



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

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞLİ HASTALARIN YAŞAM
KALİTESİNİN KISA FORM-36 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIK PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İlker YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2011



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

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞLİ HASTALARIN YAŞAM
KALİTESİNİN KISA FORM-36 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIK PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. İlker YALÇIN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Soner ŞENEL**

**SİVAS
2011**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tez Yazım Kılavuzu" na göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Soner ŞENEL

Üye: Doç. Dr. Hilmi ATASEVEN

Üye: Doç. Dr. Saadettin KILIÇKAP

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU
Tıp Fakültesi Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Soner Şenel 'e, Anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalımız personeline, tezimin tüm istatistik çalışmalarında bana yardım eden Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar hocama, hayatım boyunca destek ve fedakârlıklarını esirgemeyen çocukları olmaktan onur duyduğum annem ve babama, yaşamıma ayrı bir anlam katan, sevgiyi her zaman hak eden, değerli eşim İlknur'a, dünyaya geldiği günden itibaren hayatımıza bambaşka anlamlar katan bu sürecin bitmesini sabırla bekleyen canım oğlum Samet'e teşekkür ederim.

Dr. İlker YALÇIN

ÖZET**AİLESEL AKDENİZ ATEŞLİ HASTALARININ YAŞAM KALİTESİNİN
KISA FORM-36 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ****Dr. İlker Yalçın, İç Hastalıkları A.D. Sivas, 2011**

Çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji bölümünde takip edilen Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastaların yaşam kalitesinin SF-36 ile değerlendirilmesi ve klinikopatolojik parametreleri ile ilişkisine bakılması amaçlandı.

Çalışmaya 100 FMF hastası (ortalama±ss: 31±12 yaş) ve 100 sağlıklı kontrol (ortalama±ss: 29 ±9 yaş) alındı. Hasta ve kontrol grubundaki erkek/ kadın oranları (31/69) aynı idi.

Fiziksel fonksiyon (FF) (p=0.001), fiziksel rol fonksiyonu (FRF) (p=0.001), emosyonel rol fonksiyonu (ERF)(p=0.001), mental sağlık (p=0.001), genel sağlık (p=0.036) skoru FMF hastalarında kontrol grubundan daha düşük idi. FMF hastaları arasında evli hastalarda zindelik puanı bekar hastalarinki ile karşılaştırıldığında daha yüksek idi (p=0.001). Erkek FMF hastalarının, bayan FMF hastalarına göre FF puanı (p=0.008) daha yüksekti. Kolşisine yanıtı tam olanların kısmi ve yanıtız olanlara göre FF puanı (p=0.007), FRF (p=0.001), ERF puanları (p=0.022) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışmada atak sayısı ve hastalık aktivite skoru ile yaşam kalitesi skoru arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. FF, ERF ve FRF skorları ilkokul mezunlarında anlamlı derecede daha düşük idi (sırasıyla p=0,008; p=0,011; p=0,040).

Bizim çalışmamız FMF hastalarında yaşam kalitesi skorunun çok sayıda klinikopatolojik parametrelerden etkilendiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Yaşam Kalitesi, Kısa Form-36

ABSTRACT**ASSESSMENT LIFE QUALITY OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS BY SHORT FORM-36 AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASE PARAMETERS****Dr. İlker Yalçın, Internal Medicine, Sivas, 2011**

In our study, we aimed to evaluate the quality of life by using SF-36 and to examine its relationship with clinicopathological parameters in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF), who are followed in Rheumatology Department of Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital.

The study included 100 FMF patients (mean age±sd: 31±12 years) and 100 healthy control (mean age±sd: 29 ±9 years). Male/female ratio was similar in both groups (31/69).

Physical function (PF), physical role function (PRF), mental health, emotional role function (ERF) and general health scores were significantly lower in FMF patients than control group (p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.036 respectively). Among FMF patients, vitality point of the married patients was higher than that the single (p=0.001). The PF score of male FMF patients was higher than those of female FMF patients, and this difference was statistically significant (p=0.008). PF, PRF and ERF scores of the patients who were complete responders to colchicine were significantly higher in comparison to those in partial or non-responders (p=0.007; p=0.001; p=0.022, respectively). In this study, there were not detected a significant difference between the quality of life scoring and attack number and disease severity scoring. PF, ERF, and PRF scores were significantly lower in patients who were graduated from primary school (p= 0,008; p=0,011; p= 0,040 respectively).

Our study suggested that the quality of life scoring was affected from various clinicopathological parameters in FMF patients.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Quality of Life, Short Form-36

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Tanım	2
2. 2. Tarihçe	2
2. 3. Epidemiyoloji ve Genetik	3
2. 4. Klinik Bulgular	4
2. 4. 1. Karın Ağrısı	4
2. 4. 2. Ateş	5
2. 4. 3. Eklem Bulguları	5
2. 4. 4. Göğüs Ağrısı	6
2. 4. 5. Cilt Bulguları	6
2. 4. 6. Kas Bulguları	6
2. 4. 7. Vaskülit	7
2. 4. 8. Diğer Sistem Tutulumları	7
2. 4. 9. Amiloidoz	8
2. 5. Labaratuar Bulguları	9
2. 6. FMF Hastalık Tanısı	10

2. 7. Hastalık Ağırılık Skorlaması	14
2. 8. Ayırıcı Tanı	15
2. 9. Tedavi	17
3. Yaşam Kalitesi Öiçeği Kısa Form-36	19
4. GEREÇ ve YÖNTEM	21
5. BULGULAR	22
6. TARTIŞMA	31
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
8. KAYNAKLAR	36
9. EKLER	
EK-1 Yaşam kalitesi indeksi (Short Form Healty Survey (SF-36))	
EK-2 FMF takip formu	

SİMGELER ve KISALTMALAR

- CAPS:** Cryoprin bağıntılı periyodik hastalık tablosu
CRP: C-Reaktif Protein
DÖNFF: Dönüştürülmüş fiziksel fonksiyon
DÖNSF: Dönüştürülmüş sosyal fonksiyon
DÖNFRF: Dönüştürülmüş fiziksel fonksiyon
DÖNMS: Dönüştürülmüş mental sağlık
DÖNZİN: Dönüştürülmüş zindelik
DÖNAĞRI: Dönüştürülmüş ağrı
DÖNGS: Dönüştürülmüş genel sağlık
FMF: Familial Mediterranean Fever
HIDS: Hiperimmünglobülinemi D periyodik ateş sendromu
KW: Kruskal-Wallis testi
MEFV: Ailevi Akdeniz ateşi geni
PFAPA: Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit, Adenopati
SAA: Serum amiloid A
SF-36: Short Form Healty Survey
SS: Standart sapma
TNF: Tümör nekrozis faktör
TRAPS: TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom

TABLOLAR

Tablo 2. 6. 1 FMF Tanı Kriterleri	12
Tablo 2. 8. 1 Ailesel Akdeniz Ateşinin Ayırıcı Tanısı	16
Tablo 3. 1 SF-36 Yaşam Kalitesi Puanı Değerlendirme	20
Tablo 5. 1 FMF ve kontrol grup özellikleri	22
Tablo 5. 2 Hasta ve kontrol grubunun SF-36 bileşenlerinin karşılaştırılması	22
Tablo 5. 3 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin medeni durum ile ilişkisi	23
Tablo 5. 4 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	24
Tablo 5. 5 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin kolşisin kullanım durumuna göre karşılaştırılması	25
Tablo 5. 6 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin kolşisine cevap durumuna göre dağılımı	25
Tablo 5. 7 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin puanının gelir düzeyi ilişkisine göre dağılımı	26
Tablo 5. 8 SF-36 bileşenleri puanının FMF atak sayısına göre dağılımı	27
Tablo 5. 9 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin puanının eğitim düzeyine göre dağılımı	27
Tablo 5. 10 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin yaşanılan yere göre dağılımı	28
Tablo 5. 11 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin, hastalık ağırlık skorlamasına göre karşılaştırılması	29
Tablo 5. 12 Yaşam kalitesi bileşenlerinin FMF mutasyon şekline göre dağılımı	30

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi, İngilizce literatürde Familial Mediterranean Fever (FMF) olarak isimlendirilir ve klinik pratikte sıklıkla 'FMF' kısaltması kullanılır. FMF, tekrarlayan ataklarla görülen ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel şeklinde cilt lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak ataklarla seyrederek ve ataklar arasında hastaların hiçbir şikâyeti yoktur. Ataklar, çoğunlukla 1 ila 4 gün arasında sürmektedir. Ataklar arası subklinik inflamasyonun devam ettiği de bilinmektedir. Dolayısıyla atak veya atak arası dönemlerde FMF'li hastaların günlük yaşamları olumsuz etkilenmektedir. Çocuk yaş grubundaki FMF hastalarında yaşam kalitesinin etkilendiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte erişkin grupta oldukça kısıtlıdır.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine başvuran takip ve tedavi altında olan Tel Hashomer tanı kriterlerine veya Livneh kriterlerine göre tanı almış hastalarda yaşam kalitesi ölçeği Kısa Form-36 (SF-36) ile sosyo-demografik, klinik, genotipik ve tedaviye yanıt özellikleri ile karşılaştırılması planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. Tanım

FMF tekrarlayan ataklarla görülen ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel şeklinde cilt lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık tipik olarak ataklarla seyreder ve ataklar arasında hastaların hiçbir şikâyeti yoktur. Ataklar, çoğunlukla 1 ila 4 gün arasında sürmekte olup, atak esnasında lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, artmış fibrinojen ve C reaktif protein gibi akut faz reaktanları belirgindir. Hastalığın nadir görülen formlarında rekürrent orşit ve menenjit bildirilmiştir (1,2). FMF özellikle Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap halkında görülen bir hastalıktır (3). İlk kez 1992 yılında FMF geninin 16. kromozomun kısa kolunda bulunduğu saptanmıştır. Bu gen MEFV (marenostrin) geni olarak bilinir (4). Bu gen 781aminoasit içeren bir proteini kodlar ve bu protein özellikle lökositlerde bulunur. Bu protein ateşle ilişkisinden dolayı pyrin (marenostrin) olarak adlandırılır. Bu proteinin kendisinin veya aktivitesinin eksikliğinde inflamatuvar süreçlerde supresyon veya inhibisyon olmaz. Bu durum da ataklara yol açar (5). MEFV geninde mutasyon sonucunda gelişen pyrin disfonksiyonunun FMF patogenezinde önemli olduğu savunulmaktadır.

2. 2. Tarihçe

Dünya literatürlerinde ilk kez 1908 yılında tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız hastada ‘Unusual Paroksizmal Sendrom’ tanımlamasıyla Janeway ve Mosenthal (6) tarafından bildirilmiştir. Hastalığın ilk ayrıntılı tanımlaması 1945 yılında Siegal (7) tarafından ‘Benign Paroksizmal Peritonit’ adı ile yapılmıştır. 1948 yılında Reiman (8) ‘Peryodik Hastalık’ tanımlamasını kullanmıştır. Heler ve Sohar (9,10) 1958 yılında ilk kez ‘Familial Mediterranean Fever’ (Ailesel Akdeniz Ateşi) tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir. Türkiye’de ise ilk FMF hastası ‘ Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu’ adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı (11) tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır. 1972 yılında kolşisin’in tedavide kullanılmaya başlanması hastaların kaderini değiştiren bir buluş olmuştur. 1972’de Goldfinger (12) tarafından 5 hasta üzerindeki tecrübelerine dayanarak

bildirilmiştir. Aynı yıl Türkiyede de Prof.Dr. Emir Özkan (13) tarafından kolşisinin bu hastalıktaki etkinliği tanımlanmıştır.

