıklar

7) Geçici inflamatuvar yanıt:  $\geq 1$  anormal test (lökosit, ESR, SAA, Fibrinojen)

8) Epizodik proteinüri/hematüri

9) Negatif laparotomi, beyaz appendiks çıkarılması

10) Ebeveynler arasında akrabalık

Tanı:  $\geq 1$  majör /  $\geq 2$  minör / 1 minör + 5 destekleyici / 1 minör +  $\geq 4$  kriter; ilk 5 destekleyici kriter

## 2.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Ailesel Akdeniz ateşi kliniği sessizden ağır hastalık aktivitesi gibi bir spektruma sahip olabilir. Klinikteki bu çeşitlilik MEFV mutasyon tiplerine göre değişiklik göstermektedir. M695V, M694I ve M680I mutasyonları olan AAA hastalarının kliniği daha şiddetli seyretmektedir. V726A ve E148Q mutasyonları olan hastalarda klinik hafif seyrederek [18]. Hastalığın takibi ise şiddet skorlaması ile yapılabilir. Şiddet değerlendirme skorları hastaların klinik bulgularından oluşur ve erişkin hastalarda klinik araştırmalar ile değerlendirilmiştir [44, 45]. Ailesel Akdeniz ateşinde üç farklı skorlama sistemi mevcut olup bunlar sırasıyla Pras ve ark.nın PRAS Hastalık Şiddet Skoru, AAA Hastalığı Şiddet Derece Skoru 1-2 (F-SS-1 ve F-SS-2) ve Ailesel Akdeniz ateşi için Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi (ISSF)'dir [44-46]. PRAS Hastalık Şiddet Skoru başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz ve kolşisin dozundan oluşmaktadır (Tablo 3).

PRAS skorlama sisteminde bazı eksiklikler mevcut olup bunlar sırasıyla; organ disfonksiyonunun, fiziksel ve sosyoekonomik dizabilitenin değerlendirilmesinin ve daha şiddetli hastalığı tanımlayan faktörlerin eksik olması, skorlamalar arasındaki farkın keyfi olarak belirlenmesi, kolşisin dozunun hastalık aktivitesinden ziyade emilim, yan etki, ulaşılabilirlik ve hekimin tercihine bağlı olarak değişmesidir [44].

<b>Tablo 3: Ailesel Akdeniz Ateşinde PRAS Hastalık Şiddeti</b>		
PRAS Hastalık Şiddet Skoru		Skor
Başlangıç yaşı	> 31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	> 2*	4

3-5 puan hafif, 6-8 puan orta,  $\geq 9$  puan şiddetli

Mor ve ark.'nın AAA şiddeti skoru, altı kriterden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla; başlangıç yaşı, kolşisin dozu, bir atak sırasında ve tüm hastalık süresince tutulan bölge sayısı, hastalık süresince plörezi veya erizipel benzeri döküntülü atak mevcudiyetidir. Bu skorlama sisteminde tutulan 'bölge' olarak batın, göğüs, eklemler ve skrotum olarak kabul edilmiştir (Tablo 4, Tablo 5). F-SS-1 ve F-SS-2 skorlama sistemleri şiddetli ve şiddetli olmayan AAA hastalığının ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (%92). F-SS-1 henüz kolşisin başlanmamış hastalarda, F-SS-2 ise kolşisin kullanan ve kolşisin tedavisi öncesi atak özelliklerini hatırlamayan hastalarda uygulanabilmektedir ve F-SS-1'in klinik parametrelerle birleştirilmesinden elde edilmiştir[44].

<b>Tablo 4: Ailesel Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-1 (F-SS-1*)</b>	
İlk basamak-Şiddetli hastalık kararı	Aşağıdaki kriterlerden $\geq 2$ olması 1- $\geq 24$ atak/yıl ( $> 2$ /ay) 2- $> 1$ bölge/atak** 3- $> 2$ bölge/ tüm hastalık seyri
İkinci basamak-Orta derece hastalık kararı	Aşağıdaki kriterlerden $\geq 1$ olması 1- $\geq 18$ atak/yıl 2- Atak süresi $\geq 4$ gün***
Üçüncü basamak-Hafif hastalık kararı	Şiddetli veya orta derece AAA kriterlerinin olmaması
*AAA şiddet derece skorunun birinci basamak kriterleri; **Atakların en az %25'inde; ***Çoğu atakta	

<b>Tablo 5: Ailesel Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-2 (F-SS-2*)</b>
Kriterler
1- Tek atakta > 1 bölge
2- Tüm hastalık süresince > 2 bölge
3- Remisyonu sağlamak için $\geq 2$ mg/gün kolşisin
4- Tüm hastalık süresince $\geq 2$ plöretik atak
5- Tüm hastalık süresince $\geq 2$ erizipel benzeri eritem atakları
6- Başlangıç yaşı $\leq 10$
*AAA şiddet derece skorunun ikinci basamak kriterleri Şiddetli hastalık $\geq 3$ kriter; orta düzey hastalık = 2 kriter; hafif hastalık $\leq 1$ kriter

Yakın tarihte AAA için geliştirilen ISSF skorlama sistemi Tablo 6’de gösterilmiştir. Bu skalanın öncekilere göre olumlu tarafı pediatrik ve yetişkin yaş grubunda geçerliliği yapılmıştır. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında tedavinin yanıtını değerlendirmek için kullanılan FMF50 skoru bulunmaktadır. Buna göre; atakların süresi ve sıklığı, artrit atakları, hekimin ve hastanın global değerlendirmesi (0-10 Vizüel Analog Skalası (VAS)), tedavi sonrası ESR, CRP ve SAA düzeyi sorgulanmaktadır [47].

<b>Tablo 6: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) için Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi (ISSF)</b>		
Kriterler		Puanlar
1	Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2	Organ disfonksiyonu (nefrotik düzeyde proteinüri, AAA'ya bağlı)	2
3	Organ Yetmezliği (kalp, renal vb, AAA'ya bağlı)	3
4a*	Atak sıklığı (ayda 1 ile 2 arasında atak)	1
4b	Atak sıklığı (ayda >2 atak)	2
5	Atak dışı periyotta, son ataktan $\geq 2$ hafta sonra akut faz reaktanlarında artış (C-reaktif protein, serum amiloid A, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojenden herhangi biri) (1 ay arayla en az 2 kez)	1
6	Tek akut atakta iki bölgeden fazla bölgenin tutulması (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, miyalji vb.)	1
7	Hastalık seyri boyunca iki farklı tip atak geçirmesi (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, miyalji vb.)	1
8	Atak süresi (yılda en az 3 atağının 72 saatten fazla sürmesi)	1
9	Egzersizin indüklediği bacak ağrısı (uzun süre ayakta bekleme ve/veya egzersiz yapma sonrası oluşan ağrı, diğer nedenler dışlanmalı)	1
Şiddetli hastalık $\geq 6$ , orta hastalık 3-5, hafif hastalık $\leq 2$ .		

## 2.9. Tedavi

Ailesel Akdeniz ateşinde tedavinin temel amacı akut atak oluşumunu engelleme, ataklar arası inflamasyonu minimale indirgeme, amiloidozun gelişimini veya ilerlemesini engellemektir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının temel tedavisi “kolşisin”dir. Ailesel Akdeniz ateşi ataklarının profilaktik tedavisi amacıyla kullanılmaktadır [48]. Kolşisin tedavisi AAA tanısı alan hastalara başlanmalı ve ömür boyu devam etmelidir. Kolşisin başlama dozu genellikle günde 1 veya 1.5 mg şeklindedir. Komplikasyon gelişmiş hastalarda veya hastalık şiddeti ağır seyreden (sık ataklar, uzun süren ataklar, her atakta

birden fazla bölgenin etkilenmesi vb.) hastalarda daha yüksek dozlar (ör: 2 mg) ile başlanabilir [49]. Maksimum doz genellikle akut gut ataklarında kullanılmaktadır, bu da 6 mg'ı aşmamalıdır. Altı miligramı aşan kullanımlarda ölümler bildirilmiştir [50].

Hastalarda 3 ay aralıklarla lökopeni riski sebebiyle tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, hastalığın remisyonu açısından sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, mümkün ise SAA, proteinüri açısından tam idrar tetkiki bakılmalıdır [7]. Sık görülen gastrointestinal (GİS) (ishal, bulantı, kusma) yan etkiler düşük dozlarda (0.5-1 mg) nadirdir. Daha nadir görülen yan etkiler (< %1) sırasıyla; kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite, miyotoksisitedir [51]. Bir çalışmada kolşisinin uzun dönem etkisi olarak erkek hastaların %20'sinde azospermi yapabileceği bildirilmiştir [52]. Hastaların % 5-10'u kolşisine yanıtıdır ve % 2-5'i yan etkilerinden dolayı kullanamamaktadır [53]. Bu hastalarda Interlökin-1 (IL-1) blokörleri kullanılmaktadır. Refrakter AAA, maksimum tolere edebileceği dozda kolşisini 6 aydan uzun süre kullanan hastaların ayda en az 1 atak geçirmeye devam etmesidir. Anakinra rekombinant IL-1 reseptör antagonisti olup IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  sitokinlerinin IL-1 reseptörlerine bağlanmasını engeller [54]. Kanakinumab, IL-1 $\beta$ 'ya karşı insan immünglobulin G (IgG) antikorudur. Kolşisin bu ilaçlarla beraber verilmelidir, çünkü amiloidoz riskini azaltmaktadır. Anakinra ile tam yanıt hastaların % 76.5'inde, kanakinumab ile tam yanıt hastaların % 67.5'inde görülmektedir [12]. Anakinra 100 mg günlük subkutan enjeksiyon, kanakinumab 150 mg aylık enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Anakinra ve kanakinumab ile hastaların % 10'undan fazlasında baş ağrısı, gis yan etkiler, enfeksiyon, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, artralji gibi yan etkiler görülebilmektedir [55].

## **2.10. Ailesel Akdeniz Ateşinde Yaşam Kalitesi**

Yaşam kalitesi (YK), bireylerin hedeflerine, beklentilerine, standartlarına ve endişelerine ilişkin olarak kendi kültür ve değer sistemlerini baz alarak yaşamdaki olmak istedikleri yerdir [56]. Yaşam kalitesi, hastalığın veya uygulanan tedavinin kişinin fonksiyonunu, fiziksel, mental ve sosyal iyilik halini etkilemesidir [57]. Objektif klinik ölçümler

hastaların semptomlarını veya tedavi sonuçlarını değerlendirmek için yeterli olmayabilir. Bu sebeple sonuç ölçütleri kullanılmaktadır. Yaşam kalitesi jenerik veya hastalık spesifik yaşam kalitesi anketleriyle ölçülebilmektedir. Kısa form-36 (SF 36) en sık kullanılan YK jenerik anketidir. Jenerik anketlerin en önemli dezavantajı genel ölçüt olmasıdır. Spesifik anketler belirli bir hastalığa özgü olup semptom ve tedavinin yan etkilerini de içerebilir. Spesifik anketler ağrı veya yorgunluk gibi semptomlara yönelik olabilir. Romatizmal hastalıklarda YK olumsuz etkilenmektedir [58].

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında kolşisin tedavisi ile birlikte hastanın yaşam beklentisi artmıştır. Son 20 yılda kronik hastalıklarda yaşam süresinin artmasıyla yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Yaşam kalitesi skalaları hastaların spesifik ihtiyaçlarını, biyopsikososyal problemlerini belirleme, prognoz ve tedaviyi değerlendirmeye yardımcı anketlerdir. Yaşam kalitesi çalışmaları hastalarda yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için kullanılabilir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada AAA hastalarında yaşam kalitesi sağlıklı gruba göre bozulmuş bulunmuştur. Bir çalışmada AAA hastalarında anksiyete sağlıklı gruba göre daha fazla gözlenmekte olup, bu durum yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir [3, 59].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Planı**

Çalışmaya hastanenin Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Romatoloji Poliklinikleri'nce, Livneh kriterlerine göre Ailesel Akdeniz ateşi tanısı konulup takip edilen erişkin hastalar dahil edildi. Bu çalışma gözleme dayalı, prospektif ve kesitsel olarak planlandı ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı.

Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı onam formları alındı. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışında tutulma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

### **3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

- Livneh ve ark. tarafından oluşturulan tanı kriterlerine uyan AAA hastaları
- Her iki cinsiyetten 17-75 yaşındaki AAA hastaları
- Hastanın çalışmaya dahil olmak isteyip onam formunu imzalaması

### **3.1.2. Çalışma dışında tutulma kriterleri**

- Yaşam kalitesini etkileyecek ciddi hastalığının (ileri derece kalp yetmezliği, ileri derece renal yetmezlik, siroz, kontrolsüz diyabet) bulunması
- Gebelik
- Fibromiyalji
- Ciddi psikiyatrik bozukluğu olanlar (psikoz, bipolar bozukluk...)
- Soruları anlayamayacak hastalar
- Başka sistemik romatizmal hastalığı olması

## **3.2. Klinik ve Demografik Değerlendirme**

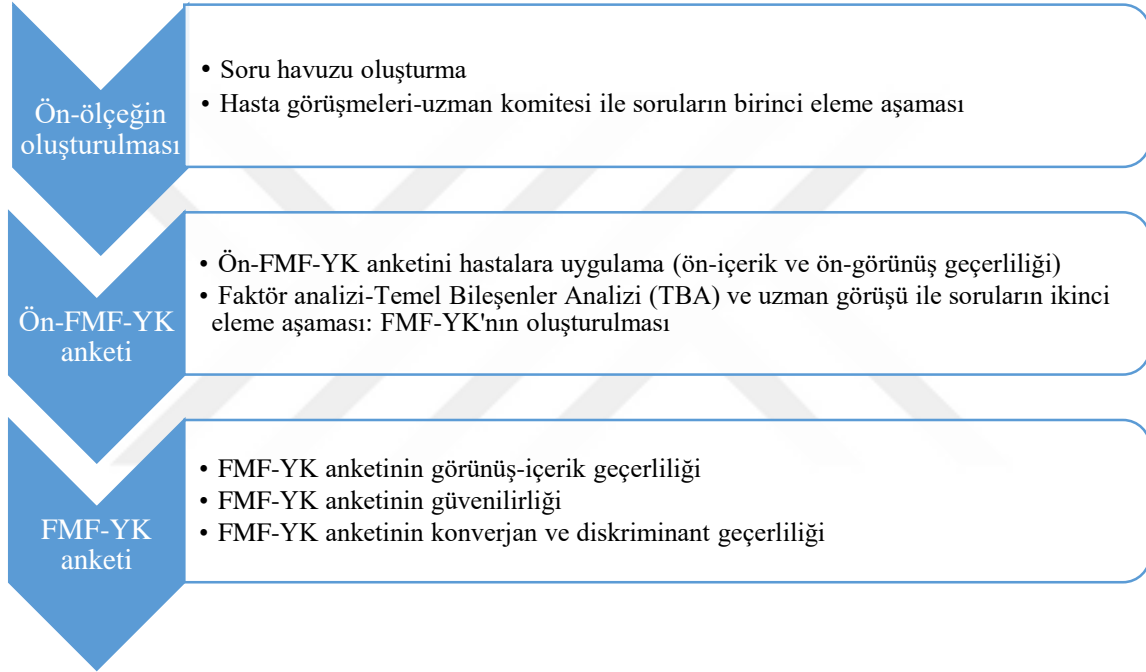
### **3.3. Fizik Muayene**

Hastaların başvuru esnasında hassas ve şiş eklemleri değerlendirildi. Eklem hareket açıklıklarının (EHA) değerlendirilip, ağrılı EHA'ları not edildi. Hastaların döküntülerinin mevcudiyeti cilt muayenesi yapılarak değerlendirildi.

### 3.4. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalığına Spesifik Yaşam Kalitesi Anketi Oluşturma

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığına spesifik yaşam kalitesi anketi oluşturmak için çeşitli basamaklardan geçildi. Bunlar Şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1: Hiyerarşik Olarak Anket Oluşturma Aşamaları



#### 3.4.1. Soru Havuzu Oluşturma

Soru havuzunu oluşturmak için aşağıdaki üç aşama izlenmiştir.

##### 3.4.1.1. Mevcut Yaşam Kalitesi Skalalarından Soru Belirleme

Soru havuzu literatürde kullanılan jenerik ve romatizmal hastalıklara spesifik yaşam kalitesi anketleri taranarak eş sorulardan sadece bir tanesi alınarak oluşturulmuştur [60-73]. Eski soruların temel alınmasının sebebi; zaman kaybını azaltmak ve bu maddeler hali hazırda bir çok testten geçmiş olduğu için kullanışlılığının gösterilmiş olmasıdır [74].

### **3.4.1.2. Hastalarla Yapılan Görüşme Sonrası Ek Soru Belirleme**

Ayrıca soru havuzu geliştirilirken 20 AAA hastasıyla bire bir görüşülerek, yaşam kalitesi hastalara anlatılmıştır. Hastaların yaşam kalitesi kavramından ne anladıkları sorgulanmıştır. Görüşmeler hasta başına yaklaşık 1 saat sürmüştür. Hastalara AAA'ya bağlı yaşam kalitesini etkileyen aktivite veya durumlar sorulmuştur. Yapmak isteyip de yapamadıkları veya istedikleri ölçüde yapamadıkları aktiviteler, AAA'nın biyopsikososyal etkileri, sosyal (aile, arkadaş ilişkilerine) etkileri, AAA sebebiyle yaşadıkları deneyimleri not edilmiştir. Günlük yaşantılarında AAA'dan dolayı oluşan olumsuzluklar, yaşam kalitesindeki bozulma, AAA'ya bağlı yaşam kalitesindeki etkilenmenin sebepleri irdelenmiştir.

Hasta görüşmesiyle ilgili örnek: S.B.- 44 yaş

Plan, programı hastalığıma göre yapmaktaydım. Çalışmakta zorlanıyorum, yorgunluk, işleri zamanında bitirmeme engel oluyor. Uzun süreli (4-5 saatten fazla) yolculuklara çıkamıyorum, ayaklarım şişiyor. Eve bağlı kalıyorum. Ağrılar sebebiyle uyku bozukluğu oluyor. Toplantılara gidemiyorum. Atak geçirme korkusu sebebiyle tatil planı yapamıyorum.

### **3.4.1.3. Uzman Komisyonunu Tarafından Ek Soru Belirleme**

Soru havuzu belirlenirken son olarak hem hasta görüşleri hem de literatürdeki mevcut yaşam kalitesi sorularının irdelendiği bir uzman komisyonu toplanmıştır. Bu komisyonda 1 romatolog öğretim üyesi, 1 tez araştırma görevlisi doktor, 1 AAA hastası psikolog bulunmaktadır. Toplantı sonucunda uzmanların önerdiği sorular da eklenerek 250 soruluk soru havuzu oluşturulmuştur.

### **3.4.2. Soru Elemenin Birinci Aşaması (Pre-FMF-YK Oluşturulması)**

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının kliniklerine hakim uzman görüşü alınarak FMF-YK anketi elde etmek araştırmanın temelini oluşturmaktadır. Uzman komite görüşü ile soru havuzundaki 250 soru birçok toplantı ile incelenmiştir. Hastalarla yapılan görüşmeleri göz önünde bulundurarak AAA ile ilişkili olabilecek veya olması muhtemel sorular seçilmiştir. Soru seçiminde hastaların semptomlarını sorgulayan sorular (eklem ağrısı, karın ağrısı, döküntü, düzgün konuşamama vb), tedavi ile ilgili sorular, aynı anlam içeren tekrarlayıcı sorular soru havuzundan çıkarılmıştır. İlk eleme aşaması sonrası kalan sorular, hastaların verdiği bilgiler doğrultusunda ve uzman komite tarafından eklenen sorularla toplamda 101 soruluk pre-FMF-YK anketi elde edilmiştir [74]. Uzman komitesi yaşam kalitesini sorgulayacak formun cevap maddelerini belirlemiştir. Her sorunun likert-ölçeği tipi seçenekleri mevcuttur bunlar sırasıyla; tamamen yapıyorum (0 puan), çoğunlukla yapıyorum (1 puan), orta düzeyde yapıyorum (2 puan), çok az yapıyorum (3 puan), hiç yapmıyorum (4 puan) ve bilmiyorum şeklindeydi. Bilmiyorum seçeneği sadece Pre-FMF-YK için mevcut olup performansı düşük soru ve hastaların belirlenmesi amacıyla sorulmuştu. Skorlar arttıkça yaşam kalitesi kötüleşmektedir.

### **3.4.3. Hastalarla Bilişsel Bilgi Alma Görüşmesi ve Oluşturulan Soruların (Pre-FMF-YK) Ön Testi**

Uzman görüşüyle oluşturulan sorular öncekinden farklı 20 AAA hastasında bire bir uygulanmış olup, hastaların bu sorularda anlamadıkları yerleri işaretlemeleri ve ayrıca yazmaları istendi. Anket sonlarında açık uçlu soru sorulup ek soru sormak istemleri sorgulandı. Bu ön test sonucunda bazı sorularda değişikliğe gidildi, bunlar sırasıyla: 14. soru ‘uykuyu bölünmeden tamamlama’ iken ‘gece hiç uyanmadan uyuma’ şekline, 15. soru ‘yeterli saat uyuma’ iken ‘gece yeterli saat uyuma’ şekline, 16. Soru ‘dinlenmiş uyanma’ iken ‘sabah dinlenmiş olarak uyanma’ şekline, 48. Soru ‘ağır eşyaları kaldırma’ iken ‘ağır kapıları açıp kapama’ şekline, 57. Soru ‘birkaç sokak öteye yürüme’ iken ‘birkaç sokak mesafeyi yürüme’ şekline, 63. Soru ‘birkaç merdiven inip çıkma’ iken

'birkaç kat merdiven inip çıkma'şekline, 101. Soru 'poliklinik kontrollerine düzenli gitme' iken 'doktor kontrollerine düzenli gitme şekline dönüştürülmüştür. Bu aşamada 101 sorunun hastalar tarafından aynı anlamda anlaşıldığı, soruların YK ile ilgili olduğu ve YK'nın birçok boyutunu içerdiği uzman komisyon tarafından değerlendirilerek ölçeğin ön görünüş ve ön içerik geçerliliği gösterilmiştir.

#### **3.4.4. Ön-ölçeğin (Pre-FMF-YK) Hastalara Uygulanması**

Ön-ölçeğin (Pre-FMF-YK) sorularını da içeren hasta sorgulama formu oluşturulmuştur. Kliniğimizde takip altında olan AAA hastalarında yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim durumu, VKİ, egzersiz ve sigara alışkanlığı gibi demografik veriler sorgulanmıştır. Hastaların hastalık süresi, ailede AAA öyküsü, son 1 yıldaki atak sayısı, aylık atak sayısı, kolşisin dozu, amiloidoz varlığı, genetik mutasyon pozitifliği (heterozigot, homozigot) not edilmiştir. Rutin istenen hemogram, biyokimya ve tam idrar tetkikindeki anormal değerler major organ tutulumu açısından kaydedilmiştir. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla PRAS değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamızda numerik vizüel analog skala (VAS) ağrının şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bu ölçek dikey veya yatay olarak çizilebilen 10 santimetre uzunluğunda bir çizgidir. Hiç ağrı olmaması 0 puana karşılık gelir ve çizginin başlangıcını oluştururken, dayanılmaz ağrı veya hayatının en kötü ağrısı ise 10 puana karşılık gelir ve çizginin sonunu oluşturur. Çalışmamızda 'son bir hafta içerisinde AAA'ya bağlı göğüs/karın ağrınızın şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde uygun yere gelecek şekilde işaretleyiniz' sorusu ile VAS-göğüs/karın ağrısı, 'son bir hafta içerisinde AAA'ya bağlı kas ve eklem ağrınızın şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde uygun yere gelecek şekilde işaretleyiniz' sorusu ile VAS-kas ve eklem ağrısı, 'son AAA atağımızın şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde uygun yere gelecek şekilde işaretleyiniz' sorusu ile VAS-son atak sorgulanmıştır. Fonksiyonel parametrelerden Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHİS), Kısa Form-36 (SF-36), Birinci Basamak için Beck Depresyon Tarama Ölçeği (BDÖ-BB), Jenkins Uyku Skalası (JSS-TR), Sağlık Değerlendirme Anketi (SDA) pre-FMF-YK anketi ile beraber AAA hastalarına uygulanmıştır.

### **3.4.5. Soru Elemenin İkinci Aşaması ve FMF-YK Anketinin Elde Edilmesi**

Ön-ölçek ve sorgulama formu hastalara uygulandıktan sonra soru elemenin 2. Aşamasına geçilmiştir. Soru elemenin ikinci kısmında aşağıdaki 4 aşama uygulanmıştır.

#### **3.4.5.1. Ön-ölçeğin (pre-FMF-YK) Cevaplarının Analizi**

Ankette tüm sorulara cevap olarak eklenmiş olan “bilmiyorum” seçeneğinin %5 veya daha fazlasının seçilmesi o sorunun elenmesine neden olmuştur [75].

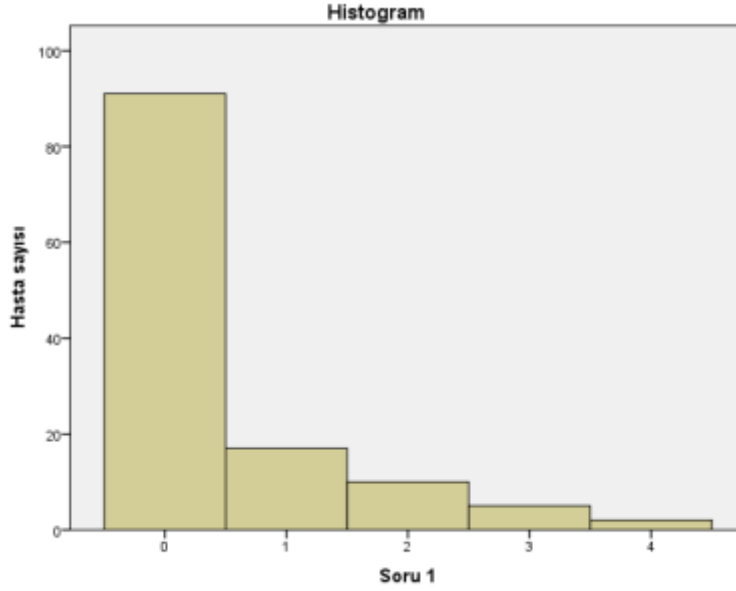
#### **3.4.5.2. Geçersiz Katılımcıların Belirlenmesi**

Çalışmaya dahil olan hastaların, 101 soruluk ön-ölçekte anket sorularının yaklaşık %10’undan fazlasını geçersiz bırakması (boş bırakılmış veya bilmiyorum seçeneği işaretlenmiş) belirlenmiştir. Bu hastaların verileri sağlıklı olmayıp, toplumun rutinde kolayca yaptığı aktiviteleri yapmamasından dolayı ve yapacağımız istatistiksel analizleri olumsuz etkileyebileceğinden çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.4.5.3. Aykırı Verilerin Belirlenmesi**

Aşırı çarpık (skewed) veya aşırı basık (kurtosis) cevaplar 2 yöntemle analiz edilmiştir. Öncelikle her soruya verilen cevaplar histogram ile incelenmiştir (Şekil 2). Daha sonra bu verilerin -1 ile +1 arasında olması ve çarpık/basık değerlerin standart hatanın iki katı alınarak bulunan aralıkta olması analiz edilmiştir [76].