2. 3. Epidemiyoloji ve Genetik

FMF, Akdeniz çevresinde yaşayan ırklarda nispeten sık görülmektedir. Museviler, Türkler, Ermeniler ve Araplar yanında giderek artan sıklıkta Akdeniz çevresinde diğer ülkelerden de (Yunanistan, İtalya, İspanya gibi) olgular bildirilmektedir (14, 15). Moleküler tanı olanaklarının artması ile dünyanın her tarafından bildirilen olgular artmaktadır (16, 17). Ülkemizde hastalık görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcı sıklığı 1/5 -1/10 bildirilmiştir (18). Farklı Musevi etnik gruplarında FMF taşıyıcı sıklığında beklenenden daha yüksek oranlar bulunmuştur. Taşıyıcı sıklığı irak kökenli Musevilerde %39, Kuzey Afrika kökenlilerde %22, Aşkenazlarda %21 İran kökenlilerde %6 ortalama ise %22 bulunmuştur (19). Taşıyıcı sıklığının yüksek olması buna karşılık hasta sıklığının düşük olması tanı konmasında eksiklik nedeniyle olabilir. MEFV geni 1997 yılında tanımlanmıştır. Kromozom 16p13.3 deki lokalize ve 14.78 Kb uzunluğunda olan MEFV geni 3.7 kb büyüklüğünde bir mRNA transkripti oluşturmaktadır. Proteini 781 aminoasit büyüklüğündedir (17, 18). MEFV geninde rastlanan mutasyonların büyük bir kısmı nükleotid yer değiştirmesi şeklinde olup genellikle 10. ekzondadır (20–23). 2011 yılı FMF veri tabanında 205 gen değişimi bildirilmiştir. (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php>)

MEFV geninde oluşan mutasyonların büyük çoğunluğu yanlış anlamlı(missense) mutasyon olup, pirin proteininin C-terminal bölgesinde görülmektedir. Ülkemizde en sık görülen mutasyon M694V (%51,4) olup daha sonra M680I (%14.4) ve V726A (%8.6) yer almaktadır. Henoch Schönlein hastalığı ve Behçet Hastalığı gibi vaskülit sendromlarının FMF mutasyonları ile birlikteliği iyi bilinmektedir.

2. 4. Klinik Bulgular

FMF, tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte peritonit, plörezi ve artrit ile karakterizedir (24). Daha seyrek olarak perikardit, orşioepididimit, miyozit ve menenjit gibi ataklar da görülebilir (25). Semptomlar, vakaların yaklaşık %50'sinde hayatın ilk on yılında ortaya çıkmakla birlikte, nadiren 30 yaşından sonra da görülmeye başlayabilir ve genelde vakaların %80-90'ında hastalığın tanısı 20 yaşından önce konulur (13). FMF atakları birden ortaya çıkar, kısa süre devam eder (6–96 saat) ve yavaş yavaş kendiliğinden geçer. Ataklar düzenli periyotlarda olmamakla birlikte her birkaç hafta veya ayda tekrarlayabilir. Ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir. Saatlerden günlere kadar sürebilen atakların başlangıcını, stres ve subklinik infeksiyonlar oluşturabilir. Atakların sıklığı ve şiddeti yaş ile azalır (26).

FMF, klinik olarak 2 fenotipe ayrılır. Fenotip I; kısa peritonit, sinovit, plörezi ve nadiren perikardit ve menenjit epizotları ile ilişkilidir. Bazı hastalarda, tipik FMF atakları olmadan amiloidoz gelişimi gözlenir ki, bunlar da Fenotip II olarak tanımlanır (27, 28).

2. 4. 1. Karın Ağrısı

Hastaların % 90'ında görülür ve % 68'inde tek bulgudur (29). Hasta klinik ve patolojik olarak akut peritonit tablosundadır (30). Aniden yükselen ateşle birlikte karının bir bölgesinden başlayan ağrı hızla bütün batına yayılır. Ağrı lokalize kalarak apandisit ya da kolesistiti taklit edebilir. Muayenede akut batını düşündürecek tarzda distansiyon, rebound, barsak seslerinde azalma saptanır. Nadiren inflamasyona sekonder olan yapışıklıklara bağlı olarak ileus gelişebilir. Belirti ve bulgular 6–12 saat içinde gerilemeye başlar, ateş subfebril seviyeye iner ve genellikle 24–72 saatte atak sonlanır (29). Atak sırasında tablo akut batını düşündürdüğünden, hastaların % 30-40'ı apendektomi veya kolesistektomi operasyonu geçirmektedir (23). Atak sırasında opere edilen hastalarda peritonda hiperemi ve az miktarda polimorf nüveli lökosit zengin eksüda birikimi görülmektedir (29).

2. 4. 2. Ateş

Hastalığın tanısı için majör kriter ve önemli klinik bulgu olup 38–40 dereceye kadar çıkabilir ve 12–96 saat sürebilir. Son derece nadir olmakla birlikte %2 tek bulgu olabilir (16, 17, 31, 32).

2. 4. 3. Eklem Bulguları

Ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü klinik bulgudur. Eroziv değişiklik yapmayan eklem tutulumu ve en sık monoartrit şeklinde olmak üzere %50–75 sıklıkta bildirilmiştir. Eklem bulguları kendiliğinden veya travma sonrası ortaya çıkabileceği gibi egzersiz de artrit tetikleyebilir. Genelde alt ekstremiteler olmak üzere büyük eklemler (dizler, ayak ve ayak bilekleri) tutulur. Eklemler ataklar arasında normaldir. Eklem bulguları bazen tek bulgu olabilir (22, 23, 31, 32). Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklindedir. FMF deki artrit çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, non-eroziv, akut bir monoartrittir. En sık ayak bileği ve dizler etkilenir. Ayak bileğinde oluşan artritlerin %50'sinde, ayak sırtında eritem gözlenir. FMF in ilginç eklem tutulumlarından birisi de HLA B27 negatif sakroiliitle süren, seronegatif spondiloartropati tablosudur (33).

Bazı olgularda eklem bulguları hastalığın tek bulgusu olarak yıllarca devam edebilir ve diğer bulgular daha sonra eklenir. Çocuklarda FMF artrit, juvenil kronik artritten sonra ikinci sıklıktadır (34). FMF'de eklem tutuluşu; akut veya subakut gidişli olmak üzere iki farklı şekilde kendini gösterir. Daha sık görülen ve FMF için tipik olan eklem tutuluşunda; ateşi izleyerek genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerden birinde akut olarak, şiddetli ağrı ve effüzyon başlar (akut artrit). Genellikle monoartrit söz konusudur. Ataklar bazen uzun yürüyüş ve travma gibi bir olay sonrasında başlar. Diz, ayak bileği ve daha az sıklıkla omuz, dirsek ve el bileği tutulur. Tutulan eklem oldukça ağrılı ve kısıtlıdır. Ancak kızarıklık ve ısı artışı beklenenden daha azdır. Sinovyal sıvı steril olmakla birlikte yüksek sayıda nötrofil içerip pürülan görünümde olabilir (29,34). Artritli olguların % 6-10'unda ise, aylarca sürebilen uzamış artrit tablosu vardır. Genellikle tutulan eklemlerde tam iyileşme olur; ancak kalça eklemleri bu kuralın dışındadır ve kalçada tam ankiloza giden bir kronik artrit gelişebilir.

2. 4. 4. Göğüs Ağrısı

FMF deki göğüs ağrısı oluşan plörite ve perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Oluşan ağrı çoğunlukla tek taraflı olup göğüs alt yarısına ve dış yana yerleşir. Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir. Alınan plevral sıvı transüda karakterindedir. Bu sıvı atak geçtikten sonra kaybolur, bu da tanıyı destekleyici bir bulgudur. Göğüs ağrısı ateşle birlikte gözlenir. Perikard tutulumu daha çok akut perikardiyal tamponat şeklinde olur ve çok nadirdir (33). Plevranın inflamasyonuna bağlı göğüs atakları hastaların %30'unda bildirilmiştir. Bu ataklar genelde tek taraflıdır ve abdominal ve eklem ataklarıyla benzer şekilde saatler veya günler sürebilir (35). Hastaların %5'inde FMF'in ilk semptomudur. Normal karın ağrısı ataklarından farklı olarak plörit atakları 7 güne kadar uzayabilir (23). Plöretik ağrı nedeniyle nefes almakta zorlanan hastalarda senkop atakları gözlenebilir. Bazı çalışmalar plöritin daha ağır seyirli hastalıkla ilişkili olduğu ve amiloidoz gelişimi için risk oluşturabileceği gösterilmiştir (36). FMF hastalarının %2,4 ünde perikardit gelişebilir. Çok seyrek olan vaka bildirimlerinde tekrarlayan perikardit atakları FMF'in tek semptomu olabilir. Sık olmamak üzere bazen uzamış perikardit atakları perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gelişimine neden olabilir (23).

2. 4. 5. Cilt Bulguları

Tunca M ve ark. (15) tarafından tüm FMF olgularının %20,9'unda bulunduğu bildirilmiştir. Genellikle 2–3 gün içinde kendiliğinden geriler (22,23,37). En tipik cilt bulgusu “erizipel-like eritem”dir. Genellikle diz ile ayak bileği arasında, ayak sırtında keskin kenarlı, sıcak, hassas, şiş, kırmızı plaklar ile kendini gösterir. Tek veya iki taraflı olabilir. Hastalarda ayrıca; livedo retikularis, eritema nodosum ve diğer vaskülitik döküntüler görülebilir (38). Cilt bulgularına genellikle ateş bazen de artrit eşlik edebilir. Erizipel benzeri döküntü hastaların %7–40 oranında bildirilmiştir (23).

2. 4. 6. Kas Bulguları

Vakaların %30-40'ında kas tutulumuna ait bulgular ortaya çıkabilir (39). Genellikle alt ekstremitede akşamları yorgunlukla ortaya çıkan maksimum iki günde istirahat veya non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile düzelen kas ağrıları

şeklinde görülür. Ateş ve objektif bir bulgu yoktur. Uzamış febril myalji; şiddetli, paralize edici kas ağrısı, ateş, abdominal ağrı, diare ve purpura ile karakterize olup 6 hafta kadar sürebilir. Kas enzimlerinde, Elektromiyografi’de ve kas biopsisinde anormal bir bulgu saptanmaz. Hastaların genellikle atak geçirmediği dönemde özellikle baldır kaslarında belirgin ağrı ile ortaya çıkar. Kolşisin ve NSAİİ ‘a cevapsızdır. Prednizolon tedavisine hızlı yanıt verir (40). Beraberinde hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit olması ve prednisolona cevap vermesi nedeniyle patogeneizde otoimmüite suçlanmaktadır.

2. 4. 7. Vaskülit

FMF vakalarında; Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) en sık görülen vaskülit olup % 5–7 oranında, Poliarteritis nodoza (PAN) %1 oranında olup, normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır (41). Ayrıca Sistemik lupus eritematozus ve Behçet hastalığı gibi diğer vaskülitler ile bazı glomerulonefritlerle de birlikte olabilir (41,42). Buradaki ilginç olan noktalardan birisi, hastaların birçoğuna önce HSP daha sonra FMF tanısını konulmasıdır. PAN çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır ve FMF’ e özgü olan bulgusu, perirenal hematomdur. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN’ da FMF mutlaka sorgulanmalıdır (33).

2. 4. 8. Diğer Sistem Tutulumları

Splenomegali hastaların yaklaşık %30’ unda bildirilmiştir. Amiloidoz splenomegaliye yol açabilse de bu durum genellikle amiloidoz ile ilişkili bulunmamıştır (23). Ataklar halinde olabilen tek taraflı skrotal ağrı, şişlik görülebilir, genellikle kendini 24 saat içerisinde sınırlar (43). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha siktir (%5’ten daha az). FMF’de ateş ve ağrının dereceli (≥ 12 saat) gelişmesi ve sintigrafide hiperperfüzyon saptanması ile testis torsiyonundan ayrılabilir. Ancak rekürren akut skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strangülasyon ile nekroz gelişip orşiektomiye giden vakalar bildirilmiştir. Tekrarlayan, sekel bırakmayan menenjit ataklarının FMF’de görülebileceği bilinmektedir (2). Nörolojik tutulumda en sık görülen bulgu, baş ağrısıdır. Peritoneal sıvı miktarında belirgin artış olarak ortaya çıkan asit FMF’in çok nadir bir bulgusudur. Karın içerisinde küçük

miktarda asit FMF hastalarının laparoskopisinde sıklıkla görülür. FMF' li hastalarda ayrıca IgM nefropatisi, IgA nefropatisi, fokal ve difüz glomerulonefrit, mezengiokapiller glomerulonefrit de bildirilmiştir. Ancak bu hastalıkların birliktemi görüldüğü, yoksa hastalığın bir sonucu olarak mı ortaya çıktıkları henüz netlik kazanmamıştır (44). Tiroid tutulumu nadiren görülebilir, bazı hastalarda hipertiroidi bazılarında hipotiroidi gelişebilir.

2. 4. 9. Amiloidoz

Amiloidoz FMF'in en önemli ve prognozu en çok etkileyen komplikasyonudur. FMF de oluşan sekonder amiloidoz AA tipindedir. AA tipinde amiloidoza yol açan ise, aktif dönemde serum içinde uzun süreli yüksek olarak kalan akut faz reaktanlarından serum amiloid A dır. FMF' de oluşan amiloidozun nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Farklı etnik gruplar arasında amiloidoz insidansı değişkendir. Türkiye den bildiren bir çalışmada amiloidoz oranı %12,9 gibi yüksek bir oranda rapor edilmiştir (15). Kolşisin kullanımını öncesi %60 olan amiloidoz insidansı kolşisin sonrası dönemde %2'ye düşmüştür (45). Amiloidoz hastaların %90'ında 40 yaş altında gelişmektedir. FMF'de amiloidoz gelişiminde böbrekler en sık etkilenen organlardır (23). Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun sırasıyla gelişen klinik bulgularıdır (45, 46). FMF'de böbrekler en sık etkilenen organ olsa da kalp, gastrointestinal sistem, akciğer karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler gibi farklı birçok organda amiloid birikimi saptanmıştır (47). Hastalığın ileri döneminde kardiak amiloidoz aritmi ve kalp yetmezliğine, gastrointestinal tutulum malabsorbsiyon tablosu gelişimine neden olabilir (47, 48). Renal amiloidoz olmaksızın gastrointestinal tutulum olabileceği bildirilmiştir. Rutin olarak tüm FMF hastalarına amiloidoz açısından biyopsi yapılmaz. Özellikle 24 saatlik idrarda belirgin proteinürisi olan hastalar biyopsi için seçilmektedir. Amiloidoz varlığını saptamak için genellikle renal, cilt altı yağ dokusu, gingival ve rektal biyopsiler yapılmaktadır. Tanı, böbrek ve karaciğer biyopsisi ile %80–100, submukozayı içeren rektal biyopsi ile %70–80, kemik iliği biyopsisi ile %60, abdominal yağ biyopsisi ile %40, gingiva biyopsisi ile %19 oranında koyulabilir.

FMF’de amiloidoz iki farklı klinik tablo şeklinde ortaya çıkar: Fenotip I ve Fenotip II. Fenotip I’ de amiloidoz ilkin FMF belirtilerini takiben ortaya çıkar. Fenotip II ise FMF belirtilerinden önce başlayan sıra dışı bir amiloidozdur. Fenotip II amiloidozlu hastalar ve birinci derece akrabalarının, FMF mutasyonları açısından taranmaları önerilmektedir (49).FMF amiloidozunda böbrek dışında adrenal (adrenal yetmezlik), mide-barsak (emilim bozukluğu, ishal), dalak (splenomegali), karaciğer (hepatomegali, KCFT’de bozulma), tiroit (guatr, hipotiroidi) , nadiren kalp (restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği), akciğer ve testislerde amiloid birikimi meydana gelebilmektedir.

2. 5. Labaratuar Bulguları

Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ve akut faz yanıtındaki artıştır. (CRP, Serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda SAA subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (25,50). Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir. IL1, IL6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL-6’nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (51). Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinde azalma saptanmıştır (52). FMF’e bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı oldukça bulanık olup inflamatuvar sıvı özelliğindedir ve sterildir. İdrarda proteinüri gözlenmesi amiloidoz geliştiğini gösterir. FMF’li hastaların %5’inde hematüri meydana geldiği bildirilmiştir. Ayrıca, atak sonrası dönemlerde gaitada gizli kan görülebilir.

2. 6. FMF Hastalık Tanısı

Hastalığın tanısında klinik bulgular, aile hikâyesi ve moleküler tarama birlikte kullanılır. Klinik bulgular ortaya çıktığında (atakta) ateş ölçümü ve laboratuvar tetkikleri değerlidir. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup en sık Tell-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır.

TELL-HASHOMER KRİTERLERİ

Major Kriterler:

- 1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
- 2.Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması,
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör Kriterler:

- 1.Tekrarlayan ateşli ataklar
- 2.Erizipel benzeri eritem
- 3.Birinci derece akrabalarda FMF varlığı

Kesin tanı: 2 major veya 1 major 2 minör kriter

Muhtemel tanı: 1 major ve 1 minör kriter

MEFV geninin klonlanması ve yeni mutasyonların tanımlanmasına rağmen FMF tanısının konulması, başta klinik olarak FMF olduğu kanıtlanmış hastaların %20'sinde MEFV mutasyonunun tanımlanamamış olması üzere birçok nedenden dolayı zordur. Tanımlanmış bir mutasyonu olmayan hastalarda FMF tanısının konulması, daha ağır bir klinik göstermeye eğilimli olan homozigot M694V mutasyonlu olan hastalar hariç tutulduğunda; mutasyon tespit edilemeyen hastaların da mutasyonu olan hastalarla benzer bir klinik izlemesi açısından önemlidir. Türklerde en sık FMF hastalık mutant geninin M694V mutasyonunun olduğu gösterilmiştir. Akar ve ark. (53) FMF tanısı ile izledikleri 230 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, mutasyonların sıklık sırasına göre M694V (%44), M680I (%12), V726A (%11), M694I (%3) olduğunu belirtmişlerdir. Bakkaloğlu'nun (25) yaptığı bir çalışmada ise M694V %51, M680I %14, V726A %9 oranında saptanmıştır. Yeşilada ve ark. (54)yaptığı bir çalışmada P369S %2,69, F479L %0,54,

M694I %1,08 ve K695R %1,08 olarak rapor edilmiştir. Türk FMF Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan bir çalışmada 1090 hasta allel frekansları açısından değerlendirilmiş ve M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunmuştur (15). E148Q mutasyonunun ülkemiz için sıklığı %13 olarak rapor edilmektedir (54). Sıklıkla Arap popülasyonlarında rastlanıldığı belirtilen A744S mutasyonu (55), Türk popülasyonunda %4,84 olarak rapor edilmiştir(54). V726A mutasyonuna Türk FMF hastalarında %8,6 sıklıkla rastlanıldığı belirtilmektedir (15). Yeşilada ve ark. (54) çalışmalarında P369S %2,69, F479L %0,54, M694I %1,08 ve K695R %1,08 olarak rapor edilmiştir. Avusturyalı 199 FMF hastalarında yapılan bir çalışmada 9 hastada %4.22 R761H mutasyonu saptanmıştır (56). Yapılan başka bir çalışmada hastaların %7.5'inin Türk olduğu çalışma grubunda alellerin %2.2'sinde R761H mutasyonu rapor edilmiştir (57). FMF şüpheli hastalarda genellikle MEFV mutasyon analizi ile kombine edilmiş klinik kriterler ve deneysel tedavi (3) bu esnada klinik yanıtın ve SAA seviyelerinin izlenmesi (58) algoritması kullanılmaktadır.

Tablo 2. 6. 1 FMF Tanı Kriterleri

<p>Majör Kriterler</p> <p>Tipik Ataklar</p> <p>1.Peritonit</p> <p>2.Plörit</p> <p>3.Monoartrit</p> <p>4.Ateş</p> <p>Minör Kriterler</p> <p>1–3 Aşağıdaki bölgelerden 1 veya daha fazlasını tutan inkomplet ataklar</p> <p>1.Abdomen</p> <p>2.Göğüs</p> <p>3.Eklem</p> <p>4. Eforla gelen bacak ağrısı</p> <p>5. Kolşisine uygun yanıt</p> <p>Destekleyici Kriterler</p> <p>1. FMF için aile öyküsü</p> <p>2. Etnik yatkınlık</p> <p>3. Hastalık başlangıcında <20 yaş</p> <p>4–7 Atakların Özellikleri</p> <p>4.Ciddi, istirahat gerektiren</p> <p>5. Spontan remisyon</p> <p>6. Semptomsuz ara dönem</p> <p>7. İnflamatuvar Yanıtla birlikte aşağıdakilerden birinin anormal test sonuçlarının olması: WBC, Sedim, SAA ve/veya fibrinojen</p> <p>8.Epizodik proteinüri/hematüri</p> <p>9.Laparotominin temiz çıkması veya apendektomi sonrası normal appendix dokusu gelmesi</p> <p>10. Ebeveynler arası akraba evliliği</p>
--

FMF tanısının koyulabilmesi için ≥ 1 majör kriter veya ≥ 2 minör kriter, ya da 1 minöre ek olarak ≥ 5 destekleyici kriter veya 1 minör kritere ek olarak ilk 5 destekleyici kriterden ≥ 4 'ü gereklidir.

Tipik ataklar rekürren (aynı ataktan ≥ 3), febril ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektal ateş), ve kısadır (12 saat-3gün arası).

İnkomplet ataklar ise ağırlı ve rekürren, ancak tipik ataklardan 1 ya da 2 özellik bakımından farklılık gösteren ataklardır:

- 1-Ateş normal veya $38,2^{\circ}\text{C}$ 'den düşüktür.
- 2-Ataklar belirtilen süreden uzun veya kısadır.
- 3-Atak esnasında peritonit tablosu görülmez.
- 4-Abdominal ağrı lokalizedir.
- 5-Artrit belirtilen eklemlerin haricinde tutulum yapar.

Tipik veya inkomplet atak tanımına uymayan ataklar FMF atağı olarak kabul edilmez.

2. 7. Hastalık Ağırlık Skorlaması

Hangi hastada hastalığın nasıl seyrettiğini belirleyebilmek için aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir (59).

I)Başlangıç Yaşı:

5 yaş altı: 3 puan

5–10 yaş arası: 2puan

10–20 yaş arası:1 puan

20 yaş üstü: 0 puan

II)Atak Sıklığı:

Ayda ikiden fazla:3 puan

Ayda 1–2 atak: 2 puan

Ayda bir ataktan az: 1 puan

III)Atakları kontrol altına alan kolşisin dozu:

Yanıtsız: 4 puan

2mg/gün: 3 puan

1.5mg/gün: 2 puan

1mg/gün: 1 puan

IV)Eklem Tutulumu:

Uzamış artrit: 3 puan

Akut eklem tutulumu: 2 puan

V)Erizipel benzeri eritem:

Varsa: 2 puan

VI) Amiloidoz:

Varsa: 3 puan

Fenotip II şeklinde ortaya çıkarsa: 4 puan

Skorlama

Hafif hastalık: 2–5 puan

Orta Hastalık: 6–10 puan

Ağır hastalık: 10 puan

2. 8. Ayırıcı Tanı

Tecrübeli klinisyenler için FMF tanısı koymak, tipik bölgeleri tutan rekürren ataklar fark edildiğinde zor değildir. Ancak hastalığın epizodik seyrinin ve klinik özelliklerinin diğer birçok hastalığa benzemesi yüzünden FMF tanısı bazen zor konulabilmekte, hatta bu süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir (60). Tablo 2’de verilen lokal ve sistemik hastalıklardan ayrı olarak hiperimmünglobülinemi D, periyodik ateş sendromu (HIDS) ve TNF ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalıklar; FMF ve nadir görülen cryoprin bağıntılı periyodik sendromla (CAPS) birlikte hereditör periyodik ateşleri oluşturmaktadır. TRAPS, TNF reseptöründeki mutasyonlardan kaynaklanan ve miyalji, eritematöz gezici rash, konjonktivit ve periorbital ödemle birlikte rekürren abdominal ağrı ataklarıyla karakterize dominant kalıtılan bir hastalıktır (61,62). Hastalık ilk olarak İrlandalılar ve İskoçlarda tanımlanmış olmasına rağmen daha sonra diğer ırklarda da varlığı gösterilmiştir. Hastalık, başlangıç yaşı, abdominal tutulumu, raş miyalji ve amiloidoz açısından FMF’e benzemektedir. Ancak TRAPS atakları FMF ataklarına göre daha uzun sürmektedir (FMF’te ortalama 3 gün süren ataklar TRAPS’te haftalar sürebilir). TRAPS’te hep görülen miyalji ve lokalize ağrılı eritem FMF’te daha nadir görülmektedir ve TRAPS’in aksine gezici değildir ve göz tutulumu olmaz. HIDS ise mevalonat kinaz enzim sentezindeki mutasyona bağlı bir otozomal resesif hastalıktır (63). Daha çok Hollandalı ve Batı Avrupalılarda görülen bu hastalığın özellikle bu etnik gruplarda FMF’ten ayırt edilmesi gerekmektedir. HIDS genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkmaktadır ve abdominal ağrıya eşlik eden servikal lenfadenopati, hepatosplenomegali, artralji, rash ve ateşli ataklarla karakterizedir. Ataklar genellikle 4 ila 6 hafta arasında kendini sınırlama eğilimlidir ve ataklar arası süre haftalarca uzun sürebilir (64). FMF’te hepatosplenomegali beklenebilirken; periferik lenfadenopati, diffüz raş ve oligo-poliartrit FMF’in özelliklerinden değildir. Dahası, HIDS’te serum IgD’inde bir artış vardır ve amiloidoz gelişimi %1’den daha azdır; bu yönleriyle FMF’ten ayrılmaktadır.