**Şekil 2: Soruda Aşırı Çarpık Veri Örneği**



0: Tamamen yapıyorum; 1: Çoğunlukla yapıyorum; 2:Orta düzeyde yapıyorum; 3: Çok az yapıyorum; 4: Hiç yapmıyorum

#### **3.4.5.4. Faktör Analizi-Temel Bileşenler Analizi (TBA) (İng: Principal Components Analysis-PCA)**

Temel bileşenler analizi (TBA), değişkenleri azaltmak için kullanılan ve açıklayıcı faktör analizine birçok yönden benzeyen bir tekniktir. Aynı yapıyı ölçen çok sayıda değişkenden az sayıda tanımlanabilir anlamlı değişkeni (bileşen, boyut) keşfetmeye yönelik çok değişkenli bir istatistiktir. Temel bileşenler analizi, bir grup değişkenin kovaryans yapısını incelemek ve bu değişkenler arasındaki ilişkileri, bileşen olarak isimlendirilen çok daha az sayıdaki gözlenemeyen gizli değişkenler bakımından açıklamayı sağlamak üzere düzenlenmiş bir tekniktir. Temel bileşenler analizi ile değişkenler bir veya birkaç bileşen altında toplanmalı, eğer bir bileşen sadece bir veya iki değişkeni içeriyor ise o zaman o değişken çalışmayla ilgili bir ölçümü temsil etmemektedir ve çalışmadan çıkarılmalıdır. Bu yöntem ile oluşturduğumuz AAA spesifik yaşam kalitesi anketinin kaç boyutu olduğu

ve bu boyutların hangi soruları içerdiği bulundu. Temel bileşenler analizi için genellikle dikkate alınması gereken varsayımlar aşağıdaki gibidir:

- 1) Değişkenlerin sürekli değişken olması (genellikle çalışmalarda ordinal veriler kullanılmaktadır)
- 2) Tüm değişkenler arasında lineer ilişki bulunması
- 3) Aykırı verilerin olmaması [aşırı çarpık (skewed) veya aşırı basık (kurtosis) veriler]
- 4) Yeterli örneklem sayısının bulunması (değişken başına 5-10 örnek)

Çalışmamızda TBA yöntemiyle soruların elenerek bileşenlere ayrılması aşağıdaki basamakları kullanarak ulaşılmıştır [74].

#### **3.4.5.4.1. Değişkenler Arası Korelasyon**

Temel Bileşenler Analizi yaptıktan sonra veriler bazı varsayımlara da uyması gerekmektedir. Bunların başında soruların birbiriyle yeterli derecede ( $r \geq 0.3$ ) korele olmalıdır. Hiçbir soru ile korele olmayan veya düşük korelasyon olan ( $r < 0.3$ ) sorular analizden çıkarıldı.

#### **3.4.5.4.2. Örneklem Yeterliliği**

Örneklem yeterliliğini değerlendirmek için 3 yöntem vardır. Bunlar; Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ölçümü, her değişkenin KMO değeri, Barlett küresellik testidir. KMO ölçümü, TBA yapılabilmesi için veriler arasında lineer bir ilişki gerekliliğini belirten bir değerdir. Değeri 0 ile 1 arasında değişmekte olup aşağıdaki tabloda örneklem yeterliliği açısından KMO değerleri verilmiştir (Tablo 7).

<b>KMO Değeri</b>	<b>Örneklem Yeterliliği</b>
$KMO \geq 0.9$	Mükemmel
$0.8 \leq KMO < 0.9$	Değerli
$0.7 \leq KMO < 0.8$	Orta derecede
$0.6 \leq KMO < 0.7$	Vasat
$0.5 \leq KMO < 0.6$	Zayıf
$KMO < 0.5$	Kabul edilemez

Her soru için KMO değeri ayrı ayrı hesaplanmış olup anti-image korelasyon matrisinde bulunmaktadır. Yine 1'e yakın değerlere bakılır ve KMO değeri 0.5 minimum değer olarak kabul edilir. Değerlerin 0.8'den büyük olması örneklem yeterliliği açısından iyidir. Anti-image matrisinde bulunan  $KMO < 0.5$  olan değişkenler analizden çıkarılmaktadır. Barlett'in küresellik testinde ise bir sıfır hipotezidir ve bu hipoteze göre değişkenler arasında korelasyon (ilişki) yoktur. Dolayısıyla amacımız bu hipotezi reddetmektir. Temel Bileşenler Analizi uygunluğu için bu test istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ) olması gerekmektedir [74].

#### **3.4.5.4.3. Komunalite**

Değişkenlerin varyansının oran olarak verilmesidir ve bu değişkenlerin faktörleşmeye uygun olup olmadığını göstermektedir. Yüzde olarak da verilebilmektedir. Literatürde netlik olmamasına karşın 0.2'ün altındaki değerler soru eliminasyonu için adaydırlar [77].

#### 3.4.5.4.4. Bileşenleri Belirleme

Bileşenleri belirleme için birçok yöntem bulunmaktadır. Bunların çoğu deneyimli bir araştırmacı tarafından eksper yöntemiyle yüksek performanslı sorular seçilerek yapılmalıdır. Özdeğer (Eigenvalue) kullanılan yöntemlerden objektif olanıdır. Özdeğeri 1'den küçük olan değerler bileşen olarak alınmazlar. Bu yöntemin en büyük avantajı uygulanması basit oluşudur. Dezavantajı 1'e çok yakın olan değerleri gereksiz yere değerlendirmeye alması veya gerekli olduğu halde bileşen olarak kabul etmemesidir. Bu karışıklığı çözmek için başka yöntemlere de başvurulmalıdır. Diğer bir yöntem ise her bileşenin yüzde olarak varyansının belirlenmesi ve bunun %5'den fazla olmasıdır veya kümülatif varyans %60-70 olduğu zamanki tüm bileşenler belirlenir. Son yöntem ise yamaç-birikinti grafiğini (scree plot) incelemektir. Bu grafiğe göre belirlenen kırılma noktası bileşen sayısını vermektedir. Bu yöntemlerden anlaşılacağı üzere TBA tekniğinde tek bir yöntem ile bileşen belirleme mümkün değildir, eksper eşliğinde bu yöntemlerden yararlanılarak bileşen sayısı belirlenir. Literatüre göre örneklem sayısına göre faktör yüklenme için eşik değeri 0,50 olarak belirlendi [78]. Dolayısıyla faktör yüklenmesi 0,50'den düşük olan sorular analizden çıkarıldı. Ayrıca birden fazla faktöre benzer yüklenme oranına sahip sorulardan, eksper eşliğinde performansı yüksek (faktör yüklenmesi fazla) olanı seçildi. Bu aşamalar sonucu **FMF-YK skalası** geliştirilmiş oldu.

#### 3.4.6. Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Anketinin (FMF-YK) Güvenilirliği

Ölçek veya test içindeki maddelerin belli bir kavramsal yapıya sahip olmasıdır. Yani ölçek maddelerinin birbirleriyle ilişkili olarak aynı yapıyı ölçmelidir. Ölçek sorularının birbiriyle tutarlı olması ve birbirini tamamlaması iç tutarlılığı oluşturmaktır. Ölçeğin iç tutarlılığı Cronbach alpha ( $\alpha$ ) katsayısı ile değerlendirildi. Cronbach  $\alpha$  değerinin 0.70'ten büyük olması anlamlı kabul edildi [79].

### **3.4.7. Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Anketinin (FMF-YK) Geçerliliğinin Değerlendirilmesi**

#### **3.4.7.1. Ölçeğin (FMF-YK) Görünüş ve İçerik Geçerliliği**

Ölçeğin (FMF-YK) tüm soruları AAA'da yaşam kalitesi ile ilişkili olmak zorundadır. Ölçme aracında bulunan soruların ölçme amacına uygun olup olmadığı, ölçülmek istenen alanı temsil edip etmediği "uzman komite görüşüne" göre saptanmıştır. Aksi takdirde gereksiz ve amacına uygun olmayan sorular ölçümde hataya yol açmaktadır. Ayrıca soruların hastalar tarafından aynı anlamda anlaşılması, soruların yaşam kalitesi değerlendirilmesiyle ilgili olması gerekmektedir. Hastalar tarafından net anlaşılmayan, belirli bir cevabı olmayan, gereksiz olduğu düşünülen soruların belirlenerek ve uzman komite görüşleri alınarak anketin daha anlaşılabilir hale getirilmesi, anketin görünüş geçerliliğini oluşturmaktadır. Oluşturulan FMF-YK ölçeğinin yaşam kalitesinin birçok boyutunu içermesi uzman görüşü ve faktör analizi ile değerlendirilerek anketin içerik geçerliliğini oluşturmaktadır.

#### **3.4.7.2. Ölçeğin (FMF-YK) Konverjan Geçerliliği**

Yaşam kalitesi ile direkt olarak ilişkili parametreler konverjan geçerliliği oluşturmaktadır. Bunlar, hali hazırda kullanılan, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş yaygın olarak kullanılan fonksiyonel parametrelerdir. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Kısa Form-36 (SF-36), EUROHIS (Avrupa Sağlık Etki Ölçeği) (WHOQOL-8.Tr) (Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi-8.Tr), dizabilite için Sağlık Değerlendirme Anketi (SDA), uyku için Jenkins Uyku Skalası (JSS-TR), depresyon ve anksiyete değerlendirmesi için Birinci Basamak için Beck Depresyon Tarama Ölçeği (BDÖ-BB) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin konverjan geçerliliği Spearman Korelasyon Katsayısı ( $\rho$ ) ile analiz edildi.

#### **3.4.7.2.1. EUROHİS (Avrupa Sağlık Etki Ölçeği) (WHOQOL-8.Tr)**

Avrupa Sağlık Etki Ölçeği, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi (WHOQOL) ölçeğinden belirli maddelerin seçilmesiyle oluşturulmuş 8 maddelik bir indeks yaşam kalitesi ölçeğidir. Toplam skor maddelerin toplamı ya da ortalaması alınarak hesaplanır. Bu sorulardan iki tanesi WHOQOL'ün genel sağlık ve genel yaşam kalitesi soruları, geri kalan 6 soru da bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel boyutlardan alınan sorulardır. Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHİS) 50'den fazla dil ve kültür için geçerli ve uygulanabilir olan Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeğinden (WHOQOL) üretilmiş olan en kısa genel amaçlı indeks YK ölçeğidir. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi anketleri genel anlamda 8 temel gösterge için (kronik bedensel sağlık sorunları, mental sağlık, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, tedavi edici hizmetlerin kullanımı, ilaç kullanımı, koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımı ve yaşam kalitesi) üretilmiştir [80]. Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHİS) anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır. Türkçe versiyonundan elde edilen EUROHİS indeks skoru (3.46) çok merkezli Avrupa çalışmasında elde edilen skordan (3.68) daha düşüktür [62]. Bu bulgular, Türkiye'nin sosyoekonomik düzey ve eğitim durumları ile uyumludur. Bu veriler ölçeğin duyarlılığını göstermektedir. Türkçe versiyonunun Cronbach  $\alpha$  değeri 0.85 olarak bulunmuş olup iç tutarlılığının iyi olduğunu göstermektedir. Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHİS) WHO-5 ve Avrupa Yaşam Kalitesi Ölçeği-5D (EQ-5D) ile orta-güçlü korelasyon bulunmuştur [80].

#### **3.4.7.2.2. Kısa Form-36**

Kısa Form-36 yaşam kalitesi değerlendirilmesinde çeşitli hastalıklarda sıklıkla kullanılan genel ölçütlerden biridir. Kısa Form-36 birbirinden bağımsız 8 alt bileşenden oluşmaktadır. Bu alt bileşenler; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel; 4+3 madde), mental sağlık (5 madde), vitalite (4 madde), ağrı ve genel sağlık (2+5 madde) olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu alt bileşenler istenildiği takdirde iki ana başlıkta da birleştirilebilmektedir. Bu başlıklar fiziksel komponent özet skoru ve mental komponent özet skorudur. Fiziksel komponent özet skoru hesaplanmasında fiziksel alt başlıkların pozitif mental alt başlıkların negatif etkisi bulunurken; mental komponent skorunun hesaplanmasında tam tersi bir durum bulunmaktadır. Kısa Form-36 hastalığa spesifik bir ölçek olmayıp genel bir ölçek olduğundan sağlıklı gönüllülerde ve diğer hastalıklarda da rahatça kullanılabilir [81]. Kısa Form-36 skalasının kanser hastalarında yapılan bir çalışma sonunda Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır [82].

#### **3.4.7.2.3. Jenkins Uyku Skalası (JSS-TR)**

Jenkins Uyku Skalası (JSS), hastalığa bağlı olarak uyku bozukluklarını ve karşılaşılabilecekleri rahatsızlığı ölçmek için kullanılacak iyi bilinen bir araçtır. Bu uyku ölçeği, hem iç tutarlılık hem de içerik geçerliliği bakımından klinik araştırmalarda ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılması uygundur. Kardiyovasküler riski artırabilecek uyku sorunlarını araştırmak için koroner bypass ameliyatı veya kalp kapak ameliyatı geçirmiş 500 hastanın analizi ile geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Hava trafik kontrolcüleri, kalp cerrahisinden iyileşen hastalar ve açıklanamayan göğüs ağrısı olan hastalar gibi belirli popülasyonları incelemek için kullanılmıştır [83, 84]. Türkçe geçerlilik güvenilirliği Duruöz ve ark. tarafından yapılmıştır [85]. Soru formu basit, kolay anlaşılır, klinik şartlarda uygulanması pratiktir. Jenkins Uyku Skalası anketi (JSS-TR), hastanın uyku problemi geçirdiği son bir aydaki gün sayısını değerlendiren dört maddelik bir ankettir. Katılımcılar sorulara altı maddelik bir Likert tipi ölçeği (0 = "hemen hemen hiç", 1 = "1 ile 3 gün," 2 = "4 ile 7 gün," 3 = "8 ile 14 gün" 4 = "15 ile 21 gün," 5 = "22-31 gün") ile cevap vermektedir. Toplam puanlar 0-20 arasındadır ve yüksek puanlar daha fazla uyku problemi olduğunu gösterir [85].

#### **3.4.7.2.4. Birinci Basamak için Beck Depresyon Tarama Ölçeği (BDÖ-BB)**

Birinci Basamak için Beck Depresyon Tarama Ölçeği (BDÖ-BB) yalancı pozitif depresyon oranlarını azaltan bir depresyon tarama testidir. BDÖ-BB üzüntü, kötümserlik, geçmişteki başarısızlıklar, kendini beğenmeme, kendini suçlama, ilgi kaybı ve intihar düşüncesi veya isteği belirtilerini kullanan 7 soruluk bir ankettir. Bu sorular Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı – IV (DSM IV) kriterlerine göre majör depresif bozukluğu yansıtan Beck Depresyon Envanteri esas alınarak oluşturulmuştur [86]. Bu ankette üzüntü, kötümserlik, geçmişteki başarısızlıklar, kendini beğenmeme, kendini suçlama, ilgi kaybı ve intihar düşüncesiyle ilgili sorular bulunmaktadır. Toplam puan 21 olup, depresyonun tanısı için eşik değeri 4 puan ve üzeri için %97 duyarlılık ve %99 özgüllük bulunmuştur. Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır [87].

#### **3.4.7.2.5. Sağlık Değerlendirme Anketi (SDA)**

Sağlık Değerlendirme Anketi (ing: Health Assessment Questionnaire: HAQ) hastanın fonksiyonel yeterliliğini değerlendirmede sıklıkla kullanılan bir ankettir. Fonksiyonel durumu, üst ekstremitede ince beceriyi, alt ekstremitede lokomotor aktiviteleri ve hem üst hem de alt ekstremitelyi ilgilendiren aktiviteleri sorgulayan sorular ile belirlemektedir. Hasta tarafından kendi kendine doldurulabilen bir ankettir ve uygulaması 5 dakika sürmekte olup değerlendirici tarafından skorlanması 1 dakikadan az sürmektedir. Sağlık Değerlendirme Anketinde 8 kategoride 20 soru bulunmaktadır. Kategoriler birleştiğinde kapsamlı olarak günlük yaşam aktivitelerini oluşturmaktadırlar. Bu kategoriler sırasıyla: giyinme/genel bakım, oturup-kalkma, yemek yeme, yürüyüş, hijyen, uzanma, kavrama ve diğer aktivitelerdir. Her kategori o aktivitenin değerlendirilmesine olanak veren en az 2 sorudan oluşmaktadır. Soruların skorlanmasında 0 dan 3 e kadar değişen seçenekler bulunmaktadır; 0= hiç zorlanmadan, 1=biraz zorlukla, 2= çok zorlanarak, 3= hiç yapamıyorum anlamına gelmektedir. Her kategori içerisindeki en yüksek puan o kategorinin puanıdır. Hasta belirtilen hareketi yaparken yardımcı cihaz kullanıyorsa hiç

zorlanmadan veya biraz zorlanarak yapmış bile olsa o sorunun puanı 2 olarak kabul edilmektedir.

Genel SDA skoru bu 8 kategorinin puanlarının ortalaması ile bulunmaktadır. Sıfır hiç dizabilite olmadığını, 3 ise maksimum düzeyde dizabilite olduğunu göstermektedir [88]. Sağlık Değerlendirme Anketinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olup Türkçe versiyonunun yapı geçerliliği, kültürlerarası adaptasyonu ve güvenilirliği gösterilmiştir [89].

### **3.4.8. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test, üç bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Rho değeri <0,20 çok zayıf korelasyon, 20-40 zayıf korelasyon, 40-60 orta dereceli korelasyon, 60-80 güçlü korelasyon, >80 çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi [90]. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Faktör analizi (Temel Bileşenler Analizi) yapılarak bileşenler belirlendi. Faktör grupları Özdeğeri >1 üzerindikiler kabul edilerek, varimaks rotasyon tablosu elde edilerek sonuçlar değerlendirildi.

## **4. BULGULAR**

Çalışmaya yaşları 17 ile 67 arası değişen Livneh kriterlerine göre AAA tanısı olan 125 hasta dahil edilmiştir. Fakat 2 hasta kriterleri karşılamadığı için analize dahil edilmemiştir (Bkz: Sayfa 24, madde: 3.4.5.2).

#### 4.1. Demografik Özellikler

Hastaların 84 (%68)'ü kadın, 39 (%32)'u erkek olup üzere yaş ortalaması 33,6 yıl (SS:11,7; min-maks:17-67) idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 33,9 yıl (SS:10,5; min-maks:17-61) iken erkek hastaların yaş ortalaması 33 yıl (SS:13,9; min-maks:17-67) saptandı. Hastalarda lise mezunu olanlar daha fazlaydı (%42,4). Doğum yerine göre dağılım incelendiğinde, AAA hastalarının doğum yeri Karadeniz Bölgesi'nde olanlar fazlaydı (%34,9). Şehirlere bakıldığı zaman Sivas, 17 (%13,8) hasta sayısı ile en çok bildirilen yer olmuştur.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 8'te özetlenmiştir.

<b>Tablo 8: Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarının Demografik Özellikleri</b>		
		<b>Ortalama (Standart Sapma)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		33,6 (11,7)
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>		24,5 (5,3)
		<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	84 (68)
	<b>Erkek</b>	39 (32)
<b>Medeni Durum</b>		
	<b>Evli</b>	84 (68,3)
	<b>Bekar</b>	39 (31,7)
<b>Eğitim</b>		
	<b>Okur-yazar</b>	2 (1,6)
	<b>İlkokul</b>	29 (23,6)
	<b>Ortaokul</b>	20 (16,2)
	<b>Lise</b>	52 (42,4)
	<b>Üniversite</b>	20 (16,2)
<b>Çalışma durumu</b>		
	<b>Çalışmayan</b>	62 (50,4)
	<b>Çalışan</b>	61 (49,6)
<b>Doğum yeri</b>		
	<b>Karadeniz</b>	41 (34,9)
	<b>Doğu Anadolu</b>	30 (25,6)
	<b>İç Anadolu</b>	37 (31,5)
	<b>Güneydoğu Anadolu</b>	2 (1,8)
	<b>Ege</b>	2 (1,8)
	<b>Akdeniz</b>	1 (0,1)
	<b>Marmara</b>	5 (4,3)

## 4.2. Klinik Özellikler

Hastaların hastalık süreleri, hastalık şiddeti (PRAS), son 1 yıldaki ve aylık atak sayısı, ailede AAA öyküsünün varlığı, artrit öyküsünün varlığı, erizipel benzeri döküntü öyküsü, kullanılan kolşisin dozu Tablo 9’de özetlenmiştir. Hastaların %53,7’si (n=66) hafif (PRAS<6), %30’u (n=37) orta (PRAS 6-8), %16,3’ü (n=20) şiddetli (PRAS≥9) hastalık aktivitesine sahiptir.

<b>Hastalık süresi (ay) Ort (SS), min-maks</b>	80,4 (79,9), 3-336
<b>Kolşisin dozu (mg) Ort (SS), min-maks</b>	1,5 (0,5), 1-3
<b>VAS Ort (SS), min-maks</b>	
<i>Göğüs/karın ağrısı</i>	2,5 (3,1), 0-10
<i>Kas-eklem ağrısı</i>	4,5 (2,9), 0-10
<i>Son atak</i>	7,2 (1,9), 0-10
<b>PRAS ort (SS), min-maks</b>	5,7 (2,3), 1-11
<b>Son 1 yıldaki atak sayısı ort (SS), min-maks</b>	9,72 (13,1), 0-60
<b>Genetik mutasyon varlığı</b>	
<i>Var; n (%)</i>	67 (54,5)
<i>Yok; n (%)</i>	18 (14,6)
<i>Bilinmiyor; n (%)</i>	38 (30,9)
<b>Aylık atak sayısı</b>	
<i>0, &lt;1, 1, 1-2, 2, &gt;2; n(%)</i>	17 (13,8), 59 (48), 9 (7,3), 14 (11,4), 5 (4), 19 (15,5)
<b>Ailesinde AAA öyküsü</b>	
<i>Evet, n (%)</i>	81 (69,2)
<i>Hayır, n (%)</i>	36 (30,8)
<b>Artrit öyküsü</b>	
<i>Evet, n (%)</i>	56 (45,5)
<i>Hayır, n (%)</i>	67 (54,5)
<b>Erizipel benzeri eritem</b>	
<i>Evet, n (%)</i>	16 (13,1)
<i>Hayır, n (%)</i>	106 (86,9)
Min-maks: minimum-maksimum; ort: ortalama; SS: standart sapma; n: hasta sayısı; mg: miligram	

Hastaların 6’sı (%4,9) kolşisin tedavisine ek olarak anakinra tedavisi almaktaydı. Hastalık seyri sırasında proteinüri gelişme öyküsü olan hasta sayısı 11’dir (%8,9). Bunlardan 6’sında (%4,9) amiloidoz gelişmiştir.

### **4.3. Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Anketi (FMF-YK) Sorularının Seçilmesi**

#### **4.3.1. Geçersiz Katılımcı ve Soruların Bulunması**

Çalışmaya dahil olan 2 AAA hastası 101 soruluk AAA'ya spesifik yaşam kalitesi anketinde 15 soruya bilmiyorum seçeneğini işaretleyerek veya cevapsız bırakarak anketin yaklaşık %15'ini geçersiz bırakmıştır. Dolayısıyla bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca oluşturulan 101 sorudan cevap olarak "bilmiyorum" seçeneğinin %5 veya daha fazlasının seçildiği sorular sırasıyla; 20. soru %40, 28. soru %18.7, 29. soru %20.3, 33. soru %17.1, 34. soru %20.3, 49. soru %16.3, 60. soru %5.7, 71. soru %13.8, 72. soru %8.9, 73. soru %8.1, 76. soru %12.2, 77. soru %6.5, 90 ve 94. soru %14.6 olduğu için bu sorular analizden çıkarılmıştır.

#### **4.3.2. Temel Bileşenler Analizinin Gerekliliklerinin Karşlanması**

Temel bileşenler analizinin (TBA) gerekliliklerinden olan değişkenlerin sürekli veya ordinal değişken olması çalışmamızla uyumludur. Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi anketi (FMFYK)'nın tüm değişkenleri arasında lineer ilişki bulunmaktaydı. Ankette bulunan aykırı veriler [aşırı çarpık (skewed) veya aşırı basık (kurtosis)] histogram ve standart hata ile değerlendirilmiştir. Bu analizlere göre; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 23, 26, 31, 45, 51, 52, 53, 68, 87, 97, 100. soruların cevapları çarpık veya basık bulunduğu için çalışmadan çıkarılmıştır.

#### **4.3.3. Değişkenler Arası Korelasyon**

Temel Bileşenler Analizinde elimine edilmeyen tüm sorular birbiriyle yeterli derecede ( $r \geq 0.3$ ) korele bulunduğu için bu maddeye göre soru elenmemiştir.

#### 4.3.4. Örneklem Yeterliliği

Örneklem yeterliliğini değerlendirdiğimizde Tablo 10'de görüldüğü gibi çalışmanın KMO değeri 0,876 bulunmuştur. Bu değere göre çalışmanın hasta sayısı değerli bulunmuştur. Bartlett'in küresellik testinin p değeri <0.0005 olup anlamlı bulunmuştur. Buna göre verilerimiz TBA yapılması için uygundur.

<b>Tablo 10: Örneklem Yeterlilik Düzeyi</b>		
<b>Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Bartlett Testleri</b>		
Kaiser-Meyer-Olkin Örneklem Yeterlilik Ölçümü		,876
Bartlett'in Küresellik Testi	Yaklaşık Ki-Kare	7859,62
		5
	df	2556
	Sig.	,000

Daha önce metot kısmında bahsedildiği üzere her soru için KMO değeri ise ayrı ayrı hesaplanmış olup anti-image korelasyon matrisinde bulunmaktadır. Anti-image matrisinde bulunan KMO < 0.5 olan değişkenlerden 101. soru analizden çıkarılmıştır.

#### 4.3.5. Komunalite

Değişkenlerin varyansının oran olarak verilmesi olan komunalite analizinde çalışmamızda değeri 0.2'ün altında soru bulunmadığı için analizden soru çıkarılmamıştır.

#### 4.3.6. Temel Bileşenler Analizi Sonuçlarına Göre Soru Eliminasyonu

Örneklem sayısı 123 olduğu için TBA faktör yüklenme eşliğinin 0,50 olarak belirlenmesi gerektiği metot kısmında bildirilmişti. Buna göre soruların yüklenme eşikleri incelendiğinde 14, 19, 21, 30, 35, 39, 40, 41, 48, 50, 54, 55, 59, 62, 65, 69, 70, 78, 79, 81, 82, 83, 89, 91, 93, 95, 96, 98, 99 soruları analizden çıkarılmıştır. Birden fazla gruba benzer yüklenme gösteren sorulardan 24, 44, 46, 51, 74 ve 88 faktörleşmeye uygun olmadığı için

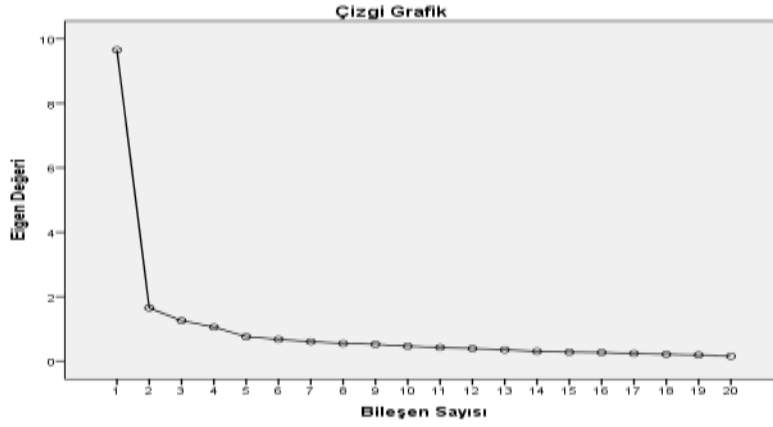
çıkarılmıştır. Benzer cevapları bulunan kendini tekrarlayan sorulardan uzman komitesi görüşüne göre faktör yüklenmesi yüksek olan seçilmiştir. Buna göre, 17. soru 'günlük alışverişlerinizi yapma' ve 18. soru 'alışveriş poşetlerini taşıma' arasından 18. soru seçilmiştir, 64. soru 'yokuş inip çıkma' ile 63. soru 'birkaç kat merdiven inip çıkma' arasından 63. soru seçilmiştir, 84. soru 'yerdeki bir şeyi almak için öne eğilme' ile 85. soru 'çömelme' arasından 84. soru seçilmiştir, 27. soru 'günlük uğraşlarınızı yürütme' ile 25. soru 'evdeki kendi sorumluluğunuzda olan işleri yapma' arasından 25. soru seçilmiştir, 38. soru 'arkadaşlarınızla birlikte etkinliklere katılma' ile 36. soru 'arkadaş toplantılarına gitme' arasından 36. soru seçilmiştir, 52. soru 'arkadaşlarınızla iletişimi devam ettirme' ile 67. soru 'arkadaşlarınızdan gereksiniminiz olan desteği alma' arasından 67. soru, 53. soru 'akrabalarınızla iletişimi devam ettirme' ile 66. soru 'ailenizden gereksiniminiz olan desteği alma' arasından 66. soru seçilmiştir, 56. soru 'kısa mesafe yürüme' ile 57. soru 'birkaç sokak mesafeyi yürüme' arasından 57. soru seçilmiştir. Sonuç olarak TBA ile 20 soru elde edilmiştir, anketin toplam 4 faktörü bulunmaktadır. Analiz sonuçları Tablo 11'de ve çizgi grafik (scree plot) Şekil 3'te gösterilmiştir. Temel Bileşenler Analizi sonucuna göre 4 bileşenin her birinin Özdeğeri >1'dir. Bu 4 faktör, varyansın sırasıyla % 48,3, % 8,3, % 6,3, % 5,2 açıklamakta olup yaşam kalitesi evreninin (tüm varyansın) %68,1'ini temsil ettiğini göstermektedir. Bu oranın %60-70 arasında olması literatürde belirtilmiş olup, yüksek bir temsil oranı olarak değerlendirilmiştir [78]. Çizgi grafikte değerlendirildiği zaman da 4 faktörün belirlenmesi gerektiği görülmüştür. Dört faktörlü anket tüm varyansın %68,1'ini açıklamaktadır.