Tablo 2. 8. 1 Ailesel Akdeniz Ateşinin Ayırıcı Tanısı

Abdominal Ataklar (Rekürren Peritonit)
Apandisit
Divertikülit
Kolesistit
Pyelonefrit
Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PID)
Pankreatit
Rekürren Abdominal Atak
Peptik Hastalık
Renal Kolik
Endometriozis
Menstruasyon Ağrısı
İrritable Barsak Sendromu
Göğüs Atakları (Rekürren Plöritik Göğüs Ağrısı)
Pulmoner Emboli
Plörit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün)
Perikardit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün)
Eklem Atakları (Rekürren Sinovit)
Gut
Psödogut
Spondiloartropati
Juvenil İdiopatik Artrit
Febril Ataklar (Rekürren)
Lenfoma
Enfeksiyonlar (sıtma)
PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati)
Sistemik Durumlar (2 Sistemden Fazlasını Etkileyen Rekürren Febril Ataklar)
İnflamatuvar Barsak Sendromu
HiperIgD Sendromu
TNF reseptör bağımlı periyodik sendrom
Akut intermittan porfiri
Behçet Hastalığı
SLE
Erişkin Still Hastalığı

2. 9. Tedavi

Kolşisinin FMF ataklarını engellemedeki etkisi ilk olarak 1972'de Goldfinger tarafından 5 hasta üzerindeki tecrübelerine dayanarak bildirilmiştir (12). FMF hastalığında kolşisin kullanımı son 30 yılda hastalığın seyrini iki yönden değiştirmiştir. Bunlardan birincisi, günlük 1 ila 2 mg doz kullanımı hastaların çoğunda semptomları gidermekte, diğer hastalarda da atak sıklığını ve süresini azaltmaktadır. İkinci olarak da, FMF'in en korkulan komplikasyonu olan sekonder amiloidoz gelişimi, önlenmiştir. Normal renal fonksiyonları olan ve proteinürisi olmayan hastalarda kolşisin için başlangıç dozu günlük 1mg'dır. Eğer hasta sık sık atak geçirmeye devam ederse doz günlük 0,5 mg artırılarak 2 mg/gün'e çıkarılır. Ancak hastanın uyumu düşünülerek bir defada alınacak dozun 1,5 mg ile sınırlandırılması önerilmektedir. Kolşisinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir: kramp, abdominal ağrı ve ishal. Bu yan etkiler tedaviye 0,5 mg/günlük subterapötik dozla başlamayla ve her gün 0,5 mg artırımla engellenebilir. Daha zor vakalarda, alerjik reaksiyonlarda yapıldığı gibi oral desensitizasyon uygulanabilir. Optimal bir desensitizasyon şu şekildedir: başlangıç olarak 1mg kolşisin ampulünden 1ml %5 dextroz içine katılarak verilir, doz günlük iki katına çıkarılarak hasta 0.25mg'ı tolere etmeye başladığında oral tabletlere geçilir (65). Ancak çoğu hasta günlük 1mg dozu başlangıçta bile rahatlıkla tolere edebilmektedir. FMF hastalarının %10'u kolşisin tedavisine rağmen sık ataklar geçirmekte ve dolayısıyla tedaviye yanıtız olarak değerlendirilmektedir. Tedaviye yanıtızlığın sebepleri ise tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu hastalarda kolşisinin mononükleer hücreler tarafından tüketimi ek bir genetik defektin olduğunu düşündürmektedir (66). Bu grup için terapötik seçenekler, önerilen ilaçların sadece tek hasta üzerinde veya küçük, non-randomize gruplarda çalışılmış olması nedeniyle tatmin edici değildir. Fakat sık ve ağır ataklar geçiren ve maksimum tolere edilen dozda oral kolşisin alan hastalar, rutin tedaviye ek olarak deneme amaçlı haftalık 1mg iv kolşisin tedavisi alabilirler (67). Alternatif olarak birçok vakada Tümör nekroz faktör inhibitörlerinin etkin olduğu da (etanercept ve infliximab) bildirilmiştir (68,70). Anti-Tümör nekroz faktör özellikleri de olan bir anti-inflamatuar ilaç olan thalidomid de küçük bir grup üzerinde etkin gösterilmiştir, fakat teratojenite ve nöropati gibi yan etkileri nedeniyle risk oluşturmaktadır (71). Dördüncü bir seçenek

de bir deneyde 21 FMF atağının 18'ini durduran Interferon- α olabilir (72). Ancak daha geniş bir plasebo kontrollü grupta plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (73). Kolşisin tedavisi kullanılmaya başlamadan önce 40 yaş üzeri FMF hastalarının %70'inde amiloidozis geliştiği bildirilmiştir (35). Etnik köken de amiloidoz gelişiminde etkilidir; tedavi edilmeyen Kuzey Afrikalı Yahudilerde, Ermenilerde ve Türklerde prevalansı yüksektir. Bu durum, bu etnik gruplarda, Türkler haricindeki etnik kökenlerde amiloidoz gelişimi için yüksek risk faktörü olarak kabul edilen M694V mutasyonunun sık görülmesiyle açıklanabilir (74,75). Amiloidoz gelişimi için diğer risk faktörleri arasında SAA1 α/α genotipi, erkek cinsiyet, amiloidoz için aile öyküsü ve eklemleri tutan ataklar bulunmaktadır (76,77). Kalıcı proteinüri saptanması durumunda kolşisin dozu günlük 2 mg'a çıkarılmalıdır. Kolşisin dozunun artırılmasına rağmen proteinürinin ilerlediği durumlarda eprosidat (78) veya bir anti-Tümör nekroz faktör preparatı düşünülmelidir. FMF amiloidozunda Tümör nekroz faktör antagonistlerinin kullanımı, vaka raporlarına ve FMF'le bağlantılı olmayan reaktif amiloidoz vakalarında proteinüriyi azalttığını bildiren çalışmalara dayanmaktadır (79). Ayrıca bu hasta popülasyonundaki kazançları tam olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve statinler de rutin olarak tedavi rejimine eklenmektedir. End-Stage böbrek hastalığı olan ve renal transplantasyon gereken hastalar da atakların ve sekonder amiloidozun engellenmesi açısından 2 mg/gün dozunda kolşisin tedavisine devam etmelidir (80). FMF hastalarının %5–10 kadarında 2 mg/gün düzenli kolşisin kullanımına rağmen ataklar kontrol altına alınamaz. Üç ayda ikiden fazla atak olması genel olarak kolşisine direncin bir göstergesidir (66). Kolşisine dirençli hastaların tedavisinde talidomid kullanımının etkili olabileceği bildirilmiştir (67). Talidomid ve etanercept ile yapılan bir çalışmada kolşisine ilave olarak kullanılan bu iki ilacın atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (81). İnfliximab ve metotrexat kombinasyonu verilen bir vakada atakların belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (82). İnfliximab ile bildirilen bir vakada kolşisine dirençli FMF hastasının infliximab sonrası ataklarında belirgin düzelme gösterdiği bildirilmiştir (69). IL_1 Beta blokeri Anakinra özellikle kolşisine dirençli vakalarda yanıt alınmaktadır (83-85). Anakinra her gün kullanıldığında FMF ataklarının hem ciddiyetini, hem de sıklığını etkilemede başarılı olduğu belirtilmiştir. FMF hastalığında, kolşisine yanıt vermeyen FMF

atakları için, tedaviye anakinra eklemek potansiyel faydalı alternatif tedavi yaklaşımıdır. Anakinra kullanımı atakta ilk semptom ortaya çıktığında ve gerekliyse 24 saat sonra ikinci bir doz tekrarı şeklinde önerilir.

3. Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form-36

Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. SF-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve ark. (86) tarafından yapılmıştır. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. En belirgin üstünlüğü fiziksel fonksiyon ve bununla ilgili yetileri ölçmesi iken, sınırlılığı ise cinsel işlevleri değerlendirmemesidir. Hastalara önceki 4 hafta boyunca sağlıklarının yaşamlarına olan etkileri sorulur. Skorlar her bir skala için ayrı toplanır. SF-36'nın sağlıklı toplum ve hasta toplumlarında güvenilir ve geçerli olduğu kanıtlanmıştır. Soruları kısadır, uygulaması kolaydır ve yüksek hasta kabullenmesine sahiptir (87). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi ölçeğin avantajları arasında sayılmaktadır (88). Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır.

- 1-Fiziksel fonksiyon (10 madde),
- 2-Sosyal fonksiyon (2 madde)
- 3-Fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde)
- 4-Emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde)
- 5-Mental sağlık (5madde)
- 6-Enerji/vitalite (4 madde)
- 7-Ağrı (2 madde)
- 8- Sağlığın genel algılanması (5 madde)

Değerlendirme 3. ve 4.maddeler dışında (üçlü- altılı) yapılmaktadır; 3.ve 4. maddeler evet/hayır biçiminde yanıtlanmaktadır. Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir (88). Alt ölçekler sağlığı 0 ila 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir. Tablo3.1'de yaşam kalitesi

puanları detaylı gösterilmiştir. Ham skala skoru dönüştürülürken aşağıdaki formül kullanılır.

$$\text{Dönüştürülmüş puan} = (\text{ham skala puanı} - \text{en düşük olası puan} / \text{olası puan}) \times 100$$

Örneğin; fiziksel fonksiyon puanı 24 ise $[(24-10) / 20] \times 100 = \%70$

Tablo 3. 1 SF-36 Yaşam Kalitesi Puanı Değerlendirme

Skala adı	Anket soru başlıkları	Olası en düşük puan	Olası en yüksek puan	Olası puan
Fiziksel Fonksiyon	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g +3h+3i+3j	10	30	20
Sosyal Fonksiyon	6+10	2	11	9
Fiziksel Rol fonksiyonu	4a+4b+4c+4d	4	8	4
Emosyonel Rol fonksiyonu	5a+5b+5c	3	6	3
Mental Sağlık	9b+9c+9d+9f+9h	5	30	25
Zindelik	9a+9e+9g+9i	4	24	20
Ağrı	7+8	2	11	9
Genel Sağlık	1+11a+11b+11c+11d	5	25	20

4.GEREC ve YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma etik kurul onayı (29.09.2009 tarih 2010- 06/44 protokolü) alındı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine başvuran takip ve tedavi altında olan Tel Hashomer tanı kriterlerine veya Livnech kriterlerine göre tanı almış gönüllü oluru veren 69 ‘u bayan olmak üzere toplam 100 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalara FMF başlama yaşı, tanı yaşı, kolşisin başlama yaşı, tanıdan itibaren aylık atak sayısı, eğitim durumu, gelir düzeyi, ailede FMF ve diyaliz öyküsü soruldu. Hastaların günlük en az 2 tane kolşisin kullanımına göre (düzenli-düzensiz) olarak değerlendirildi. Hastaların kolşisine yanıtı ataklarının gelme sürelerinin uzamasına göre (tam-kısmi-yanıtsız) olarak değerlendirildi. kolşisin yan etkileri, apendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü, tekrarlayan ateş öyküsü, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, MEFV mutasyonu (retrospektif verileri) ve amiloidoz öyküsü bakımından değerlendirildi. Hastaların cinsiyetine göre medeni durumuna göre, ailede FMF ve diyaliz öyküsüne göre, kolşisin kullanımı ve kolşisine cevap durumuna göre, gelir düzeyine göre yaşam kalitesi bileşenlerinin ilişkisine bakıldı.