Faktörlerde bulunan sorulara göre her bir faktörün temsil ettiği yaşam kalitesi boyutu belirlenmiştir. Buna göre 1. faktör fiziksel etkiyi, 2. faktör sosyal ve rekreasyonel etkiyi, 3. faktör psikolojik etkiyi ve 4. faktör uykunun etkisini temsil etmektedir. Faktör 1'de 10 soru, faktör 2'de 4 soru, faktör 3'te 4 soru ve faktör 4'te 2 soru bulunmaktadır (Tablo 12).

<b>Tablo 11: Faktörlerce Açıklanan Varyans Analizi</b>			
<b>Total Açıklanan Varyans</b>			
Bileşenler	İlk Özdeğerler		
	Total	Varyans %'si	Kümülatif varyans %
<b>1</b>	<b>9,657</b>	<b>48,286</b>	<b>48,286</b>
<b>2</b>	<b>1,651</b>	<b>8,255</b>	<b>56,541</b>
<b>3</b>	<b>1,256</b>	<b>6,282</b>	<b>62,823</b>
<b>4</b>	<b>1,057</b>	<b>5,283</b>	<b>68,106</b>
5	,758	3,792	71,898
6	,675	3,377	75,275

İlk 6 bileşen tabloya alınmıştır

**Şekil 3: Çizgi Grafik Analizi**



<b>Tablo 12: Dönüştürülmüş (Varimaks) Temel Bileşen Matrisi</b>				
	Bileşen (faktör)			
	1	2	3	4
S 86	<b>,822</b>			
S 84	<b>,776</b>			
S 75	<b>,712</b>	,307		
S 63	<b>,702</b>	,343		
S 57	<b>,682</b>	,352		
S 32	<b>,628</b>		,362	,364
S 47	<b>,603</b>	,300		
S 22	<b>,587</b>	,313	,332	
S 25	<b>,570</b>		,433	
S 18	<b>,544</b>	,455		,452
S 58		<b>,795</b>	,313	
S 36		<b>,775</b>		
S 61	,435	<b>,694</b>	,320	
S 42		<b>,687</b>		
S 66			<b>,776</b>	
S 67		,335	<b>,753</b>	
S 80			<b>,724</b>	
S 92	,315	,345	<b>,556</b>	
S 16				<b>,821</b>
S 15				<b>,808</b>
Faktör yüklenmesi<0.30 olan veriler baskılandı				

#### 4.4. Fonksiyonel Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri

Hastaların KF-36, SDÖ, EUROHİS, BDÖ-BB, JSS-TR, FMF-YK anketinin toplam ve alt bileşenlerin skorları Tablo 13’de gösterilmiştir.

<b>Tablo 13: Fonksiyonel Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri</b>			
<b>Fonksiyonel Ölçütler (skor aralığı)</b>	<b>Min-Maks</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Alt çeyrek-Üst Çeyrek</b>
FMF-YK (0-80)	0-70	30,2±17,1	16-42
Faktör 1 (0-40)	0-36	14±9,4	5-20
Faktör 2 (0-16)	0-16	7±4,2	3-10
Faktör 3 (0-16)	0-15	5,2±3,8	2-8
Faktör 4 (0-8)	0-8	4±2,3	2-6
EUROHİS (8-40)	8-38	24,8±5,8	21-29
KF-36 Fiziksel Fonksiyon (0-100)	10-100	64,1±22,5	50-80
KF-36 Fiziksel Rol Kısıtlılığı (0-100)	0-100	38±40,6	0-75
KF-36 Emosyonel Rol Kısıtlılığı (0-100)	0-100	44,4±42,8	0-100
KF-36 Vitalite (0-100)	0-100	44,6±23,1	30-60
KF-36 Mental Sağlık (0-100)	0-92	54,3±18,5	44-68
KF-36 Sosyal Fonksiyon (0-100)	0-100	59,7±25	44-68
KF-36 Ağrı (0-100)	0-100	49,9±26,7	33-68
KF-36 Genel Sağlık (0-100)	0-88	36±16,8	20-50
BDÖ-BB (0-21)	0-20	4,5±3,5	2-6
JSS-TR (0-20)	0-20	10,1±6,1	5-15
SDA (0-3)	0-2,3	0,5±0,5	0-0,75
Min-maks: Minimum-maksimum; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Vas: Vizüel Analog Skala; FMF-YK: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Anketi; SDA: Sağlık Değerlendirme Anketi; EUROHİS: Avrupa Sağlık Etki Ölçeği; KF-36: Kısa Form-36; BDÖ-BB: Birinci Basamak Beck Depresyon Envanteri; JSS-TR: Jenkins Uyku Skalası			

Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi (FMF-YK) anketinin taban yüzdesi (ing: floor effect) %2,4 iken tavan yüzdesi (ing: ceiling effect) %0,8 bulunmuştur. Ölçeğin her bir soru çıkarıldığındaki FMF-YK anketinin iç tutarlık değişimi ve soruların tanımlayıcı özellikleri Tablo 14’te verilmiştir.

<b>Tablo 14: FMF-YK’nin 20 Soru Ve Toplam Puanı İçin Bazı Tanımlayıcı Özellikleri</b>					
<b>Soru no</b>	<b>FMF-YK soru</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Çarpıklık</b>	<b>Basıklık</b>	<b>Alfa değeri *</b>
15	Gece yeterli saat uyuma	1,7±1,2	0,1	-1	0,94
16	Sabah dinlenmiş olarak uyanma	2,2±1,2	-0,2	-1	0,94
18	Alışveriş poşetlerini taşıma	1,4±1,3	0,4	-1	0,94
22	Uzun süre ayakta sabit durma	2,2±1,2	-0,2	-0,8	0,94
25	Evde kendi sorumluluğunuzda olan işleri yapma	0,9±0,9	0,6	-0,8	0,94
32	Başladığımız günlük ev işlerinizi vaktinde bitirme	1,5±1,2	0,1	-1	0,94
36	Arkadaş toplantılarına gitme	1,9±1,3	0,1	-1	0,94
42	Başkalarının planlarına katılma	2±1,2	0,1	-1	0,94
47	Gerektiğinde kısa mesafe koşma	1,8±1,3	0	-1	0,94
57	Birkaç sokak mesafeyi yürüme	1,1±1,1	0,8	-0,2	0,94
58	Arkadaşları ziyaret etme	1,5±1,3	0,3	-0,9	0,94
61	Sokakta dolaşma, gezintiye çıkma	1,5±1,2	0,3	-0,9	0,94
63	Birkaç kat merdiven inip çıkma	1,5±1,2	0,2	-0,9	0,94
66	Ailenizden gereksiniminiz olan desteği alma	1±1,1	0,9	-0,1	0,94
67	Arkadaşlarınızdan gereksiniminiz olan desteği alma	1,4±1,3	0,5	-1	0,94
75	Yardım almadan günlük işlerinizi yapma	1,1±1,2	0,8	-0,2	0,94
80	Geleceğe umutla bakma	1,5±1,2	0,5	-1	0,94
84	Yerdeki bir şeyi almak için öne eğilme	1±1,1	0,5	-1	0,94
86	Yüksek bir yerdeki bir şeye uzanma ve alma	1,2±1,1	0,4	-1	0,94
92	Yeni şeyler öğrenme	1,2±1,1	0,7	-0,2	0,94
<b>Toplam</b>		<b>30,1±17,1</b>	<b>0,2</b>	<b>-0,7</b>	<b>0,94</b>
FMF-YK: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi; Ort:Ortalama; SS:Standart sapma					
*: Soru çıkarıldığında Cronbach alpha değeri					

#### 4.5. Hastalık Aktivitesine Göre Fonksiyonel Parametrelerin Tanımlayıcı Özellikleri

Hastaların PRAS skorlarına göre hafif, orta ve şiddetli olanların fonksiyonel parametre skorları ve bunların karşılaştırılması Tablo 15’te verilmiştir. Buna göre hafif, orta ve şiddetli hastalık aktivitesi olan hastaların tüm yaşam kalitesi skorlarında (FMF-YK, EUROHİS, KF-36) sayısal olarak fark olmasına rağmen yalnızca EUROHİS, KF-fiziksel rol kısıtlılığı ve KF-genel sağlık skorları arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

<b>Tablo 15: Hastalık Şiddetine Göre Fonksiyonel Parametrelerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri</b>				
	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Şiddetli</b>	<b>P değeri</b>
FMF-YK	28,5±16	31,2±21,5	36,1±16,5	0,232
EUROHİS	26,1±5,3	23,2±7	21,2±5,1	<b>0,003</b>
KF-36 Fiziksel fonksiyon	66,1±21,4	62,6±24,1	56,8±24,9	0,334
KF-36 Fiziksel Rol Kısıtlılığı (0-100)	43,7±41,2	34,2±36,2	17,5±36,3	<b>0,011</b>
KF-36 Emosyonel Rol Kısıtlılığı	47,2±44	47,3±43,5	30±35,7	0,273
KF-36 Vitalite	47,1±22,7	41,1±21,8	37,7±25,5	0,185
KF-36 Mental Sağlık	55±18,2	57,1±18,7	49±19,6	0,448
KF-36 Sosyal Fonksiyon	61,2±23,4	64,7±24	48,9±30	0,112
KF-36 Ağrı (0-100)	53,5±26,4	47,8±28,1	36,7±23	0,054
KF-36 Genel Sağlık	40,7±19	26,8±17,2	25,2±19,1	<b>0,001</b>
BDÖ-BB (0-21)	4,4±3,5	4,5±3,2	5±3,8	0,792
JSS-TR (0-20)	9,6±6,2	11,1±5,7	11,6±6,1	0,308
SDA	0,5±0,5	0,6±0,6	0,6±0,5	0,810

FMF-YK: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi; EUROHİS: Avrupa Sağlık Etki Ölçeği; KF-36: Kısa Form-36; SDA: Sağlık Değerlendirme Anketi; BDÖ-BB: Birinci Basamak Beck Depresyon Envanteri; JSS-TR: Jenkins Uyku Skalası

#### **4.6. Ölçeğin İçerik ve Görünüş Geçerliliğinin Değerlendirilmesi**

Ölçeğin (FMF-YK) tüm soruları hastalar tarafından AAA'da yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Gereksiz ve amacına uygun olmayan soru belirtilmemiştir. Ayrıca sorular hastalar tarafından aynı anlamda ve net anlaşılmıştır. Sorular günlük yaşantılarında buldukları birçok alanı ilgilendirmekte ve aynı zamanda faktör analizi ile yaşam kalitesinin fiziksel, sosyal-rekreasyonel, psikolojik ve uyku gibi boyutları olduğunu göstermektedir. Buna göre soruların YK ile ilgili olması ve YK'nın birçok boyutunu içermesi, anlaşılmayan hiçbir sorunun olmaması uzman görüşü tarafından analiz edilmiş olup anketin (FMF-YK) içerik ve görünüş geçerliliğinin yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir.

#### **4.7. Ölçeğin Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi**

Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi anketinin güvenilirliği Cronbach alpha iç tutarlık analizi ile değerlendirilmiş olup değeri 0.94 bulunmuştur.

#### **4.8. Ölçeğin Yapısal Geçerliliğinin Değerlendirilmesi**

Ölçeğin yapısal geçerliliği konverjan ve diskriminant geçerlilikle değerlendirilmiştir.

##### **4.8.1. Ölçeğin Konverjan Geçerliliği**

Ölçeğin (FMF-YK anketi) yaşam kalitesi ile direkt ilişkisi bulunan fonksiyonel parametrelerle olan ilişkisinin sonuçları Tablo 16'da gösterilmiştir. Buna göre FMF-YK anketinin total skoru diğer fonksiyonel parametrelerden en güçlü korelasyonu EUROHİS (rho: -0,60) ve KF-36 fiziksel fonksiyon (rho: -0,63) ve KF-36 genel sağlık (rho: -0,60) alt bileşenleri ile bulunmuştur. Fiziksel etki bileşeni olan faktör 1'in en güçlü korelasyonu KF-36 fiziksel fonksiyon alt bileşeniyledir (rho: -0,69). Sosyal ve rekreasyonel etki bileşeni olan faktör 2'nin en güçlü korelasyonu KF-36 genel sağlık alt bileşeniyledir (rho: -0,53). Psikolojik etki bileşeni olan faktör 3'ün en güçlü korelasyonu EUROHİS anketiyle

bulunmaktadır (rho: -0,59). Uykunun etkisi bileşeni olan Faktör 4'ün ise en güçlü korelasyonu uykuyu değerlendiren bir skala olan JSS-TR ile bulunmaktadır (rho: 0,54).