Hastalara SF-36 anketi (EK-1), kendileri tarafından doldurulmak üzere verildi ve anket doldurulduktan sonra geri alındı. Hastaların FMF ağırlık skorlaması hesaplandı. Elde edilen bilgiler FMF takip formuna kaydedildi (EK-2). Kontrol grubu olarak 100 sağlıklı kişi (hastane çalışanları, doktorlar ve stajyer öğrenciler) dâhil edildi.

SF-36 skorlaması ile her bir alt ölçeğe ait belirlenmiş soruların puanları hesaplandı. Ham skala puanı hesaplaması yapıldı. Elde edilmiş ham skala puanları dönüştürülmüş puanlara çevrilerek (genel bilgilerde anlatıldığı gibi) 0-100 arasında bir değer elde edildi ve SF-36 ölçeğinin standart değerlendirilmesi yapıldı

İstatiksel metod; Çalışmamızın verileri SPSS (ver:14,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Kruskal-Wallis testi, Manwhitney U testi ve Khi-kare testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolardan aritmetik ortalama \pm standart sapma birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

5.BULGULAR

Hasta gruptaki 100 bireyin yaşları 31 ± 12 kontrol grubundaki 100 bireyin yaşları 29 ± 9 olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($t=1.09$; $p=0.274$; $p>0.05$). Her iki gruptaki bireylerin 69'u (%69) kadın 31'i (%31) erkektir. Hasta gruptaki bireylerin minimum hastalık tanı yaşı 3, maksimum hastalık tanı yaşı 59 olup hastalık tanı yaş ortalama 26 ± 13 idi. Hasta gruptaki bireylerin kolşisin başlama yaşları minimum 3, maksimum 59 idi. Kolşisin başlama yaşı 27 ± 13 olarak bulundu. Hasta gruptaki bireylerin %61'i evli, %39'u bekârdı. Kontrol grubundaki bireylerin %54'ü evli olup %46'sı bekârdı.

Tablo 5. 1 FMF ve kontrol grup özellikleri

		FMF (n=100)	Kontrol (n=100)	P
Yaş (Ort±ss)		31±12	29±9	0.274
Cinsiyet (%)	Kadın	69	69	>0.05
	Erkek	31	31	
Medeni Durum (%)	Evli	61	54	0,317
	Bekar	39	46	

Tablo 5. 2 Hasta ve kontrol grubunun SF-36 bileşenlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=100)	Kontrol (n=100)	p	t
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
DÖNFF	76.6 ± 14.3	85.5 ± 16.6	0.001*	4.04
DÖNSF	38.7 ± 9.7	36.8 ± 9.6	0.001	1.36
DÖNFRF	43.4 ± 47.5	73.5 ± 39.3	0.001*	4.87
DÖNERF	45.6 ± 46.1	71.6 ± 40.3	0.001*	4.24
DÖNMS	58.6 ± 11.1	61.48 ± 9.6	0.001*	3.87
DÖNZİN	55.2 ± 1.9	54.10 ± 9.3	0.437	0.78
DÖNAĞRI	43.7 ± 25.8	26.40 ± 20.7	0.001*	5.23
DÖNGS	47.65±8.60	50.11±7.90	0.036*	2.10

* $p<0.05$ önemli

Her iki gruptaki bireylerin SF-36 yaşam kalitesi ölçüm değerleri puanları karşılaştırıldığında; Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Fonksiyonu, Emosyonel Rol Fonksiyonu, Mental Sağlık, Genel sağlık parametleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$) bu fonksiyonlar yönünden kontrol grubundaki bireylerin değerleri daha yüksek olup yaşam kaliteleri daha yüksek bulunmuştur. Sosyal Fonksiyon ve zindelik yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 5. 3 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin medeni durum ile ilişkisi

	Evli (n=61) Ortalama± SS	Bekâr (n=39) Ortalama±SS	p	t
DÖNFF	75.2 ± 13.9	78.9 ± 14.6	0.194	1.30
DÖNSF	39.7 ± 10.1	37.2 ± 8.9	0.221	1.23
DÖNFRF	39.2 ± 47.3	49.9 ± 47.7	0.275	1.09
DÖNERF	40.9 ± 46.1	52.9 ± 45.7	0.206	1.27
DÖNMS	59.3 ± 9.8	57.3 ± 9.3	0.312	1.01
DÖNZİN	57.5 ± 9.1	51.5 ± 8.4	0.001*	3.30
DÖNAĞRI	42.4 ± 24.2	45.7 ± 28.3	0.526	0.63
DÖNGS	50.6 ± 8.1	49.2 ± 7.7	0.377	0.88

* $p<0.05$ önemli

Medeni durumuna göre hasta gruptaki evli ve bekâr bireylerin Yaşam kalitesi bileşenlerinin puanları karşılaştırıldığında zindelik yönünden farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Evli bireylerin zindelik puanları daha iyi çıkmıştır.

Tablo 5. 4 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın (n=69)	Erkek (n=31)	p	t
	Ortalama± SS	Ortalama± SS		
DÖNFF	74.1 ± 14.6	82.2 ± 11.9	0.008*	2.71
DÖNSF	38.9 ± 9.7	38.3 ± 9.8	0.785	0.27
DÖNFRF	38.3 ± 46.7	54.7 ± 48.1	0.110	1.61
DÖNERF	41.9 ± 45.6	53.6 ± 46.8	0.241	1.17
DÖNMS	58.5 ± 9.1	58.7 ± 10.9	0.92	0.10
DÖNZİN	54.5 ± 10.1	56.7 ± 7	0.26	1.13
DÖNAĞRI	43.7 ± 25.7	43.7 ± 26.6		
DÖNGS	50.2 ± 8.3	50.0 ± 6.9	0.93	0.09

P<0.05 önemli

Yaşam kalitesi bileşenlerinin puanının FMF tanılı hastaların cinsiyeti ile karşılaştırılmasında; hasta grupta kadın ve erkeklerde sadece Fiziksel Fonksiyon yönünden farklılık önemli bulunmuştur(p<0.05). Erkek hastaların fiziksel fonksiyon puanı daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 5. 5 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin kolşisin kullanım durumuna göre karşılaştırılması

	Düzenli (n=87) Ortalama±SS	Düzensiz (n=13) Ortalama±SS	p	t
DÖNFF	77.9 ± 11.8	67.7 ± 23.9	0.152	1.52
DÖNSF	38.6 ± 9.3	39.7 ± 12.3	0.678	0.41
DÖNFRF	47.1 ± 48.1	19.2 ± 37.1	0.026*	2.42
DÖNERF	46.3 ± 45.8	41.0 ± 49.3	0.702	0.38
DÖNMS	58.3 ± 9.2	60 ± 12.6	0.567	0.57
DÖNZİN	55.3 ± 9.3	54.2 ± 9.3	0.689	0.40
DÖNAĞRI	43.9 ± 25.1	42.3 ± 31.1	0.835	0.20
DÖNGS	50.1 ± 7.2	50.4 ± 11.8	0.894	0.13

P<0.05 önemli

SF-36 bileşenlerinin puanının kolşisin kullanım durumu ile dağılımına bakıldığında Fiziksel Rol fonksiyonu yönünden farklılık önemli bulunurken(p<0.05), diğer parametreler önemsiz bulunmuştur. Kolşisin kullanımı düzenli olan hastalarda Fiziksel Rol fonksiyonu daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 5. 6 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin kolşisine cevap durumuna göre dağılımı

	Tam yanıt (n=71) Ort± SS	Kısmi yanıt (n=29) Ort± SS	p	t
DÖNFF	79.1 ± 11.7	70.7 ± 17.9	0.007*	2.75
DÖNSF	39.8 ± 10.1	36.1 ± 8.2	0.077	0.24
DÖNFRF	54.5 ± 48.3	16.2 ± 32.9	0.001*	4.58
DÖNERF	52.1 ± 46.7	29.8 ± 41.1	0.022*	2.35
DÖNMS	59.5 ± 9.8	56.1 ± 9.1	0.109	1.61
DÖNZİN	55.7 ± 8.8	53.8 ± 10.3	0.336	0.96
DÖNAĞRI	41.4 ± 25.8	49.3 ± 25.4	0.167	1.39
DÖNGS	49.9 ± 8.2	50.5 ± 7.4	0.744	0.32

*p<0.05 önemli

Kolşisine cevap durumuna bakıldığında 71(%71) hastada kolşisine yanıt tam iken 29 (%29) hastada kolşisine kısmi yanıt olduğu görülmüştür. SF-36 bileşenlerinin puanının kolşisine cevap durumuna göre ilişkisine bakıldığında; FMF hastalarında Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Fonksiyonu, Emosyonel Rol Fonksiyonu yönünden farklılık önemli bulunurken($p<0.05$) , diğer parametreler farkı önemsiz bulunmuştur. Kolşisine yanıtı tam olanlarda Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Fonksiyonu, Emosyonel Rol Fonksiyonu puanları daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 5. 7 FMF hastalarında SF–36 bileşenlerinin puanının gelir düzeyi ilişkisine göre dağılımı

	Gelir düzeyi ≤ 1000 TL (n=57) Ort \pm SS	Gelir düzeyi 1001–3000 TL (n=43) Ort \pm SS	p	t
DÖNFF	76.1 \pm 14.7	77.3 \pm 13.8	0.653	0.41
DÖNSF	39.7 \pm 9.9	37.3 \pm 9.3	0.221	1.23
DÖNFRF	41.1 \pm 47.6	46.4 \pm 47.8	0.582	0.55
DÖNERF	44.9 \pm 46.5	46.4 \pm 46.1	0.877	0.15
DÖNMS	58.9 \pm 10.2	58.1 \pm 8.9	0.648	0.46
DÖNZİN	56.1 \pm 9.5	53.9 \pm 8.9	0.246	1.16
DÖNAĞRI	40.5 \pm 21.9	47.9 \pm 29.9	0.156	1.42
DÖNGS	49.5 \pm 8.5	50.9 \pm 6.9	0.357	0.92

$p>0.05$ önemsiz

Çalışmamıza katılan hastaların %57 sinin gelir düzeyi aylık 1000 TL altında olup , %43 ‘ ünün gelir düzeyi 1000–3000 TL arasında olup FMF hastalarında; Yaşam kalitesi bileşenlerinin puanının gelir düzeyi ile ilişkisi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5. 8 SF-36 bileşenleri puanının FMF atak sayısına göre dağılımı

	Ayda birden fazla atak (n=12) Ort ± SS	Ayda bir atak (n=49) Ort ± SS	2 Ayda bir atak (n=13) Ort±SS	6 Ayda bir atak (n=26) Ort±SS	KW	P
DÖNFF	70.4 ± 17.7	76.7 ±15.1	80.4 ± 10.3	77.5 ± 12.3	2.40	0.493
DÖNSF	41.2 ± 10.6	38.4 ± 9.1	39.7 ± 11.5	37.6 ± 9.9	0.75	0.860
DÖNFRF	39.3 ± 45.9	51.9 ± 48.9	30.7 ± 44.6	35.4 ± 46.5	2.75	0.431
DÖNERF	41.5 ± 42.9	49.6 ± 46.7	30.7 ± 43.9	47.3 ± 48.2	2.00	0.572
DÖNMS	59.7 ± 4.9	59.5 ± 10.4	61.2 ± 7.7	54.9 ± 10.1	7.64	0.054
DÖNZİN	53.3 ± 9.6	54.5 ± 9.4	58.8 ± 6.2	55.5 ± 10.1	3.66	0.030
DÖNAĞRI	47.7 ± 22.6	44.1 ± 25.2	42.3 ± 25.9	41.9 ± 29.4	0.64	0.646
DÖNGS	50.1±7.7	50.1 ± 7.6	51.9 ± 4.3	49.4 ± 9.9	1.15	0.764

P<0.05 önemsiz

Atak sayısına göre hasta bireylerin yaşam kalitesi bileşenleri puanının karşılaştırılmasında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Tablo 5. 9 FMF hastalarında SF-36 bileşenlerinin puanının eğitim düzeyine göre dağılımı

	İlkokul (n=31) Ort ± SS	Ortaokul (n=19) Ort ± SS	Lise (n=34) Ort ± SS	Üniversite (n=26) Ort ± SS	KW	P
DÖNFF	70.5±15.1	78.4±9.6	80.1±11.8	79.9±18.7	11.95	0.008*
DÖNSF	32.9±9.9	35.3±5.9	37.2±9.4	38.8±11.3	11.13	0.011*
DÖNFRF	23.3±40.8	51.2±48.3	53.6±50.1	51.6±45.2	8.33	0.040*
DÖNERF	18.2±35.3	61.3±46.2	56.8±47.5	56.9±41.7	16.22	0.001*
DÖNMS	57.8±7.2	60.0±8.9	58.5±11.8	58.5±10.3	1.05	0.788
DÖNZİN	57.6±9.5	52.9±8.4	56.2±9.6	51.3±8.0	6.89	0.075
DÖNAĞRI	44.0±22.9	35.9±25.9	43.7±27.2	52.4±27.4	2.14	0.583
DÖNGS	50.3±8.5	50.3±7.1	48.9±8.2	51.9±7.3	0.68	0.877

P<0.05 önemli

Eğitim durumuna göre hasta bireylerin yaşam kalitesi puanları karşılaştırılmasında; fiziksel fonksiyon değerlerinde farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında ilkokul ile (lise-niversite) arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$) diğer eğitim grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. İlkokul mezunlarının Fiziksel Fonksiyon değerleri daha düşük çıkmıştır.

Fiziksel Rol Fonksiyonu değerleri karşılaştırıldığında eğitim düzeyi, ilkokul ile (lise-niversite) arasında farklılık önemli bulunmuştur. İlkokul mezunlarının Fiziksel Rol Fonksiyonu değerleri daha düşük çıkmıştır.

Emosyonel Rol Fonksiyonu değerleri karşılaştırıldığında eğitim düzeyi ilkokul olan hastaların Emosyonel Rol Fonksiyonu değerleri eğitim düzeyi ortaokul-lise-niversite olan hastalara göre daha düşük bulunmuştur.

Diğer fonksiyonlar açısından hastaların eğitim düzeyi ile Mental Sağlık, Zindelik, Ağrı, Genel Sağlık puanları arasında farklılık anlamsız bulunmuştur.

Tablo 5. 10 FMF hastalarında SF–36 bileşenlerinin yaşanılan yere göre dağılımı

	şehir (n=70) Ort \pm SS	İe (n=21) Ort \pm SS	Köy (n=9) Ort \pm SS	KW	P
DNFF	76.9 \pm 15.2	76.4 \pm 13.3	75.0 \pm 8.3	0.07	0.779
DNSF	37.9 \pm 10.2	40.3 \pm 8.0	41.6 \pm 9.2	1.86	0.173
DÖNFRF	45.2 \pm 47.1	51.2 \pm 50.3	11.1 \pm 33.3	0.10	0.749
DÖNERF	45.1 \pm 45.4	52.3 \pm 47.8	33.3 \pm 50.0	0.49	0.484
DNMS	59.5 \pm 9.7	56.6 \pm 10.0	55.6 \pm 7.8	2.04	0.153
DÖNZİN	55.6 \pm 9.2	51.7 \pm 8.6	60.0 \pm 10.0	2.05	0.151
DNAĒRI	41.8 \pm 25.2	43.5 \pm 26.7	58.7 \pm 26.4	0.12	0.728
DNGS	50.5 \pm 6.9	49.5 \pm 8.2	48.3 \pm 13.7	0.18	0.671

$p>0.05$ nemsiz

Yaşanılan yerleşim yerine göre hasta bireylerin yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 5. 11 FMF hastalarında SF–36 bileşenlerinin, hastalık ağırlık skorlamasına göre karşılaştırılması

	Hafif hastalık (n=27) Ort ± SS	Orta hastalık (n=68) Ort ± SS	Ağır hastalık (n=5) Ort ± SS	KW	P
DÖNFF	80.4±11.9	75.7±13.6	69.0±28.6	2.35	0.308
DÖNSF	37.9±8.3	38.8±10.3	41.8±9.2	0.59	0.741
DÖNFRF	45.3±50.0	41.8±46.8	55.0±51.2	0.20	0.902
DÖNERF	50.6±48.3	42.0±45.2	66.6±47.2	1.73	0.421
DÖNMS	57.6±10.4	59.4±9.4	52.0±6.3	3.62	0.163
DÖNZİN	55.9±10.2	55.1±9.0	52.0±9.1	0.70	0.702
DÖNAĞRI	40.8±27.7	44.3±24.4	50.8±37.3	0.74	0.688
DÖNGS	50.2±7.1	50.4±7.7	45.0±14.1	4.13	0.126

p>0.05 önemsiz

FMF hastalık ağırlık skorlamasına göre; hastaların %27 si hafif hastalık, %68 orta hastalık, %5 ağır hastalık olarak değerlendirildi. Hastalık ağırlık skorlamasına göre yaşam kalitesi bileşenleri puanları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Fiziksel fonksiyon, mental sağlık, zindelik ve genel sağlık parametreleri açısından ağırlık skorlaması hafif olan hastaların, ağırlık skorlaması ağır olan hastalara göre puanları daha yüksekti fakat fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Tablo 5. 12 Yaşam kalitesi bileşenlerinin FMF mutasyon şekline göre dağılımı

	Homozigot (n=17) Ort ± SS	Bir Heterozigot (n=39) Ort ± SS	İki Heterozigot (n=34) Ort ± SS	Mutasyon Yok (n=3) Ort ± SS	KW	p
DÖNFF	70.6 ± 23.4	76.8 ± 11	78.1 ± 11.7	86.7 ± 2.9	2.93	0.402
DÖNSF	38.8 ± 10.4	37.2 ± 7.4	40.8 ± 9.6	40.3 ± 22.9	2.53	0.469
DÖNFRF	48.4 ± 48	46 ± 48.5	42.6 ± 49	49 ± 44.2	0.97	0.807
DÖNERF	54.8 ± 45.5	46.9 ± 45.7	39.2 ± 47.5	22 ± 19	1.75	0.625
DÖNMS	54.8 ± 8.3	59.5 ± 10	57.3 ± 8.3	65.3 ± 4.6	7.15	0.067
DÖNZİN	50.6 ± 9.3	55.8 ± 9.8	55.9 ± 8.4	66.7 ± 2.9	9.54	0.023*
DÖNAĞRI	34.4 ± 28.1	47.4 ± 24	43.4 ± 26.5	33 ± 22	3.63	0.303
DÖNGS	48.8 ± 12.4	50.2 ± 5.9	50.4 ± 7.2	43.3 ± 11.5	1.37	0.712

P<0.05 önemli

Mutasyon şekline göre yaşam kalitesi bileşenleri karşılaştırılması yapılırken bir bireyde 1 homozigot + 1 heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Bu birey analiz dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan toplam 100 FMF hastasının %17 sinde homozigot mutasyon, %39 unda bir heterozigot mutasyon, %34 ünde bileşik iki heterozigot mutasyon tespit edilmiş olup, %3 ünde ise MEFV mutasyonu saptanmamıştır. MEFV mutasyonu olan 6 hastanın ise sonucuna ulaşılammıştır. İkişerli olarak gruplar karşılaştırıldığında; homozigot MEFV mutasyona sahip hasta bireylerle, MEFV mutasyonu saptanamayan hasta bireylerin arasındaki farklılık önemli bulunmuştur (p<0.05). Mutasyon saptanmayan bireylerin zindelik puanları daha yüksek çıkmıştır. Diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Çalışmaya alınan 100 hastanın 26 inde (%26) Apendektomi öyküsü mevcuttu. Apendektomi MEFV mutasyon ilişkisine bakıldığında, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu.

Anne-baba arasında akrabalık olan FMF hastalarında mutasyon şekli incelendiğinde farklılık önemli bulunmuştur. Akriba olan bireylerde daha fazla oranda homozigot mutasyon tespit edilmiştir.

6.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte peritonit, plörezi ve artrit ile karakterizedir (24). Daha seyrek olarak perikardit, orşit, epididimit, miyozit ve menenjit gibi ataklar da görülebilir (25).

Karın ağrısı hastaların % 90'ında görülür ve % 68'inde tek bulgudur (29). Hasta klinik ve patolojik olarak akut peritonit tablosundadır (30). Çalışmamıza alınan hastalarda %92 oranında karın ağrısı tespit edilmiştir. Atak sırasında tablo akut batını taklit edebildiğinden, hastaların % 30-40'ı apendektomi veya kolesistektomi operasyonu geçirebilmektedir (23). Çalışmamıza alınan hastaların %26'sında apendektomi öyküsü tespit edilmiş olup literatürle uyumludur.

Ateş, FMF hastalığının tanısı için majör kriter ve önemli klinik bulgu olup 38–40 dereceye kadar çıkabilir ve 12–96 saat sürebilir. Son derece nadir olmakla birlikte %2 tek bulgu olabilir (16, 17, 31, 32). Çalışmamıza alınan hastaların atakları döneminde %87'sinde ateş tespit edilmiştir.

Eklem bulguları, FMF hastalarında ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen 3.klinik bulgudur. Eroziv değişiklik yapmayan eklem tutulumu ve en sık monoartrit şeklinde olmak üzere %50–75 sıklıkta bildirilmiştir. Genelde alt ekstremiteler olmak üzere büyük eklemler (dizler, ayak ve ayak bilekleri) tutulur. Eklemler ataklar arasında normaldir. Eklem bulguları bazen tek bulgu olabilir (22, 23, 31, 32). Eklem tutulumu %70 olguda artrit , %30 olguda artralji şeklindedir. Çalışmamıza alınan hastaların %81'inde eklem bulgusu tespit edilmiş olup literatürle uyumludur.

Plevranın inflamasyonuna bağlı göğüs ağrısı atakları hastaların %30'unda bildirilmiştir. Bu ataklar genelde tek taraflıdır ve abdominal ve eklem ataklarıyla benzer şekilde saatler veya günler sürebilir (35). Çalışmamıza alınan hastaların atakları döneminde %25'inde göğüs ağrısı tespit edilmiş olup bulgumuz literatürle uyumludur.

Erizipel benzeri döküntü FMF hastalarında %7–40 oranında bildirilmiştir (23). Yapılan bir çalışmada cilt bulgularının tüm FMF olgularının %20,9' unda bulunduğu bildirilmiştir (15). Çalışmamıza alınan hastaların atakları döneminde %12'sinde erizipel benzeri döküntü tespit edilmiş olup literatürle uyumludur.

Çalışmamızda 100 FMF hastasından, mutasyon sonucu bilinen 94 hastanın 17 sinde homozigot mutasyon, 39 unda bir heterozigot mutasyon, 34 ünde bileşik iki heterozigot mutasyon, bir bireyde 1homozigot+ 1heterozigot mutasyon tespit edilmiş olup, FMF hastalarının 3'ünde ise MEFV mutasyonu saptanmamıştır. MEFV mutasyonu olan 6 hastanın ise sonucuna ulaşılammıştır.