<b>Tablo 16: FMF-YK Anketinin Konverjan Geçerliliği</b>					
<b>Spearman Korelasyon Katsayısı (rho)</b>	<b>Faktör 1</b>	<b>Faktör 2</b>	<b>Faktör 3</b>	<b>Faktör 4</b>	<b>FMFYK total</b>
EUROHİS	-0,60*	-0,51*	-0,59*	-0,49*	-0,64*
KF-36 Fiziksel fonksiyon	-0,69*	-0,42*	-0,43*	-0,41*	-0,63*
KF-36 Fiziksel Rol Kısıtlılığı (0-100)	-0,51*	-0,52*	-0,41*	-0,37*	-0,50*
KF-36 Emosyonel Rol Kısıtlılığı	-0,40*	-0,32*	-0,39*	-0,40*	-0,42*
KF-36 Vitalite	-0,50*	-0,50*	-0,58*	-0,47*	-0,58*
KF-36 Mental Sağlık	-0,43*	-0,44*	-0,55*	-0,51*	-0,54*
KF-36 Sosyal Fonksiyon	-0,47*	-0,39*	-0,50*	-0,36*	-0,48*
KF-36 Ağrı (0-100)	-0,51*	-0,39*	-0,39*	-0,52*	-0,54*
KF-36 Genel Sağlık	-0,53*	-0,53*	-0,58*	-0,42*	-0,60*
BDÖ-BB (0-21)	0,36*	0,45*	0,51*	0,40*	0,46*
JSS-TR (0-20)	0,38*	0,31*	0,35*	0,54*	0,44*
SDA	0,49*	0,22*	0,28*	0,40*	0,44*
*p<0.01 Min-maks: Minimum-maksimum; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Vas: Vizüel Analog Skala; FMF-YK: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Anketi; SDA: Sağlık Değerlendirme Anketi; EUROHİS: Avrupa Sağlık Etki Ölçeği; KF-36: Kısa Form-36; BDÖ-BB: Birinci Basamak Beck Depresyon Envanteri; JSS-TR: Jenkins Uyku Skalası					

Düşük hastalık aktivitesine sahip hastaların (PRAS<6) FMF-YK total skorlarının korelasyon analiz sonuçları tüm hastalar dahil edildiğinde yapılan sonuçlardan daha düşük bulunmuştur. Hastaların PRAS skorlarına göre orta-şiddetli olarak gruplandırılarak (PRAS skoru ≥ 6) analiz edildiğinde FMF-YK anketinin diğer fonksiyonel parametrelerle olan ilişkisi Tablo 17'de gösterilmiştir. Buna göre FMF-YK anketinin total skoru diğer fonksiyonel parametrelerden en güçlü korelasyonu EUROHİS (rho: -0,72), KF-36 fiziksel fonksiyon (rho: -0,72) ve KF-36 genel sağlık (rho: -0,70) alt bileşenleri ile bulunmuştur. Fiziksel etki bileşeni olan faktör 1'in en güçlü korelasyonu KF-36 fiziksel fonksiyonu alt

bileşeniyledir (rho: -0,74). Sosyal ve rekreasyonel etki bileşeni olan faktör 2'nin en güçlü korelasyonu KF-36 genel sağlık alt bileşeni ile bulunmaktadır (rho: -0,62). Psikolojik etki bileşeni olan faktör 3'ün en güçlü korelasyonu KF-36 vitalite alt bileşeni ile bulunmaktadır (rho: -0,68). Uygunun etkisi bileşeni olan Faktör 4'ün en güçlü korelasyonu ise uykuyu değerlendiren bir skala olan JSS-TR ile (rho: 0,67).

<b>Tablo 17: Orta-şiddetli Hastalık Aktivitesine (PRAS≥6) Göre FMF-YK Anketinin Konverjan Geçerliliği (n=57)</b>					
<b>Spearman Korelasyon Katsayısı (rho)</b>	<b>Faktör 1</b>	<b>Faktör 2</b>	<b>Faktör 3</b>	<b>Faktör 4</b>	<b>FMFYK total</b>
EUROHİS	-0,72***	-0,56**	-0,65***	-0,55***	-0,76***
KF-36 Fiziksel fonksiyon	-0,74***	-0,52**	-0,53***	-0,48***	-0,72***
KF-36 Fiziksel Rol Kısıtlılığı (0-100)	-0,49***	-0,37**	-0,33**	-0,37***	-0,49***
KF-36 Emosyonel Rol Kısıtlılığı	-0,40***	-0,25*	-0,30**	-0,45***	-0,41***
KF-36 Vitalite	-0,53***	-0,55**	-0,68***	-0,51***	-0,63***
KF-36 Mental Sağlık	-0,51***	-0,39**	-0,61***	-0,59***	-0,58***
KF-36 Sosyal Fonksiyon	-0,49***	-0,37**	-0,50***	-0,41***	-0,51***
KF-36 Ağrı (0-100)	-0,50***	-0,27**	-0,34***	-0,55***	-0,48***
KF-36 Genel Sağlık	-0,63***	-0,62***	-0,65***	-0,44***	-0,70***
SDA	0,52***	0,23*	0,34***	0,38***	0,47***
BDÖ-BB (0-21)	0,44***	0,45***	0,55***	0,45***	0,54***
JSS-TR (0-20)	0,49***	0,35***	0,34***	0,67***	0,52***

\*p>0.05; \*\*p<0.05; \*\*\*p>0.01  
 Min-maks: Minimum-maksimum; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Vas: Vizüel Analog Skala; FMF-YK: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Anketi; SDA: Sağlık Değerlendirme Anketi; EUROHİS: Avrupa Sağlık Etki Ölçeği; KF-36: Kısa Form-36; BDÖ-BB: Birinci Basamak Beck Depresyon Envanteri; JSS-TR: Jenkins Uyku Skalası

#### 4.8.2. Ölçeğin Diskriminant Geçerliliği

Ölçeğin (FMF-YK anketi) yaşam kalitesi ile direkt ilişkisi bulunmayan klinik ve demografik parametrelerle olan ilişkisinin sonuçları Tablo 18’de gösterilmiştir. Analiz sonuçlarına göre FMF-YK total skoru yaş ile orta dereceli pozitif, eğitim yılı ile orta dereceli negatif, son 1 yıldaki atak sayısı ile orta dereceli pozitif korelasyon bulunmuştur. Diğer parametrelerle anlamlı korelasyon yoktur. Cinsiyet açısından FMF-YK skorları karşılaştırıldığında kadın hastalar  $32,2 \pm 15,2$ , erkek hastalar  $25,7 \pm 20,1$  olup ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır ( $p=0,02$ ). Çalışma durumu bakımından FMF-YK skorları karşılaştırıldığında çalışanlar  $28,3 \pm 13,6$ , çalışmayanlar  $29,7 \pm 17,4$  olup, bu ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır ( $p=0,677$ ).

<b>Tablo 18: FMF-YK Anketinin Diskriminant Geçerliliği</b>					
<b>Spearman Korelasyon Katsayısı (rho)</b>	<b>Faktör 1</b>	<b>Faktör 2</b>	<b>Faktör 3</b>	<b>Faktör 4</b>	<b>FMFYK total</b>
Yaş	<b>0,28***</b>	0,18*	<b>0,26***</b>	0,13*	<b>0,51***</b>
Eğitim yılı	<b>-0,25***</b>	<b>-0,21**</b>	-0,19*	-0,21*	<b>-0,49***</b>
VKİ	0,11*	0,08*	0,06*	<b>0,45***</b>	0,16*
PRAS skoru	0,06*	0,10*	0,06*	0,10*	0,26*
Hastalık süresi	0,04*	0,03*	0,12*	0,07*	0,21*
Son 1 yıldaki atak sayısı	<b>0,30***</b>	<b>0,31***</b>	<b>0,26***</b>	<b>0,27***</b>	<b>0,46***</b>
VAS-göğüs/karın ağrısı	<b>0,22**</b>	0,16*	0,13*	0,13*	<b>0,22**</b>
VAS-kas/eklem ağrısı	<b>0,35***</b>	0,17*	<b>0,19**</b>	<b>0,20**</b>	<b>0,29***</b>
VAS- son atak	<b>0,22**</b>	<b>0,26***</b>	0,16*	<b>0,25***</b>	<b>0,27***</b>
Kolşisin dozu (mg)	0,14*	0,09*	0,12*	<b>0,19**</b>	0,25*

\* $p>0,05$ ; \*\* $p<0,05$ ; \*\*\* $p<0,01$   
FMF-YK: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi; VKİ: Vücut kitle indeksi; Mg: Miligram

## 5. TARTIŞMA

Eski çağlarda sadece morbidite ve mortaliteye yönelik değerlendirmeler yeterliyken, modern yaşam tarzıyla beraber son 30 yılda kişilerde yaşam kalitesi anlayışı giderek önem kazanmış ve hastalıkların tedavi stratejilerinde yaşam kalitesinin dikkate alınması gerekliliği görülmüştür [91]. Romatoid artrit, AAA, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek/karaciğer yetmezliği, diyabet gibi kronik hastalıklarda yaşam kalitesi bozulmaktadır ve bazen bu çok ciddi düzeylere kadar çıkabilmektedir [32, 66, 92, 93]. Yaşam kalitesi ölçütleri romatizmal hastalıkların tedavi planında, hastalıklarla ilgili yapılan araştırmalarda önemli bir yere sahiptir [94]. Ailesel Akdeniz ateşi Doğu Akdeniz Bölgesi'nde yaygın olarak bulunan ve ülkemiz insanlarını ileri düzeyde etkileyen bir hastalıktır. Halen literatürde AAA'ya özgü geliştirilmiş bir YK ölçütü bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı AAA hastalarına özgü yaşam kalitesi soru formu oluşturarak onların klinik izlem, tedavi ve takibinde daha geçerli ve güvenilir bir ölçüt elde etmektir. Çalışmayla AAA hastalarına spesifik 20 soruluk sadece yaşam kalitesini değerlendiren kolay uygulanabilir, ek ekipman gerektirmeyen, zaman kazandıran, kolay anlaşılabilir bir anket oluşturulmuştur. Yaşam kalitesi jenerik ölçütlerle değerlendirilmesine rağmen, hastalığa özgü ölçütler o hastalığın sebep olduğu YK'yı daha doğru değerlendirir. Bundan dolayı hastalığa spesifik YK ölçütleri genel ölçütlerden daha değerlidir [95]. Literatürde diğer romatizmal hastalıklarda uygulanan Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi anketi (RAQoL), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi anketi (ASQoL), Sistemik Lupus Eritematozus Spesifik Yaşam Kalitesi anketi (SLEQOL), Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi anketi (BD-QoL) romatizmal hastalığa özgü anketlere örnek olarak sayılabilir [64, 66, 68, 70].

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarıyla yapılan çalışmalarda bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre bozulmuş yaşam kalitesi, uyku bozuklukları, artmış yorgunluk ve duygudurum bozuklukları gösterilmiştir [3, 93, 96]. Bu hastalarda yaşam kalitesi ilk olarak Buskila ve ark. tarafından araştırılmış olup bu çalışmada bozulmuş yaşam kalitesinin yaygın ağrı, fibromiyalji sendromu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [93]. Daha sonra başka bir

çalışmada Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Kısa Form (WHOQoL-BREF) anketi kullanılarak Almanya ve Türkiye’de yaşayan AAA hastalarında fiziksel ve çevresel alt bileşenlerinde sağlıklı kontrollere göre yaşam kalitesi bozulmuş bulunmuştur [97]. Ailesel Akdeniz ateşi olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada YK ile depresyon ve anksiyetenin ilişkisi incelenmiştir. Buna göre KF-36’nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, ağrı, genel sağlık alt bileşenleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha bozuk bulunmuştur [3]. Dolayısıyla literatürde AAA hastalarında yaşam kalitesinin özellikle fiziksel komponentinde bozulma gösterilmiştir.

Tıp literatüründe ölçüt geliştirmede yaygın olarak 2 yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi Amerika Psikoloji Derneği’nin önerdiği psikometrik yöntemdir [98]. İkinci yöntem ise Rasch analizidir (Madde Tepki Kuramı) ve bu yöntemde ölçütlerde çoğunlukla dikotom (iki seçenekli) cevaplar kullanılır. Biz bu çalışmamızda sonuçların daha sensitif olması sebebiyle psikometrik yöntemleri tercih ettik.

Hastalarla yapılan görüşmelerde hastaların çoğu ağır iş yapmakta güçlük (cam silme, evi süpürme, ağır eşya kaldırma vb.), ayakta durmada zorluk, uykusuzluk, aşırı yorgunluk, arkadaş veya aile ile sosyal ilişkilerde zorluk, etkinliklere katılmada zorluk, plan kurmada zorluk çekiyorlardı. Çalışmamızdaki hastalara benzer olarak romatoid artrit hastalarına spesifik yaşam kalitesi skalasında yapılan hasta görüşmelerinde hastaların yolculuk yapmada kısıtlılık, başkalarına bağımlı hissetme, dominant eli kullanmada güçlük, deprese ve anksiyöz duygudurumuna sahip olma, aile ve arkadaşlar ile ilişkilerin etkilenmesi gibi özellikleri mevcuttur [66].

Çalışmamızda elde edilen FMF-YK sorularının YK ile ilgili olması ve YK’nın birçok boyutunu içermesi, anlaşılmayan hiçbir sorunun olmaması uzman görüşü tarafından analiz edilmiş olup anketin (FMF-YK) içerik ve görünüş geçerliliğinin iyi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki katılımcıların yaş ortalaması 33,6 yıl (17-67 yaş) iken diğer romatizmal hastalıklarda yapılan çalışmalara göre düşüktür [64, 70, 99]. Katılımcıların doğum yerlerinin Türkiye dağılımları literatür ile benzerdi [100].

İç tutarlılık ölçek veya testin içindeki maddelerin belli bir kavramsal yapıya sahip olması ve ölçek maddelerinin birbirleriyle ilişkili olarak aynı yapıyı ölçmesini belirtir. Çalışmamıza göre FMF-YK anketinin iç tutarlılığı, Cronbach alpha değeri 0,94 olarak çok iyi bulunmuştur. Literatürde bulunan romatizmal hastalıklara özgü YK skalalarından RAQOL 0,90, ASQoL 0,92 ve BD-QoL 0,94 iç tutarlılığa sahiptir [64, 70, 99]. Ölçeğin her bir sorusu silindiğinde FMF-YK anketinin Cronbach alpha değeri değişmemektedir. Bu da ölçeğin iç tutarlılığını bozabilecek gereksiz soru olmadığını göstermektedir. Ayrıca FMF-YK anketinin sorularının hiçbiri basık veya çarpık değildir. Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi (FMF-YK) anketinin taban yüzdesi (ing: floor effect) %2,4 iken tavan yüzdesi (ing: ceiling effect) %0,8 bulunmuş olup literatürde üst sınır olan %15 değerinin altındadır ve FMF-YK anketinin taban-tavan etkisinden bağımsız olduğunu söyleyebiliriz [101].

Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi ölçütü faktör analizi sonucu sorular 4 faktör altında toplanmıştır. Faktör analizine göre FMF-YK; fiziksel etki, sosyal ve rekreasyonel etki, psikolojik etki ve uykunun etkisi olarak 4 faktör tarafından temsil edilmiştir. Dört faktörlü anket tüm varyansın %68,1'ini açıklamakta olup, yüksek bir temsil oranı olarak değerlendirilmiştir [78]. Yaşam kalitesinde etkili önemli boyutları FMF-YK'nın içerdiği ve skalanın yaşam kalitesini çok boyutlu değerlendirdiği görülmektedir.

Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi ölçeği (RAQOL) ile KF-36 arasında zayıf-güçlü korelasyon bulunmuştur (rho: -0,39 ile -0,69 arasında değişen değerler), en güçlü korelasyon fiziksel fonksiyon alt bileşeniyle bulunmuştur. Aynı çalışmada SDA ile güçlü korelasyon (rho: 0,75), hastalık aktivitesi ile zayıf-orta korelasyon mevcuttur (rho: 0,36-0,47). Bu sonuçlardan hastalık aktivitesi dışındaki parametrelerle (KF-36, SDA) benzer sonuçlar çalışmamızda mevcuttur. Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi (FMF-YK) anketi yaşam kalitesi anketlerinden KF-36 ve EUROHİS ile orta-yüksek dereceli korele bulunmuştur (rho: -0,42 ile -0,63 arasında), SDA ile orta dereceli korele bulunmuştur (rho: 0,44). Bu sonuçlar da dizabilitenin yaşam kalitesinden farklı bir parametre olduğu ama fonksiyonel değerlendirme yaptığı için RA, AS ve SLE gibi diğer romatolojik hastalıklara

benzer şekilde FMF hastalarında da dizabilite yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir [64, 99]. Çalışmamızın amacı AAA hastalarına spesifik yaşam kalitesini ölçen bir anket oluşturmak olduğu için dizabilite, depresyon ve uyku bozukluklarını ölçen anketler ile, yaşam kalitesini ölçen anketlere oranla daha az korelasyon bulunmalıdır. Nitekim bizim çalışmamızda FMF-YK ile SDA arasındaki korelasyon diğer yaşam kalitesi anketleri (EUROHIS, KF-36) ile olan korelasyondan daha azdır. Fakat literatürde ASQoL anketinin, Nottingham Sağlık Profili (NHP) alt bileşenleriyle korelasyonu orta-güçlü (rho: 0,50-0,79), dizabilite ölçeklerinden Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) (rho: 0,72) ve Leeds Dizabilite Anketi (LDQ) (rho: 0,70) ile güçlü korelasyonu bulunmuş olup ASQoL'ün diğer yaşam kalitesi skalaları ile ilişkisine benzer korelasyonlar mevcuttur [64]. Bizim çalışmamızda FMF-YK'nın yaşam kalitesini değerlendirmede daha spesifik olduğu görülmektedir.

Konverjan geçerlilikte diğer bakılan fonksiyonel parametrelerle olan ilişki analizinde FMF-YK ile BDÖ-BB (rho: 0,46) ve JSS-TR (rho: 0,44) arasında orta dereceli korelasyon bulunmaktadır. Ölçeğin (FMF-YK) alt bileşenlerinden BDÖ-BB ile en güçlü korelasyon faktör 3, JSS-TR ile faktör 4 bulunmaktadır. Bunun sebebi faktör 3'te 'umut', 'yeni şeyler öğrenme' gibi psikolojik faktörlerin devreye girmesi ve faktör 4'te uyku ile ilgili soruların bulunması olabilir. Ailesel Akdeniz ateşi erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %50'sinde uyku bozukluğu bulunmuştur. Kadın hastalarda, son 1 yılda atak sayısı fazla olanlarda ve kolşisin tedavisine dirençli (kolşisin tedavisi altındayken atak geçirenler) hastalarda uyku bozukluğu anlamlı olarak fazla bulunmuştur [96]. Çalışmamızda hastalardaki depresyonun yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilmiş olup literatürde AAA hastaları sağlıklı kontrollere göre Hastane Anksiyete Depresyon Skalasında (HADS) anksiyete alt bileşeninde daha yüksek skorları mevcuttur. Anksiyetesi ve depresyonu olan AAA hastalarında yaşam kalitesinin mental ve fiziksel bileşenleri duygudurumu normal olan AAA hastalarına göre bozulmuştur. Bu sonuç da anksiyete ve depresyon patofizyolojisinde bazı interlökinlerin (interlökin 1, interlökin 6, Tümör Nekrozis Faktör-alpha) rol oynaması öne sürülmüştür. Ataklar sırasındaki inflamatuvar

veya ataklar arası subklinik inflamasyon AAA hastalarında duygudurum değişikliklerine yol açabilmektedir [3].

Çalışmamızda fiziksel etki içeren faktör 1 KF-36'nın fiziksel fonksiyon alt bileşeni ile güçlü ilişkisi ( $\rho$ : -0,69), sosyal ve rekreasyonel etki ile ilgili soruları içeren faktör 2 KF-36'nın sosyal fonksiyon ile zayıf korele ( $\rho$ : -0,39), KF-36'nın genel sağlık alt bileşeni ile en güçlü ilişkisi ( $\rho$ : -0,53), psikolojik etki ile ilgili soruların bulunduğu Faktör 3 ile KF-36'nın mental sağlık ( $\rho$ : -0,51) ve ağrı ( $\rho$ : -0,52) alt bileşeni ile en güçlü ilişkisi, uykunun etkisi ile ilgili soruların bulunduğu Faktör 4 ile bir uyku skalası olan JSS-TR ile en güçlü ilişkisi ( $\rho$ : 0,54) bulunmaktadır. Faktör 2'nin KF-36'nın sosyal fonksiyon alt bileşeni ile güçlü korelasyon bulunmamasının sebebi, KF-36'nın sosyal fonksiyon alt bileşeni yalnızca 'sosyal fonksiyon' ile ilgili sorular içerdiği için faktör 2'de bulunan 'rekreasyonel etki' ile ilgili soruları değerlendirememesi olabilir. Faktör 3'te bulunan sorulardan 'geleceğe umutla bakma', 'yeni şeyler öğrenme' gibi mental sağlık gerektiren aktiviteleri yapabilmesi KF-36'nın mental sağlık alt bileşeni ile ilişkisini gösterir.

Hastalık aktivitesi artan hastaların YK bozukluğu değerlendirmeleri daha spesifiktir. Bu sebeple PRAS skoru 6 veya daha fazla olan hastalar (orta-şiddetli) ayırt edilerek (n=57) korelasyon analizleri tekrar edilmiştir, buna göre en güçlü korelasyon EUROHIS ile bulunmuş olup ( $\rho$ : -0,76) diğer sonuçlar sırasıyla KF-36 ile orta-güçlü korele ( $\rho$ : -0,41 ile -0,72 arasında), SDA ile orta derecede ( $\rho$ : 0,47) korele bulunmuştur. Çalışmamızda FMF-YK anketi KF-36'nın alt bileşenlerinden en güçlü korelasyon fiziksel fonksiyon alt grubu ile bulunmuştur ( $\rho$ : -0,63). Nitekim,  $PRAS \geq 6$  olanlar seçildiğinde FMF-YK'nin KF-36 fiziksel fonksiyon alt bileşeni ile olan korelasyonu -0,73'e yükselmektedir. Her iki durumda da FMF-YK total skoru ile KF-36'nın fiziksel fonksiyon alt grubu ile güçlü korelasyon mevcuttur. Bu sonuçlar literatür ile desteklenmektedir, RAQOL ile KF-36 anketinin alt bileşenleri arasındaki ilişkide en güçlü korelasyon KF-36'nın fiziksel fonksiyon alt bileşeni ile mevcuttur ( $\rho$ : -0,69). Ayrıca ASQoL'de ölçeğin en güçlü ilişkisi NHP'nin fiziksel mobilite ( $\rho$ : 0,79) ve ağrı ( $\rho$ : 0,79) alt bileşenleri ile bulunmuştur. Bu sonuçların sebebi romatolojik hastalıklarda fiziksel fonksiyonun belirgin

olarak etkilenmesi olabilir [102]. Çalışmamızda hafif, orta, yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların yaşam kalitesi anketleri (FMF-YK, EUROHIS ve KF-36) skorlarının birbirinden sayısal olarak fark olmasına rağmen, bu farkların çoğu anlamsız bulunmuştur. Bunun sebebi bağımsız gruplar arası ilişki 2 boyutlu bir ilişki olup bu analizler grup başına düşen hasta sayısı ve birçok karıştırıcı faktörden etkilenmektedir. Bunlar regresyon analizleriyle belirlenebilmektedir fakat bu, bizim çalışmamızın amacı dışındadır.

Çalışmamızın diskriminant geçerliliğini tartışacak olursak, Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi ölçeği (RAQOL) ile yapılan çalışmada yaşlı, eğitim seviyesi düşük, kadın hastalarda ve hastalık süresi uzun olan hastalarda yaşam kalitesi daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada hastalık aktivitesiyle zayıf-orta dereceli korelasyon bulunmuştur [99]. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar vardır, AAA'lı kadın hastalarda YK daha bozulmuş bulunmuştur, korelasyon analizlerinde yaş arttıkça (pozitif korelasyon), eğitim düzeyi düştükçe (negatif korelasyon) yaşam kalitesi bozulmaktadır. Öte yandan çalışmamızda FMF-YK skorlarıyla hastalık süresi ve hastalık şiddetini ölçen PRAS skorları arasında ilişki bulunamamıştır, fakat son 1 yıldaki atak sayısı ile orta dereceli korele bulunmuştur. Ayrıca benzer şekilde literatürde SLEQOL, lupus hastalık aktivite indeksleriyle zayıf korele bulunmuş olup AAA'ya benzer şekilde hastalık aktivitesi ve şiddeti bu hastalıklarda yaşam kalitesini kronik dönemde belirgin şekilde olumsuz etkilememektedir [68]. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında yaşam kalitesinin hastalığın diğer parametreleriyle olan ilişkisini inceleyen bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde hastalık aktivitesi ile KF-36 skorları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [59]. Literatürde atak sayısı ile ilişki AAA'da yorgunluk semptomu ile bulunmuştur fakat atak sayısı ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulunamamıştır [59, 103]. Diskriminant geçerlilikte kullanılan diğer parametrelerden VKİ, kolşisin dozu, çalışma durumu ile ilişki bulunamamıştır. Vücut kitle indeksinin romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır fakat yaşam kalitesini direkt olarak etkileyen bir parametre değildir, ayrıca çalışmamızda 13 (%10,6) hastada obezite sorunu bulunmaktaydı, çoğu hasta sağlıklı kilodaydı (VKİ<25) [104]. Hastaların yarısına yakını (n=46, %37,3) düşük veya normal (1 mg) doz kolşisin ile kontrol altındaydı, bu sebeple

kolşisin dozundaki değişim yaşam kalitesindeki değişimi etkilemeyebilir. Öte yandan AAA ile yapılan bir çalışmada kolşisinle atakları kontrol altında olan hastalarda, KF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel ve emosyonel rol kısıtlılığı alt bileşenleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [59]. Ağrı skorları ile FMF-YK anketinin ve alt bileşenlerinin ilişkisini incelersek, göğüs/karın ağrısı ve son atağın VAS'ı ile zayıf veya anlamsız ilişkisi bulunmakta olup, bu anketin ayırt edici (diskriminant) özelliğini göstermektedir.

Çalışmanın limitasyonları; FMF-YK anketinin test-tekrar test geçerliliği ve değişime duyarlılığı planlanmakta olup bu çalışmada yapılmamıştır. Çalışmanın güçlü yanı literatürde diğer romatizmal hastalıklara spesifik yaşam kalitesi soru formları mevcutken AAA'da bu daha önce yapılmamış olmasıdır ve AAA hastalarının klinik izlem ve tedavi takibinde yarar sağlayacağını düşündüğümüz AAA hastalığına özgü bir yaşam kalitesi skalası geliştirip bunun geçerlilik ve güvenilirliğinin yapılmasıdır. Bu ölçeğin (FMF-YK) avantajları kolay uygulanabilir, toplam skor kolaylıkla hesaplanabilir, hastalar tarafından rahatça anlaşılabilir, doğru değerlendirme yapan, yoğun klinik şartlarında uygulanabilen pratik ve zaman kazandırıcı bir ölçek olmasıdır.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 20 soruluk, 4 faktörden oluşan FMF-YK ölçütü psikometrik yöntem uygulanarak geliştirilmiştir. Faktör grupları AAA'da yaşam kalitesiyle ilgili 4 farklı boyutu temsil etmektedir. Faktör 1'in fiziksel etki, faktör 2'nin sosyal ve rekreasyonel etki, faktör 3'ün psikolojik etki ve faktör 4'ün uykunun etkisi boyutlarıyla ilgili olduğu analizlerde belirlenmiştir.

Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi anketi (FMF-YK) jenerik olan diğer yaşam kalitesi anketleri (KF-36, EUROHİS) ile ilişkisi güçlü, yaşam kalitesi ile ilişkili olabilecek dizabilite, uyku ve depresyon skalalarıyla da orta dereceli ilişkisi mevcuttur. Anketin (FMF-YK), yaşam kalitesi ile direkt ilişkisi olmayan parametrelerle olan ilişkisi zayıf-orta veya anlamsız olup bu sonuç anketimizin ayırt edici özelliğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonucunda AAA hastalarına özgü geçerli, güvenilir, kolay uygulanabilir, pratik, kolay hesaplanan, ek ekipman gerektirmeyen, AAA hastalarının fiziksel, sosyal, emosyonel özelliklerini ve uyku kalitesini değerlendiren, yaşam kalitesi ölçütü oluşturulmuştur. Bu ölçüt AAA hastalarının klinik şartlarda takip ve tedavisinde kolaylıkla kullanılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ozen, S., *Pediatric rheumatology review. New interest in an old disease: familial Mediterranean fever*. Clin Exp Rheumatol, 1999. **17**: p. 745-749.
2. Zemer, D., et al., *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever*. New England Journal of Medicine, 1986. **314**(16): p. 1001-1005.
3. Deger, S.M., et al., *Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients*. Rheumatology international, 2011. **31**(5): p. 623-628.
4. Preedy, V.R. and R.R. Watson, *Handbook of disease burdens and quality of life measures*. 2010: Springer New York.
5. Firestein, G.S., et al., *Kelley's textbook of rheumatology*. 2012, Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
6. Ozen, S., et al., *Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2014. **73**(4): p. 662-667.
7. Goldfinger, S.E., *Colchicine for familial Mediterranean fever*. N Engl J Med, 1972. **287**(25): p. 1302.
8. Heller, H., E. Sohar, and L. Sherf, *Familial mediterranean fever*. AMA archives of internal medicine, 1958. **102**(1): p. 50-71.
9. Booth, D., et al., *The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever*. Qjm, 2000. **93**(4): p. 217-221.
10. Ozen, S., et al., *Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study*. The Journal of rheumatology, 1998. **25**(12): p. 2445-2449.
11. Dinc, A., et al., *Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men*. Clin Exp Rheumatol, 2000. **18**(Supl): p. 292.
12. Özen, S., E.D. Batu, and S. Demir, *Familial Mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management*. Frontiers in Immunology, 2017. **8**.
13. Consortium, I.F., *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever*. Cell, 1997. **90**(4): p. 797-807.
14. Consortium, F.F., *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. Nature genetics, 1997. **17**(1): p. 25.

15. Touitou, I. *Infervers: an online database for autoinflammatory mutations*. Copyright. Available at <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>. [cited 2017 Accessed 17.06.2017].
16. Touitou, I., *The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations*. European journal of human genetics: EJHG, 2001. **9**(7): p. 473.
17. Soylemezoglu, O., et al., *Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation*. The Journal of rheumatology, 2010. **37**(1): p. 182-189.
18. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial Mediterranean fever in the world*. Arthritis Care & Research, 2009. **61**(10): p. 1447-1453.
19. Manukyan, G. and R. Aminov, *Update on pyrin functions and mechanisms of familial Mediterranean fever*. Frontiers in microbiology, 2016. **7**.
20. Raphaela Goldbach-Mansky, A.A.D.J., Michael F. McDermott, Daniel L. Kastner, *Monogenic autoinflammatory diseases*, in *Rheumatology*, A.J.S. Marc C. Hochberg, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman, Editor. 2015, Elsevier: Philadelphia. p. 1369-1391.
21. Giancane, G., et al., *Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever*. Annals of the rheumatic diseases, 2015. **74**(4): p. 635-641.
22. SorianoMD, A., *Familial Mediterranean fever: genetic update*. 2014.
23. Marek-Yagel, D., et al., *Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation?* The Journal of rheumatology, 2009. **36**(10): p. 2372-2372.
24. De Beer, M.C., et al., *Impact of serum amyloid A on high density lipoprotein composition and levels*. Journal of lipid research, 2010. **51**(11): p. 3117-3125.
25. Guz, G., M. Kanbay, and M.A. Ozturk, *Current perspectives on familial Mediterranean fever*. Current opinion in infectious diseases, 2009. **22**(3): p. 309-315.
26. Touitou, I., et al., *The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever*. Arthritis & Rheumatology, 2001. **44**(1): p. 163-169.
27. Berkun, Y., et al. *NOD2/CARD15 gene mutations in patients with familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012. Elsevier.
28. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Familial mediterranean fever*. The Lancet, 1998. **351**(9103): p. 659.
29. Firestein, G.S., et al., *Familial Autoinflammatory Syndromes*, in *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 2016, Elsevier Health Sciences. p. 1666-1684.

30. Barron, K.S. and D.L. Kastner, *Periodic Fever Syndromes and Other Inherited Autoinflammatory Diseases*, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, J.T. Cassidy, et al., Editors. 2010, Elsevier Health Sciences.
31. Majeed, H., et al., *Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile*. Qjm, 1999. **92**(6): p. 309-318.
32. Heller, H., et al., *The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF)*. Arthritis & Rheumatology, 1966. **9**(1): p. 1-17.
33. Langevitz, P., et al. *Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1997. Elsevier.
34. Majeed, H., et al., *The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study*. QJM: An International Journal of Medicine, 1990. **75**(3): p. 607-616.
35. Kees, S., et al., *Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF)*. Qjm, 1997. **90**(10): p. 643-647.
36. Langevitz, P., et al., *Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever*. The Journal of rheumatology, 1994. **21**(9): p. 1708-1709.
37. Livneh, A., et al., *Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever*. The Journal of urology, 1994. **151**(2): p. 431-432.
38. Gedalia, A. and S. Zamir, *Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever*. Pediatric neurology, 1993. **9**(4): p. 301-302.
39. Group, T.F.S., *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. Medicine, 2005. **84**(1): p. 1-11.
40. Berkun, Y., et al., *Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent?* Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(5): p. 316-21.
41. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(10): p. 916-919.
42. Korkmaz, C., et al., *Acute phase response in familial Mediterranean fever*. Annals of the rheumatic diseases, 2002. **61**(1): p. 79-81.
43. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis & Rheumatology, 1997. **40**(10): p. 1879-1885.

44. Mor, A., et al. *Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005. Elsevier.
45. Pras, E., et al., *Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 1998. **75**(2): p. 216-219.
46. Demirkaya, E., et al., *Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF)*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(6): p. 1051-6.
47. Ozen, S., et al., *FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014: p. annrheumdis-2013-204719.
48. Goldstein, R.C. and A.D. Schwabe, *Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study*. *Ann Intern Med*, 1974. **81**(6): p. 792-4.
49. Livneh, A., et al., *Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome*. *Arthritis Rheum*, 1994. **37**(12): p. 1804-11.
50. Brooks, P., *Rheumatic disorders*. Avery's drug treatment, 4th edn. Adis Press, Auckland, 1997: p. 1114-61.
51. Zemer, D., et al., *Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever*. *Arthritis & Rheumatology*, 1991. **34**(8): p. 973-977.
52. Ehrenfeld, M., et al., *The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever*. *Andrologia*, 1986. **18**(4): p. 420-6.
53. Ter Haar, N., et al., *Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(5): p. 678-85.
54. Grateau, G. and M.T. Duruöz, *Autoinflammatory conditions: when to suspect? How to treat?* *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2010. **24**(3): p. 401-411.
55. Goldbach-Mansky, R., *Blocking Interleukin-1 in Rheumatic Diseases*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009. **1182**(1): p. 111-123.
56. Smith, B.J., K.C. Tang, and D. Nutbeam, *WHO health promotion glossary: new terms*. *Health Promotion International*, 2006. **21**(4): p. 340-345.
57. Coons, S.J., et al., *A comparative review of generic quality-of-life instruments*. *Pharmacoeconomics*, 2000. **17**(1): p. 13-35.
58. Verster, J.C., S.R. Pandi-Perumal, and D.L. Streiner, *Sleep and quality of life in clinical medicine*. 2008: Springer.

59. Sahin, S., et al., *Assessment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters*. European review for medical and pharmacological sciences, 2013. **17**: p. 958-963.
60. Hunt, S.M., et al., *The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations*. Social Science & Medicine. Part A: Medical Psychology & Medical Sociology, 1981. **15**(3): p. 221-229.
61. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
62. Schmidt, S., H. Mühlhan, and M. Power, *The EUROHIS-QOL 8-item index: psychometric results of a cross-cultural field study*. The European Journal of Public Health, 2005. **16**(4): p. 420-428.
63. Group, T.E., *EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life*. Health policy, 1990. **16**(3): p. 199-208.
64. Doward, L., et al., *Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(1): p. 20-26.
65. Doward, L., et al., *The development of the L-QoL: A quality of life instrument specific to systemic lupus erythematosus*. Annals of the rheumatic diseases, 2008.
66. Whalley, D., et al., *Quality of life in rheumatoid arthritis*. British journal of rheumatology, 1997. **36**(8): p. 884-888.
67. McKenna, S., et al., *Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2004. **63**(2): p. 162-169.
68. Leong, K.P., et al., *Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL)*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(10): p. 1267-76.
69. McElhone, K., et al., *Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care & Research, 2007. **57**(6): p. 972-979.
70. Gilworth, G., et al., *Development of the BD-QoL: a quality of life measure specific to Behcet's disease*. The Journal of Rheumatology, 2004. **31**(5): p. 931-937.
71. Group, W., *Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment*. Psychological medicine, 1998. **28**(3): p. 551-558.
72. Group, T.W., *The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties*. Social science & medicine, 1998. **46**(12): p. 1569-1585.

73. Skevington, S.M., *Measuring quality of life in Britain: introducing the WHOQOL-100*. Journal of psychosomatic research, 1999. **47**(5): p. 449-459.
74. Streiner, D.L., G.R. Norman, and J. Cairney, *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. 2015: Oxford University Press, USA.
75. Duruo z, M.T., et al., *Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap*. J Rheumatol, 1996. **23**(7): p. 1167-72.
76. Dash, A.P., *Security Analysis And Portfolio Management (Hardback)*. 2009: IK International Pvt Ltd.
77. Samuels, P., *Advice on Exploratory Factor Analysis*. 2016, Birmingham City University.
78. Hair, J.F., et al., *Multivariate data analysis*. Vol. 5. 1998: Prentice hall Upper Saddle River, NJ.
79. Nunally, J.C. and I.H. Bernstein, *Psychometric theory*. 1978, New York: McGraw-Hill.
80. Eser, E., et al., *EUROHIS (WHOQOL-8. Tr) Türkçe s r m n n Türk toplumundaki psikometrik  zellikleri*. Turkish Journal of Public Health, 2010. **8**(3): p. 136.
81. Matcham, F., et al. *The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. Elsevier.
82. Pinar, R., *Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients*. Quality of Life Research, 2005. **14**(1): p. 259-264.
83. Jerlock, M., et al., *Coping strategies, stress, physical activity and sleep in patients with unexplained chest pain*. BMC Nurs, 2006. **5**: p. 7.
84. Jenkins, C.D., et al., *A scale for the estimation of sleep problems in clinical research*. Journal of clinical epidemiology, 1988. **41**(4): p. 313-321.
85. Duruöz, M.T., et al., *The Validity and Reliability of Turkish Version of the Jenkins Sleep Evaluation Scale in Rheumatoid Arthritis*. Arch Rheumatol, 2018, **33**(x):i-viii.
86. Beck, A.T., R.A. Steer, and G.K. Brown, *Beck depression inventory-II*. San Antonio, 1996. **78**(2): p. 490-8.
87. Tuđlu, C., et al., *The reliability and validity analysis of the Turkish version of beck depression inventory for primary care*. Turkish Journal of Family Practice, 2007. **9**(3): p. 117-122.

88. Bruce, B. and J.F. Fries, *The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation*. The Journal of rheumatology, 2003. **30**(1): p. 167-178.
89. Küçükdeveci, A.A., et al., *Issues in cross-cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire*. Arthritis Care & Research, 2004. **51**(1): p. 14-19.
90. Taylor, R., *Interpretation of the correlation coefficient: a basic review*. Journal of diagnostic medical sonography, 1990. **6**(1): p. 35-39.
91. Cella, D.F., *Quality of life: concepts and definition*. Journal of pain and symptom management, 1994. **9**(3): p. 186-192.
92. Alonso, J., et al., *Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. Quality of life research, 2004. **13**(2): p. 283-298.
93. Buskila, D., et al., *Quality of life of patients with familial Mediterranean fever*. Clin Exp Rheumatol, 1997. **15**(4): p. 355-60.
94. Keystone, E., et al., *Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy*. Arthritis Care & Research, 2008. **59**(6): p. 785-793.
95. Patrick, D.L. and R.A. Deyo, *Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life*. Medical care, 1989: p. S217-S232.
96. Kucuk, A., et al., *Evaluation of the sleep quality in patients with familial mediterranean fever*. Vol. 31. 2015. 317-321.
97. Giese, A., et al., *Quality of life in adult patients with Familial Mediterranean fever living in Germany or Turkey compared to healthy subjects: a study evaluating the effect of disease severity and country of residence*. Rheumatology international, 2013. **33**(7): p. 1713-1719.
98. Cone, J.D., *Psychometric considerations: Concepts, contents, and methods*. 1998.
99. Tjihuis, G.J., et al., *The validity of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(10): p. 1112-9.
100. Tunca, M., *Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya'da ve Türkiye'de Ailevi Akdeniz Ateşi*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(8): p. 4-8.
101. Terwee, C.B., et al., *Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires*. Journal of clinical epidemiology, 2007. **60**(1): p. 34-42.

102. Branco, J.C., et al., *Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey*. RMD Open, 2016. **2**(1): p. e000166.
103. Duruoz, M.T., et al., *Fatigue in familial Mediterranean fever and its relations with other clinical parameters*. Rheumatol Int, 2017.
104. Wolfe, F. and K. Michaud, *Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(10): p. 1471-9.





EK-2

### Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçütü (FMF-YK)

**Sadece** Ailesel Akdeniz ateşinin (AAA), size olan etkilerini düşünerek, başka etkileri dışlayarak aşağıdaki aktiviteleri **istediğiniz düzeyde** yapabiliyor musunuz? Sizin için uygun olan seçeneği işaretleyiniz.

	Tamamen yapıyorum 0	Çoğunlukla yapıyorum 1	Orta düzeyde yapıyorum 2	Çok az yapıyorum 3	Hiç yapmıyorum 4
1- Gece yeterli saat uyuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Sabah dinlenmiş olarak uyanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Alışveriş poşetlerini taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Uzun süre ayakta sabit durma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Evde kendi sorumluluğunuzda olan işleri yapma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Başladığınız günlük ev işlerinizi vaktinde bitirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Arkadaş toplantılarına gitme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Başkalarının planlarına katılma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Gerektiğinde kısa mesafe koşma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10- Birkaç sokak mesafeyi yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11- Arkadaşları ziyaret etme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12- Sokakta dolaşma, gezintiye çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13- Birkaç kat merdiven inip çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14- Ailenizden gereksiniminiz olan desteği alma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15- Arkadaşlarınızdan gereksiniminiz olan desteği alma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16- Yardım almadan günlük işlerinizi yapma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17- Geleceğe umutla bakma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18- Yerdeki bir şeyi almak için öne eğilme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19- Yüksek bir yerdeki bir şeye uzanma ve alma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20- Yeni şeyler öğrenme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total skor: I_I_I					