Çalışmamıza alınan FMF hastalarındaki mutasyon dağılımı sıklık sırasına göre; homozigot+heterozigot M694V mutasyonu %53.2, M680I %29.8, E148Q %17 V726A %13.8, A744S %5.5, R761H %5.3, P369S %4.3, F479L %2.1, K695R %1 %3,2 hastada ise taranan 12 mutasyondan herhangi biri yoktu.

Türklerde en sık FMF hastalık mutant geninin M694V mutasyonunun olduğu gösterilmiştir. Akar ve ark. (53) FMF tanısı ile izledikleri 230 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, mutasyonların sıklık sırasına göre M694V (%44), M680I (%12), V726A (%11), M694I (%3) olduğunu belirtmişlerdir. Bakkaloğlu'nun (25) yaptığı bir çalışmada ise M694V %51, M680I %14, V726A %9 oranında saptanmıştır. Yeşilada ve ark.(54) yaptığı bir çalışmada P369S %2,69, F479L %0,54, M694I %1,08 ve K695R %1,08 olarak rapor edilmiştir. Türk FMF Çalışma Grubunun 2005 yılında yayınladığı 2838 hastayı kapsayan bir çalışmada 1090 hasta allel frekansları açısından değerlendirilmiş ve M694V %51.4, M680I %14.4, V726A %8.6 bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda M694V %53.2, M680I %29.8 olarak tespit edildi. E148Q mutasyonunun ülkemiz için sıklığı %13 olarak rapor edilmektedir (54). Bizim çalışmamızda ise E148Q %17 olarak belirlenmiştir. Sıklıkla Arap popülasyonlarında rastlanıldığı belirtilen A744S mutasyonu (55), Türk popülasyonunda %4.8 olarak rapor edilmiştir (54). Bizim çalışmamızda A744S %7.4 olarak belirlenmiştir. V726A mutasyonuna Türk FMF hastalarında %8.6 sıklıkla rastlanıldığı belirtilmektedir (15).Yapılan başka bir benzer çalışmada V726A mutasyonuna için oran %4,8 olarak rapor edilirken bizim çalışmamızda V726A %13,8 olarak belirlenmiştir. Yeşilada ve ark. (54) çalışmalarında P369S %2.7, F479L %0.5, M694I %1.1 ve K695R %1 olarak rapor edilirken, bizim çalışmamızda, P369S %4.3, F479L %2.1, K695R %1.1 olarak belirlenmiştir. Avusturyalı 199 FMF hastalarında yapılan bir çalışmada 9 hastada %4.2 R761H mutasyonu saptanmıştır (56). Yapılan başka bir çalışmada hastaların %7,5'inin Türk olduğu çalışma grubunda alellerin %2,2'sinde R761H mutasyonu rapor edilmiştir (57). Bizim

çalışmamızda R761H %5,3 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar bize Türk popülasyonunda bu mutasyonların daha seyrek görüldüğünü gösterir.

Çalışmamızda FMF hastalarına sağlıklı kişilerle karşılaştırmak suretiyle SF-36 anketi kullanılarak SF-36 ölçeğinin standart değerlendirilmesi yapıldı. Daha önce yapılmış bir çalışmada, FMF hastalarında, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi; SF-36 formuyla, duyu durum; hastane anksiyete depresyon skalası ile değerlendirilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, FMF hastaların ortalama skorları düşük olduğu bildirilmiş. Herbir SF-36 subskalasında da fiziksel komponent, FMF'li grupta kontrol grubuna göre önemli derecede az tespit edilmiş (92). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçüm değerleri puanları karşılaştırıldığında, fiziksel komponentin yanında, emosyonel rol fonksiyonu, mental sağlık, genel sağlık parametreleri yönünden de FMF hastalarının, kontrol grubundaki bireylere göre SF-36 puan değerleri daha düşük olup yaşam kaliteleri daha düşük bulundu. Sosyal fonksiyon ve zindelik yönünden gruplar arası farklılık tespit edilmedi.

Çalışmamızda FMF hastalarının medeni durumuna göre SF-36 yaşam kalitesi bileşenlerinin puanları karşılaştırıldığında, evli bireylerin zindelik puanları daha iyi idi.

Çalışmamızda SF-36 yaşam kalitesi bileşenlerinin puanının, aylık gelir düzeyine göre, FMF atak sayısına göre, yaşanan yerleşim yerine göre, karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. FMF hastalarımızın SF-36 parametreleri, atak sayısından, gelir düzeyinden, yaşanan yerleşim yerinden etkilenmemektedir.

Çalışmamızda yaşam kalitesi bileşenlerinin puanının FMF tanılı hastaların cinsiyeti ile karşılaştırılmasında; Erkek FMF hastalarının, Bayan FMF hastalarına göre fiziksel fonksiyon puanı daha yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda, kolşisin kullanımı düzenli olan hastalarda yaşam kalitesi bileşenlerinden fiziksel rol fonksiyonu puanı daha yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda FMF hastalarında kolşisine yanıtı tam olanlarda yaşam kalitesi bileşenlerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol fonksiyonu, emosyonel rol fonksiyonu puanları daha yüksek çıkması ilacın bu fonksiyonlar üzerine olumlu etki yaptığını işaret etmektedir.

Çalışmamızda FMF hastalık ağırlık skorlamasına göre; hastaların %27 si hafif hastalık, %68 orta hastalık, %5 ağır hastalık olarak değerlendirildi. Ağır

hastalıkta hafif ve orta gruba göre SF-36 parametrelerinin daha düşük olması beklirken anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat skorlaması ağır olan grubun dönüştürülmüş fiziksel fonksiyon puanları daha düşüktü. Hasta sayısının artması durumunda bu fark anlamlılığa ulaşabilirdi.

FMF hastalarının atak sayısına göre de yaşam kalitesi ölçek puanları arasında önemli fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda hastaların eğitim düzeyine göre yaşam kalitesi bileşenleri puanı karşılaştırılmasında ilkokul mezunlarının, fiziksel fonksiyon, emosyonel rol fonksiyonu, fiziksel rol fonksiyonları değerleri daha düşük çıkmıştır. Hastalarda eğitim düzeyi arttıkça bu fonksiyonlar için puanların arttığı tespit edilmiştir. Buradan şu anlam çıkabilir ki eğitim düzeyi arttıkça hastaların kendine güvenlerinin daha fazla olması ve olaylara daha iyimser bakmaları strese bağlı olarak gelişen ankisiyete düzeylerini düşürmekte ve böylece Fiziksel kısıtlaması azalmakta ve emosyonel rol fonksiyonu iyileşmektedir şeklinde açıklanabilir.

Çalışmamızda mutasyon şekline göre yaşam kalitesi bileşenleri puanları karşılaştırılması yapılırken sadece bir hastada homozigot mutasyona ilave olarak bir heterozigot mutasyon da saptanmıştır. MEFV mutasyonu olan 6 hastanın ise sonucuna ulaşılammıştır. İkişerli olarak gruplar karşılaştırıldığında(bir heterozigot mutasyon, iki heterozigot mutasyon, homiozigot mutasyon saptanan ve mutasyon saptanmayan hastalar); homozigot MEFV mutasyona sahip hasta bireylerin zindelik puanının, mutasyon saptanmayan FMF hastalarına göre, zindelik puanlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda %84 hastanın FMF hastalık başlama yaşı 20 yaş altında tespit edilmiştir.

Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Fonksiyonu, Emosyonel Rol Fonksiyonu, Mental Sağlık, Genel sağlık parametreleri yönünden FMF hastalarının, kontrol grubundaki bireylere göre değerleri daha düşük olup yaşam kaliteleri daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda evli FMF hastalarının zindelik puanları daha yüksek çıkmıştır. Erkek FMF hastalarının, Bayan FMF hastalarına göre fiziksel fonksiyon puanı daha yüksek çıkmıştır.

FMF hastalarımızın SF-36 parametreleri, atak sayısından, gelir düzeyinden, yaşanılan yerleşim yerinden etkilenmemektedir.

FMF hastalarında kolşisin kullanımı düzenli olup, kolşisine yanıtı tam olanların özellikle fiziksel fonksiyon puanları yükselmektedir.

Çalışmamızda FMF hastalarının hastalık ağırlık skorlamasına göre %27'si hafif hastalık, %68 orta hastalık, %5 ağır hastalık olarak değerlendirildi. Çalışmamızda FMF hastaların atak sayısına, hastalık ağırlık skorlamasına göre yaşam kalitesi ölçek puanları arasında önemli fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hastaların eğitim düzeyine göre yaşam kalitesi bileşenleri puanı karşılaştırılmasında ilkokul mezunlarının, fiziksel fonksiyon, emosyonel rol fonksiyonu, fiziksel rol fonksiyonları değerleri daha düşük çıkmıştır. Hastalarda eğitim düzeyi arttıkça bu fonksiyonlar için puanların arttığı tespit edilmiştir.

Mutasyon saptanmayan FMF hastalarının zindelik puanları, homozigot MEFV mutasyona sahip hasta bireylerden daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamıza alınan hastalarda %92 oranında karın ağrısı tespit edilmiş ve hastaların %26'sında apendektomi öyküsü tesbit edilmiştir.

8. KAYNAKLAR

1. Eshel, G., Zemer, D., Bar-Yochai, A.: Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 109: 164–165, 1988.
2. Barakat, M.H., Mustafa, H.T., Shakir, R.A.: Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. *Arch Neurol* 45: 926–927, 1988.
3. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14 (3): 477–498, 2000.
4. Doğanavşargil E. Ailesel Akdeniz Ateşii. In: Doğanavşargil E, Gümüşdiş G, eds. *Klinik Romatoloji*. İzmir:541–555, 2003.
5. Orbach H, Chetrit E. Familial mediterranean fever- a review and update. *Minerva Med*; 92 (6): 421–430, 2001.
6. Janeway TC, Mosenthal HC. ‘An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism!’, *Trans Assoc Am Phys*;23: 504–518,1908.
7. Siegal S. ‘Benign paroxysmal peritonitis’, *Ann Intern Med* 23:1–21, 1945.
8. Reimann, H. A. "Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia." *J Am Med Assoc*, 136(4); 239–244,1948
9. Heller H., Sohar E., Sherf L., ‘Familial Mediterranean fever’, *Arch Int Med*;102:50 1958.
10. Y Sohar E, Pras M, Heller J, et al., ‘Genetics of familial Mediterranean fever (FMF)’, *Arch İnt Med.*;107:109-118, 1961.

11. Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tip Cem Mec No:12, 1946.
12. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med;287(25):1302, 1972.
- 13.Özkan E,Okur Ö,Ekmekçi A,Özcan R,Tağ T.A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull İstanbul; 5:44–49,1972.
- 14.Aldea A, Calafell F, Arostegui JI, lao O, Rius J, Plaza S, et al. The west side story: MEFV haplotype in spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination hot-spot at the MEFV locus. Clin Genet.;71(5):458–467, 2007.
- 15.Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF)in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore);84(1):1–11, 2005.
- 16.Kastner DL, asebtijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes, IN Arthritis and Allied Conditions A Text Book of Rheumatology, Philadelphia, Lippincott-Wilkins, sayfa:1411–1459, 2005.
- 17.Mikula M,Buller A,Sun W; Strom CM. Prevalence of known mutations IN the familial Mediterranean fever gene (MEFV) in various carrier screening populations GenetMed. May 10(5):349–352, 2008.
18. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. Clin Exp Rheumatol. Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S31–33, 2004.
- 19.Stoffman N,Magal N,Shohat T,Lotan R,Koman S,Oran A, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. Eur J Hum Genet. ;8(4):307–310, 2008.

20. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (™). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, 2000.
21. McDermott MF, Aksentsev I. The autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*;2(6):511–516, 2002.
22. Boxer LA, Familial Mediterranean Fever; In Cecil Textbook of medicine, 21st edition; Goldman L and Bennett JC eds, WB Saunders Company; Philadelphia Pennsylvania, USA, sayfa 916–917, 2000.
23. Ben-Chetrit, E., Gutman, A., Levy, M.: Familial Mediterranean Fever, *Lancet*, 351: 659–664, 1998.
24. Livneh, A., P. Langevitz, D. Zemer, N. Zaks, S. Kees, T. Lidar, et al. "Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever." *Arthritis Rheum*, 40(10); 1879–1885, 1997.
25. Bakkaloğlu, A. "Familial Mediterranean fever." *Pediatr Nephrol*, 18(9); 853–859, 2003.
26. Pras, M. "Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene." *Scand J Rheumatol*, 27(2); 92–97, 1998.
27. Yılmaz, E., S. Özen, B. Balçı, A. Düzova, R. Topaloğlu, N. Beşbaş, et al. "Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population." *Eur J Hum Genet*, 9(7); 553–555, 2001.
28. Balçı, B., K. Tınaztepe, E. Yılmaz, S. Gücer, S. Özen, R. Topaloğlu, et al. "MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study." *Nephrol Dial Transplant*, 17(11); 1921–1923, 2002.
29. Pras, M., Kastner, D. L.: Familial Mediterranean Fever. In: Klippel, J. H. Dieppe, P.A., Eds. *Rheumatology*, 2nd Ed, London, Mosby, 5:23.1–4, 2000.

30. Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Et Al.: The Changing Face Of The Familial Mediterranean Fever. *Semin. Arthritis Rheum.*, 26: 612-627, 1996.
31. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean feverin Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract.* Feb;59(2):202–205, 2005.
32. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype- phenotype correlation in a large group of Turkish patients with FMF: evidence for mutation -independent amyloidosis. *Rheumatology*:39:67–72, 2000.
33. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, İstanbul, 2779–2783, 2005.
34. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji*, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji; 467–474, 1999.
35. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*; 43(2):227–253, 1967.
36. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. Comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol İnt.*25(6):442–446, 2005.
37. Dilşen N. Ailevi Akdeniz Ateşi İç Hastalıkları Cilt 2 Editör Kemalettin Büyüköztürk, Bölüm 302. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul sayfa:2767–2771, 2007.
38. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, et all. Mutation and haplotype studies of FMF reveal new ancestral relationships and evidence for high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*;64:949–962, 1999.
39. Yalçinkaya F, Tekin M, Tümer N, Özkaya N, Protracted arthritis of Familial Mediterranean Fever. *B J Rheum*;36:1223–1230, 1997.

40. Langevitz P, Zemer D, Livneh A et al. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*; 21,1708–1709, 1994.
41. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. Feb 24(2):323–327, 1997.
42. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H, MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin exp Rheumatol*. Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S35–37, 2003.
43. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*;16(1–2):72–74, 2000.
44. Buskila D, Zacks N, Neuman L et al. Quality of life of patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol*; 15: 355–360, 1997.
45. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. Aug;156(8):619–623, 1997.
46. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. Apr 17;314(16):1001–1005, 1986.
47. Kavukcu S, Turkmen M, Eroglu Y, Canda T, Yorukoglu K, Igci E, et al. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*. Apr;11(2):210–212, 1997.
48. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*. Oct;59(10):836–838, 2000.
49. Livneh, A. Amyloidosis of familial Mediterranean fever (FMF): insights to FMF phenotype II: *Harefuah* 145 (10):743–748, 2006.

50. Shiora M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, et al. ASC, which composed of a PYD and CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* .;293:1314-1318, 2002.
51. Celkan T, Çelik M, Kasapçopur Ö, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Ped Hematol Oncol*;22:657–665, 2005.
52. Özel A, Demirtürk L., Yazgan Y., Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis*;32:504–509, 2000.
53. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçmkaya F, Akar E, Çakar N, Turner N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. *Human Mutation* 15:118–119,2000.
54. Yeşilada E., Savacı S., Yüksel Ş., Gülbay G., Otlu G., Kaygusuzoğlu E., ‘Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları’, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 5;12(4)235–238, 2005.
55. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment *Sante*.14.261–266, 2004.
56. Oberkanins, C., A. Weinhausel, G. Kriegshäuser, A. Moritz, F. Kury and O. A. Haas. "Genetic testing for familial Mediterranean fever in Austria by means of reverse-hybridization teststrips." *Clin Chem*, 49(11); 1948–1950, 2003.
57. Tchernitchko, D., M. Legendre, C. Cazeneuve, A. Delahaye, F. Niel and S. Amselem. "The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever." *Hum Mutat*, 22(4); 339–340, 2003.
58. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever *Semin Arthritis Rheum*, 2007.

- 59 Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. Aug;35(1):57–64, 2005.
60. Lidar M, Tokov I, Chetrit A, Zaks N, Langevitz P, Livneh A. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol*; 23(3):357–363, 2005.
61. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc*; 72(9):806–817, 1997.
62. Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*; 136(12):1487–1494, 2000.
- 63.Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*; 22(2):175–177, 1999.
- 64.Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*;73(3):133–144, 1994.
- 65.Levinger U, Monselise A. Reporting a desensitization protocol for colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol*; 19(5):S–79, 2001.
66. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum*;33(4):273–282, 2004.
- 67 Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol*;30(12):2620–2623, 2003.

68. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol*;13(1):38–40, 2007.
69. Ozgocmen S, Ozcakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol*; 25(1):83–87, 2006.
70. Sakallioğlu O, Duzova A, Özen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*;24(4):435–437, 2006.
71. Seyahi E, Özdoğan H, Çelik S, Ugurlu S, Yazıcı H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: Thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*; 24(5 suppl 42):S99–103, 2006.
72. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hızlı N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*; 36(9):1005–1008, 1997.
73. Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*; 22(4 Suppl 34):S37–40, 2004.
74. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*;6(1):1–6, 1999.
75. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet*; 7(3):287–292, 1999.
76. Gershoni-Baruch R, Brik R, Lidar M, Shinawi M, Livneh A. Male sex coupled with articular manifestations cause a 4-fold increase in susceptibility to amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V-MEFV mutation. *J Rheumatol*; 30(2):308–312, 2003.
77. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The

contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*; 48(4):1149–1155, 2003.

78. Gorevic PD HP, Livneh A et al. 3 year follow-up on a treatment for amyloid A (AA) amyloidosis: efficacy and safety of eprosinate (NC-503;1,3-propanedisulfonate), the first of a new class of anti-amyloid compounds. *Arthritis Rheum*; 54(9):S-538, 2006.

79. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*; 48(7):2019–2024, 2003.

80. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*;60(4):418–422, 1992.

81. Seyahi E, Özdoğan H, Çelik S, Ugurlu S, Yazıcı H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S99–103. Erratum in: *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun;25(3):507–508, 2007.

82. Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, Shimojima Y, Ikeda S. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med*;46(15):1247–1249, 2007.

83. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*;146:825–826, 2007.

84. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. *Ann N Y Acad Sci*; 146: 825–826, 2007.,

85. Alpay N, Sumnu A, Çalışkan Y, Yazıcı H, Türkmen A, Gül A. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine –resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* Apr 13, 2010.
86. Koçyigit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. “Kısa Form-36’nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği”, *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 12(2):102–106, 1999.
87. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients. *American Journal of Kidney Diseases*; 33: 443–464, 2001.
88. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. “Quality of Life Measures”, *Br J Rheumatol* 35(3):275–281, 1996.
89. Çiftçi E, Ince E, Doğru U. Pyrexia of unknown origin in children: a review of 102 patients from Turkey. *Ann Trop Paediatr.* Dec;23(4):259–263, 2003.
90. Pras E, Langevitz P, Livneh A et al. Genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report). In: Sohar E, Gafni J, Pras M, eds. *Familial Mediterranean Fever*. Tel Aviv: Freund Publishing House, 260–264, 1997.
91. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype genotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean fever: Evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Gene*;6:95–97, 1998.
92. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients serpil Muge Deger, Mehmet Akif Ozturk, Mehmet D. Demirag, Selcuk Aslan, Berna Goker, Seminur Haznedaroglu, A. Mesut Onat *Rheumatol Int.* May;31(5):623-628, 2011.

9.EKLER

Ek-1

YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
ı. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti | 1 | 2 |
| b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama | 1 | 2 |
| d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması | 1 | 2 |

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sınırlı hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ? | 1 | 2 |
| b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama | 1 | 2 |

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- | | |
|---------------|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta derecede | 3 |
| Biraz | 4 |
| Oldukça | 5 |

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- | | |
|----------------|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |
| Orta | 3 |
| Çok | 4 |
| İleri derecede | 5 |
| Çok şiddetli | 6 |

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine

alınız

- | | |
|--------|---|
| Hiç | 1 |
| Çok az | 2 |

Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum		Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

Ek-2

FMF TAKİP ve ANKET FORMU

Hasta Adı-Soyadı: _____ Dr./Tarih _____
 Dosya No: _____ Telefon: _____
 Anne Memleket: _____ Doğum yeri: _____
 Baba Memleket: _____ Cinsiyet:
 Kadın Erkek
 Anne-baba akrabalık : var yok _____
 Evli Bekar _____
 Kardeş sayısı:.....E / K..... Ailede FMF:
 var yok _____
 FMF başlama yaşı: Ailede Diyaliz:
 var yok _____
 FMF tanı yaşı: Kolşisin:
 Düzenli Düzensiz _____
 Kolşisin başlama yaşı: Kolşisine yanıt:
 Tam Kısmi Yanıtsız _____
 Tanıdan itibaren atak sayısı/yıl: _____
 Eğitim Durumu: Okuryazar/değil İlkokul Ortaokul Lise
 Üniversite _____
 Gelir düzeyi: <1000 1001-3000 >3000
 Yaşanılan yer: Büyük şehir Şehir İlçe Köy

AMİLOİDOZİS: VAR YOK
 BİYOPSİ:Tarih.../.../.....Alındığı yer: _____

MEVF MUTASYONU: Var Yok Yer: _____ Sonuç: _____
 Gravite.....Parite.....Abortus.....Yaşayan...
 Gebelikte Kolşisin : Aldı Almadı
 Gebelikte atak geçirdimi Hayır Evet Kaç kez:.....

Ek hastalık var mı? DM HT KrKC KBY Allerji
 Tbc _____
 Ameliyat oldu mu? Hayır Evet
 Tipi:.....

Kullandığı İlaçlar..... Yan etkileri _____

Fizik muayene:
 Kan Basıncı.....mmHg Ateş.....
 Nabız.....

FMF tanısı için Tel Hashomer Kriterleri	Genişletilmiş Tel Hashomer Ölçütleri	
<p>Major kriterler:</p> <p>1) Artrit ve/veya serözitin eslik ettiği tekrarlayan ates atakları. <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>2) Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>3) Kolsisine iyi yanıt <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>Minör kriterler:</p> <p>1) Tekrarlayan ates atakları <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>2) Erizipel benzeri eritem <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>3) Birinci derece akrabada FMF varlığı <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p>	<p>Majör Kriterler</p> <p>Tipik ataklar;</p> <p>1. Yaygın peritonit <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>2. Plörit veya perikardit <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>3. Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği) <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>4. Tek basına ateş <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>Minör kriterler</p> <p>Tam olmayan ataklar bir veya daha fazla bölgeyi tutabilen</p> <p>1. Karın <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>2. Göğüs <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>3. Eklem <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>4. Hareketle ortaya çıkan bacak ağrısı <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>5. Kolsisin tedavisine iyi yanıt <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p>	<p>Destekleyici bulgular</p> <p>1. Ailede FMF öyküsü <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>2. Uygun etnik köken <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>3. Yirmi yas öncesi başlama <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>4. Ağır yatak istirahati gerektiren atak <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>5. Kendiliğinden geçmesi <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>6. Ataklar arası bulgusuz dönem <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>7. Lökosit, ESH, serum amiloid A, fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden geçici enflamatuvar yanıt. <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>8. Aralıklı proteinüri, hematüri <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>9. Appendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p> <p>10. Ailede akraba evliliği olması <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H</p>
<p>Kesin tanı: 2 major veya bir majör 2 minör kriter</p> <p>Süpheli tanı: bir major ve bir minör kriter</p>	<p>Tanı için 1 veya daha fazla majör veya 2 veya daha fazla minör kriter veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici bulgu veya 1 minör kriter ile birlikte destekleyici bulgulardan ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir .</p>	